

6. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Zolpidem "Dune", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

28795

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zolpidem "Dune"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

5 mg

Hver tablet indeholder 5 mg zolpidemtartrat.

Hjælpestof,som behandleren skal være opmærksom på:

Lactosemonohydrat 49 mg.

10 mg

Hver tablet indeholder 10 mg zolpidemtartrat.

Hjælpestof,som behandleren skal være opmærksom på:

Lactosemonohydrat 99 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

5 mg

Zolpidem "Dune", filmovertrukne tabletter er hvide, ovalformede, bikonvekse tabletter med "5 mg" præget på den ene side. Længde 8 mm, bredde 4 mm og tykkelse 3,0-3,4 mm.

10 mg

Zolpidem "Dune" filmovertrukne tabletter er hvide, ovalformede, bikonvekse tabletter med "ZOLPIDEM" præget over og "10 mg" præget under en delekærv på den ene side af tabletten. Længde 10 mm, bredde 7,5 mm og tykkelse 3,1-3,5 mm.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Kortvarig behandling af søvnløshed hos voksne, når søvnløsheden er alvorlig, invaliderende eller giver patienten udtalte problemer.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Behandlingen bør være så kortvarig som muligt og må ikke vare mere end højst 4 uger, inklusive nedtrapningsperioden. Forlængelse udover den maksimale behandlingsperiode bør ikke ske uden revurdering af patientens status, da risikoen for misbrug og afhængighed øges med behandlingsvarigheden (se pkt. 4.4).

Zolpidem "Dune" virker hurtigt og skal derfor tages umiddelbart før sengetid.

Behandlingen skal tages som en enkeltdosis, og dosering må ikke gentages i løbet af den samme nat.

Den anbefalede daglige dosis for voksne er 10 mg, som skal tages umiddelbart før sengetid.

Den laveste effektive dosis af zolpidem skal anvendes, og må ikke overstige 10 mg.

**Særlige populationer**

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1.

*Ældre og svækkede patienter*

Da ældre eller svækkede patienter kan være særlig følsomme over for virkningen af zolpidem anbefales en dosis på 5 mg.

*Nedsat leverfunktion*

Da *clearance* og metabolisme af zolpidem er nedsat hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2), bør startdosis være 5 mg til denne patientgruppe og med særlig opmærksomhed på ældre patienter. Hos voksne (under 65 år) kan dosis øges til 10 mg, men kun ved utilstrækkeligt klinisk respons og hvis lægemidlet tolereres.

Anvendelse af zolpidem til patienter med alvorlig leverinsufficiens er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Administration

Kun til oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Zolpidem "Dune" er kontraindiceret hos patienter med:

* Myastenia gravis.
* Obstruktiv søvnapnø
* Alvorlig leverinsufficiens.
* Akut og/eller alvorlig respirationsinsufficiens.
* Kompleks søvnadfærd efter at have taget zolpidem i anamnesen (se pkt. 4.4)
* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Zolpidem må ikke administreres til børn og unge under 18 år (se pkt. 4.2 og 5.1).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Advarsler

*Respiratorisk insufficiens*

Da hypnotika har evnen til at undertrykke respirationen, bør der tages forholdsregler, hvis zolpidem anvendes til patienter med kompromitteret respirationsfunktion (se pkt. 4.8).

*Alvorlige skader*

På grund af dets farmakologiske egenskaber kan zolpidem forårsage døsighed og et nedsat bevidsthedsniveau, hvilket kan føre til fald og som følge heraf til alvorlige skader (se pkt. 4.8).

Forsigtighedsregler

Om muligt bør årsagen til insomni afklares, og de tilgrundliggende faktorer bør behandles før ordination af hypnotika.

Manglende effekt på insomni efter en behandlingsperiode på 7-14 dage kan tyde på tilstedeværelse af en primær psykisk eller fysisk lidelse, og patienten bør evalueres omhyggeligt med jævne mellemrum.

*Generelt om hypnotika*

Følgende generel information om hypnotikas virkning bør tages i betragtning af lægen.

Tolerance
En vis nedsættelse af den hypnotiske effekt af korttidsvirkende benzodiazepiner og benzodiazepinlignende stoffer kan udvikle sig efter gentagen brug i få uger.

Afhængighed
Anvendelse af benzodiazepiner eller benzodiazepinlignende stoffer kan føre til misbrug og/eller fysisk eller psykisk afhængighed af disse præparater. Risikoen for afhængighed øges med størrelsen af dosis samt behandlingens varighed og er ligeledes større hos patienter med et tidligere alkohol- eller stofmisbrug.

Hvis der er udviklet fysisk afhængighed, vil pludseligt ophør med behandlingen medføre abstinenssymptomer. Disse kan være hovedpine eller muskelsmerter, voldsom angst eller spænding, rastløshed, konfusion, irritabilitet eller søvnløshed. I alvorlige tilfælde kan følgende symptomer forekomme: derealisation og depersonalisation, hyperacusis, følelsesløshed og prikken i ekstremiteterne, overfølsomhed over for lys, støj og fysisk kontakt, hallucinationer eller epileptiske anfald.

Rebound-effekt

Ved behandlingsophør med et hypnotikum kan der forekomme et forbigående syndrom, hvor de symptomer, som førte til behandling med benzodiazepiner eller benzodiazepin­lignende stoffer, vender tilbage i forstærket grad. Det kan være ledsaget af andre reaktioner som humørsvingninger, angst og rastløshed. Det er vigtigt, at patienten er klar over risikoen for en rebound-effekt for at minimere ængstelsen over sådanne symptomer, hvis disse skulle opstå, under nedtrapning af produktet.

For korttidsvirkende benzodiazepiner eller benzodiazepinlignende stoffer er der tegn på, at abstinenssymptomer kan vise sig i doseringsperioden, specielt hvis dosis er høj. Da abstinenssymptomer/rebound-effekt med større sandsynlighed vil forekomme efter pludselig seponering af behandlingen, anbefales en gradvis nedsættelse af dosis.

Varighed af behandlingen

Behandlingen bør være så kortvarig som muligt (se pkt. 4.2), men bør ikke overskride fire uger inkl. nedtrapningsperioden. Behandling ud over denne periode bør kun finde sted efter fornyet evaluering af situationen.

Det kan være nyttigt at informere patienten om ved behandlingsstart, at den vil være af begrænset varighed.

Psykomotorisk hæmning den efterfølgende dag

Risikoen for psykomotorisk hæmning den efterfølgende dag, herunder forringet evne til at føre motorkøretøj, øges, hvis:

* zolpidem tages inden for mindre end 8 timer før udførelse af aktiviteter, der kræver mental årvågenhed (se pkt. 4.7);
* der tages en højere dosis end den anbefalede;
* zolpidem tages samtidig med andre CNS-supprimerende stoffer eller sammen med lægemidler, der øger indholdet af zolpidem i blodet, med alkohol eller med ulovlige stoffer (se pkt. 4.5).

Amnesi

Sedativa/hypnotika kan medføre anterograd amnesi. Tilstanden opstår normalt adskillige timer efter indtagelse af lægemidlet. For at reducere risikoen bør patienten sikre sig, at han/hun kan få 8 timers uafbrudt søvn (se pkt. 4.8).

Psykiatriske og "paradokse" reaktioner

Ved anvendelse af benzodiazepiner eller benzodiazepinlignende stoffer er det kendt, at reaktioner som rastløshed, ophidselse, irritabilitet, aggressivitet, vrangforestillinger, raserianfald, mareridt, hallucinationer, psykoser, søvngængeri, upassende adfærd, øget søvnløshed og andre adfærdsmæssige problemer kan forekomme. Hvis sådanne reaktioner forekommer, bør præparatet seponeres. Disse reaktioner forekommer hyppigst hos ældre.

Psykose

Hypnotika, som f.eks. zolpidem, anbefales ikke til primær behandling af psykoser.

Selvmordstanker/selvmordsforsøg/selvmord og depression

Nogle epidemiologiske studier viser en øget forekomst af selvmordstanker, selvmordsforsøg og selvmord hos patienter med eller uden depression, som blev behandlet med benzodiazepiner og andre hypnotika, herunder zolpidem. En årsagssammenhæng er dog ikke fastslået.

På trods af at relevant klinisk, farmakokinetisk og farmakodynamisk interaktion med SSRI ikke er påvist, bør Zolpidem "Dune" administreres med forsigtighed til patienter med tegn på depression. Der kan opstå selvmordstendenser. På grund af muligheden for, at patienten med vilje tager en overdosis, bør den lavest mulige mængde medicin udleveres til disse patienter. En ikke erkendt eksisterende depression kan forværres ved brug af benzodiazepiner og benzodiazepinlignende stoffer. Benzodiazepiner og benzodiazepinlignende stoffer bør ikke alene anvendes til behandling af depression eller ængstelse associeret med depression (hos sådanne patienter er der risiko for at selvmord kan blive fremskynde).

Da insomni kan være et symptom på depression, bør patienten evalueres igen, hvis insomnien varer ved.

Somnambulisme og associerede adfærdsmønstre

Der er rapporteret kompleks søvnadfærd, herunder søvngængeri og lignende associeret adfærd som "søvn-kørsel", tilberedning og indtag af mad, udførelse af telefonopkald eller seksuel aktivitet, med manglende hukommelse af aktiviteterne hos patienter, som havde anvendt zolpidem og ikke var helt vågne. Denne adfærd kan forekomme efter den første dosis eller efterfølgende doser zolpidem. Behandling med zolpidem skal straks seponeres, hvis en patient oplever kompleks søvnadfærd pga. risiko for patienten og andre (se pkt. 4.3 og 4.8).

Anvendelse af alkohol og andre CNS-depressiva samtidig med zolpidem synes at forhøje risikoen for denne adfærd. Det samme gør sig gældende ved anvendelse af zolpidemdoser, som overstiger den anbefalede maksimale dosis.

Risici ved samtidig brug af opioider

Samtidig brug af Zolpidem "Dune" og opioider kan føre til sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig ordinering af sedative lægemidler, såsom benzodiazepiner eller benzodiazepinrelaterede lægemidler som Zolpidem "Dune", forbeholdes patienter, der ikke har andre behandlingsalternativer.

Hvis det besluttes at ordinere Zolpidem "Dune" samtidigt med opioider, bør den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingsvarigheden bør være så kort som mulig (se også de generelle dosisanbefalinger i pkt. 4.2).

Patienten skal monitoreres tæt for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne sammenhæng anbefales det på det kraftigste at informere patienten og pårørende om at være opmærksom på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Det bør også tages i betragtning, at ængstelse og ophidselse er blevet beskrevet som tegn på ukompenseret respirationsinsufficiens.

Patienter med langt QT-syndrom

Som en sikkerhedsforanstaltning bør benefit/risk-forholdet for behandling med zolpidem nøje overvejes hos patienter med kendt medfødt langt QT-syndrom.

Særlige patientgrupper

* Ældre eller svækkede patienter bør få en lavere dosis: se anbefalet dosering (pkt. 4.2). På grund af muskelafslappende effekt er der risiko for fald og, og som følge heraf, hoftefrakturer, især hos ældre patienter, når de står op om natten.
* Selv om justering af dosis ikke er nødvendig, bør der udvises forsigtighed hos patienter med nyreinsufficiens (se pkt. 5.2).
* Benzodiazepiner og benzodiazepinlignende stoffer bør anvendes med yderste forsigtighed til patienter med et tidligere alkohol- og stofmisbrug. Disse patienter bør overvåges omhyggeligt, når de får zolpidem, da der er risiko for, at de udvikler vanedannelse og psykisk afhængighed.
* Patienter med leverinsufficiens: Se anbefalinger under "Dosering og indgivelsesmåde" (pkt. 4.2).

Zolpidem "Dune" indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

Zolpidem "Dune" indeholder natrium. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Samtidig indtagelse af alkohol.*

Samtidigt indtagelse af alkohol kan forstærke præparatets sedative virkning. Dette påvirker også evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

*CNS depressiva:*

Den CNS-supprimerende effekt kan forstærkes ved samtidig brug af antipsykotika, hypnotika, anxiolytika/sedativa, antidepressiva, narkotiske analgetika, antiepileptika, anæstetika og sederende antihistaminer. Samtidig brug af zolpidem og disse lægemidler kan derfor medføre øget døsighed og psykomotorisk hæmning den efterfølgende dag, herunder forringet evne til at føre motorkøretøj (se pkt. 4.4 og 4.7).

Isolerede tilfælde af synshallucinationer er endvidere blevet rapporteret hos patienter, der tog zolpidem sammen med antidepressiva herunder bupropion, desipramin, fluoxetin, sertralin og venlafaxin.

Samtidig brug af fluvoxamin kan øge blodets indhold af zolpidem, hvorfor dette frarådes.

Ingen klinisk signifikante farmokokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner med SSRI antipressive midler blev observeret (fluoxetin og sertralin) (se pkt. 4.4).

For centralt virkende analgetika (opioider) kan øget eufori også forekomme, hvilket kan forstærke den psykiske afhængighed.

*Opioider:*

Samtidig brug af beroligende medicin såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler såsom Zolpidem "Dune" og opioider øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død på grund af additiv CNS-depressiv effekt. Dosis og varighed af samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4).

CYP450 hæmmere og fremmere

Stoffer, der hæmmer cytokrom P450 kan forstærke aktiviteten af visse hypnotika som zolpidem.

Zolpidem metaboliseres via adskillige cytokrom P450-enzymer i leveren med CYP3A4 som vigtigste enzym samt bidrag fra CYP1A2.

Rifampicin inducerer metaboliseringen af zolpidem resulterende i en reduktion på ca. 60 % i plasmakoncentration samt muligvis nedsat effekt. Lignende effekt kan ligeledes forventes for andre stoffer med stærk inducerende virkning på cytokrom P450-enzymer.

Zolpidems farmakodynamiske virkning nedsættes, når zolpidem administreres samtidig med en CYP3A4-induktor som rifampicin og prikbladet perikon.

Der er observeret farmakokinetisk interaktion mellem prikbladet perikon og zolpidem. Gennemsnitlig Cmax og AUC blev reduceret (henholdsvis 33,7 og 30,0% lavere) for zolpidem, når det blev administreret samtidig med prikbladet perikon sammenlignet med, når zolpidem blev administreret alene. Samtidig administration af prikbladet perikon kan nedsætte blodets indhold af zolpidem. Samtidig brug anbefales ikke.

Stoffer som hæmmer leverenzymer (især CYP3A4) kan øge plasmakoncentrationen og forstærke aktiviteten af zolpidem.

Samtidig anvendelse af ciprofloxacin kan øge zolpidemniveauet i blodet og frarådes.

Ketoconazol hæmmer omsætningen af zolpidem i CYP3A4 i leveren, og medfører dermed øget effekt af zolpidem. Samtidig administration af zolpidem og ketokonazol (200 mg to gange daglig), en potent CYP3A4-hæmmer, forlængede zolpidems eliminations­halveringstid, forhøjede total AUC og nedsatte tydeligt oral clearance sammenlignet med samtidig administration af zolpidem og placebo. Den totale AUC for zolpidem under samtidig administration med ketokonazol blev forhøjet med faktor 1,83, sammenlignet med zolpidem alene. En rutinemæssig dosisjustering af zolpidem er ikke fundet nødvendig, men patienter bør oplyses om, at anvendelse af zolpidem sammen med ketokonazol kan forøge den sedative effekt. Når zolpidem blev administreret samtidig med itrakonazol (en CYP3A4-hæmmer), blev dets farmakokinetik og farmakodynamik ikke ændret signifikant. Den kliniske relevans af disse resultater er ukendt. Itraconazol og fluconazol påvirker ikke omsætningen af zolpidem i leveren, hvorfor disse lægemiddelstoffer bør foretrækkes.

Kombination af Zolpidem "Dune" og muskelrelaxantia kan forøge den muskelafslappende effekt.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Zolpidem "Dune" bør ikke anvendes under graviditet.

Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at kunne vurdere sikkerheden ved zolpidem under graviditet.

Dyrestudier viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet.

Zolpidem passerer placenta.

En stor mængde data om gravide kvinder (mere end 1.000 graviditeter) indsamlet fra kohorte studier har ikke påvist tegn på øget forekomst af misdannelser efter eksponering for benzodiazepiner eller benzodiazepinlignende stoffer i graviditetens første trimester. Imidlertid er der i visse *case-control*-studier observeret en øget forekomst af læbe-ganespalte ved brug af benzodiazepiner under graviditet.

Der er beskrevet tilfælde af reduceret fosterbevægelse og variabilitet i fosterets hjerterytme efter administration af benzodiazepiner i anden og/eller tredje trimester af graviditeten.

Hvis Zolpidem "Dune" ordineres til en kvinde i den fødedygtige alder, skal hun orienteres om, at hun bør kontakte sin læge med henblik på seponering af præparatet, hvis hun planlægger at blive gravid eller har mistanke om graviditet.

Administration af zolpidem i den sidste del af graviditeten eller under fødsel er blevet associeret med påvirkning af det nyfødte barn i form af f.eks. hypotermi, hypotoni, amningsproblemer (*floppy infant*-syndrom) og respirationsdepression på grund af lægemidlets farmakologiske virkning. Der er rapporteret tilfælde af alvorlig neonatal respirationsdepression.

Børn af mødre, der indtog sedativa/hypnotika konstant under den sidste del af graviditeten, kan have udviklet fysisk afhængighed og har måske risiko for at udvikle abstinenssymptomer efter fødslen.

Relevant monitorering anbefales i den post-natale periode.

Amning

Zolpidem udskilles i modermælken i små mængder. Zolpidem bør derfor ikke gives til ammende mødre, da påvirkningen af barnet ikke er undersøgt. Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at kunne vurdere sikkerheden ved Zolpidem under amning.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Zolpidem "Dune" påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Som for andre hypnotika skal førere af motorkøretøj og maskinførere advares om, at der kan være risiko for døsighed, forlænget reaktionstid, svimmelhed, søvnighed, sløret syn / dobbeltsyn og nedsat årvågenhed og forringet køreevne morgenen efter behandlingen (se pkt. 4.8). For at minimere denne risiko anbefales en hvileperiode på mindst 8 timer mellem indtagelse af zolpidem og kørsel, anvendelse af maskiner og arbejde i højder.

Forringet køreevne og -adfærd såsom ‘søvn-kørsel’ er forekommet med zolpidem alene ved terapeutiske doser.

Endvidere øger samtidig brug af zolpidem og alkohol eller andre CNS-supprimerende stoffer risikoen for en sådan adfærd (se pkt. 4.4 og pkt. 4.5). Patienter bør advares mod at indtage alkohol eller andre psykoaktive stoffer, når de tager zolpidem.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er angivet i nedenstående tabel med brug af følgende konvention:

Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100; til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000; til <1/100); sjælden (≥1/10.000; til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000); ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra de foreliggende oplysninger).

Der er påvist dosisafhængighed af reaktioner ved brug af zolpidem, navnlig visse CNS-reaktioner. Teoretisk vil det begrænse sådanne reaktioner, hvis zolpidem tages lige inden sengetid. De optræder oftest hos ældre patienter.

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse**  | **Hyppighed** |
| Almindelig | Ikke almindelig | Sjælden | Meget sjælden | Ikke kendt |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |   |   |   | Respirationsdepression  |  |
| **Immunsystemet**  |   |   |   |   | Angioneurotisk ødem  |
| **Psykiske forstyrrelser**  | Hallucinationer Agitation Mareridt Depression (se pkt. 4.4) Emotionel indifferens.  | Konfusion IrritabilitetRastløshedAggressivitetSomnambulisme (se pkt. 4.4 "Somnambulisme og associerede adfærdsmønstre") Kompleks søvnadfærd (se pkt. 4.4) Euforisk sindstilstand  | Libidoforstyrrelser    |   | Vrede Abnorm adfærd Abstinenssymptomer (se pkt. 4.4)  Størstedelen af de psykiatriske bivirkninger er relateret til paradoksale reaktioner.  VrangforestillingerPsykose  |
| **Nervesystemet**  | Døsighed HovedpineSvimmelhedForværret insomni Kognitive sygdomme som f.eks. anterograd amnesi (amnestisk virkning kan være ledsaget af upassende adfærd)  Døsighed den efterfølgende dag.  | Paræstesi Tremor Opmærksomhedsforstyrrelse Taleforstyrrelser Ataksi  | Nedsat bevidsthedsniveau  |   |  |
| **Øjne**  |  | Diplopi Sløret syn  | Nedsat syn  |   |   |
| **Ører og labyrint**  | Vertigo  |   |   |   |   |
| **Infektioner og parasitære sygdomme**  | Øvre og nedre luftvejsinfek­tioner  |   |   |   |   |
| **Mave-tarm-kanalen**  | DiarréKvalmeOpkastningAbdominalsmerter |   |   |   |   |
| **Lever og galdeveje**  |   | Forhøjede leverenzymer  | Hepatocellulær kolestatisk eller blandet leverskade (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4)  |   |   |
| **Hud og subkutane væv**  | Hudreaktioner  | Udslæt Pruritus Hyperhidrose  | Urticaria  |   |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv**  | Rygsmerter  | Artralgi, myalgi Muskelkramper Nakkesmerter Muskelsvaghed  |   |   |   |
| **Metabolisme og ernæring**  |   | Appetitløshed  |   |   |   |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**  | Træthed  |   | Gangforstyrrelse Fald (fortrinsvis hos ældre patienter og i tilfælde, hvor zolpidem ikke blev taget i overensstemmelse med dosisanbefalingerne) (se pkt. 4.4)  |   | Tolerance over for lægemidlet  |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

I tilfælde af en overdosis af zolpidem alene eller sammen med andre CNS-depressiva (inklusive alkohol) er der rapporteret forringelse af bevidstheden varierende fra døsighed til let koma og fatal koma.

Patienter er kommet sig fuldstændig efter overdoser på op til 400 mg zolpidem, 40 gange den anbefalede dosis.

Behandling

Generel symptomatisk og understøttende behandling bør iværksættes. Omgående maveskylning bør foretages, hvor det er hensigtsmæssigt. Intravenøs væske bør gives efter behov. Hvis der ikke er nogen fordel ved mavetømning, bør aktivt kul gives for at nedsætte absorptionen. Overvågning af respirations- og kardiovaskulære funktioner bør overvejes. Beroligende midler bør undgås, selv i tilfælde af ophidselse. Brug af flumazenil kan overvejes, hvis der observeres alvorlige symptomer. Administration af flumazenil kan medføre neurologiske symptomer (kramper). Ved behandling med medicinske produkter af en overdosis, skal man være opmærksom på, at mange stoffer kan være indtaget.

På grund af zolpidems høje distributionsvolumen og proteinbinding, er hæmodialyse og forceret diurese ikke effektive foranstaltninger.

Hæmodialysestudier af patienter med nyresvigt i behandling med terapeutiske doser har vist, at zolpidem ikke kan dialyseres.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Benzodiazepinrelaterede stoffer. ATC-kode: N05CF02.

Zolpidem er et imidazopyridin, som bindes selektivt til omega1-receptorer, der udgør alfaenheden i GABA-A receptorkomplekset. Benzodiazepiner bindes non-selektivt til alle tre omega-receptorer, men zolpidem bindes fortrinsvis til omega1-receptoren.

Modulering af chloridionkanalen via denne receptor fører til zolpidems specifikke sedative virkning. Zolpidems selektive binding til omega1receptorer kan muligvis forklare det næsten fuldstændige fravær af muskelrelakserende og antikonvulsiv effekt hos dyr ved hypnotiske doser af zolpidem. Denne effekt udvises sædvanligvis af benzodiazepiner, som ikke er selektive for omega1-receptorer.

Opretholdelsen af dyb søvn (stadie 3 og 4 -slow-wave-søvn) hos mennesker kan ligeledes forklares ved zolpidems selektive omega1-binding.

Eksperimentelle undersøgelser har påvist sedative virkninger ved lavere doser end de, der er nødvendig for at udøve krampestillende, muskelrelakserende eller anxiolytiske virkninger. Disse virkninger er relateret til en specifik antagonistisk virkning på centrale receptorer, der tilhører det "GABA-omega (BZ1 og BZ2) makromolekylære receptor"-kompleks, idet det påvirker åbningen af kloridionkanalen.

Disse virkninger kan modvirkes af flumazil, der er en benzodiazepin-antagonist.

De randomiserede studier viste kun overbevisende effekt ved 10 mg zolpidem.

I et randomiseret, dobbeltblindet studie med 462 ikke-ældre raske forsøgspersoner med forbigående insomni nedsatte zolpidem 10 mg den gennemsnitlige tid til at falde i søvn med 10 minutter i forhold til placebo, mens gennemsnitstiden for zolpidem 5 mg var 3 minutter.

I et randomiseret, dobbeltblindet studie med 114 ikke-ældre patienter med kronisk insomnia nedsatte zolpidem 10 mg den gennemsnitlige tid til at falde i søvn med 30 minutter i forhold til placebo, mens gennemsnitstiden for zolpidem 5 mg var 15 minutter.

Hos nogle patienter kan en lavere dosis på 5 mg være effektiv.

Pædiatrisk population

Zolpidems sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Et randomiseret placebokontrolleret studie med 201 børn i alderen 6-17 år med insomni associeret med ADHD kunne ikke påvise en effekt af zolpidem 0,25 mg/kg/dag (med et maksimum på 10 mg/dag) sammenlignet med placebo. Psykiske forstyrrelser og forstyrrelser i nervesystemet udgjorde de hyppigste behandlingsrelaterede bivirkninger observeret med zolpidem *versus* placebo og omfattede svimmelhed (23,5 % *vs.* 1,5 %), hovedpine (12,5 % *vs.* 9,2 %) og hallucinationer (7,4 % *vs.* 0 %) (se pkt. 4.2 og pkt. 4.3).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral indgift er biotilgængeligheden ca. 70 %. Maksimal plasmakoncentration nås mellem en halv og tre timer efter indgift.

Fordeling

Inden for grænserne for terapeutiske doser, udviser zolpidem lineærfarmakokinetik. Proteinbindingen udgør ca. 92 %. Plasmaeliminationshalveringstiden er ca. 2,4 timer (0,7-3,5 timer). Fordelingsvolumen hos voksne er 0,54 ± 0,02 l/kg.

Elimination

Alle zolpidems metabolitter er farmakologiske inaktive (levermetabolisme) og elimineres hovedsageligt i urinen (56 %) og fæces (37 %). Det har ingen inducerende virkning på leverenzymer.

Ældre patienter

Hos ældre patienter er clearance nedsat. Den maksimale koncentration er forhøjet med ca. 50 % uden signifikant forøgelse af halveringstiden (ca. tre timer).

Hos meget gamle mennesker falder fordelingsvolumen til 0,34 ± 0,05 l/kg.

Nedsættelse af nyrefunktion

Hos patienter med nyreinsufficiens, er der, uanset om patienterne er i dialyse eller ej, en moderat nedsat clearance.

Nedsættelse af leverfunktion

Hos patienter med leverinsufficiens er biotilgængeligheden af zolpidem øget. Clearance er nedsat og eliminationshal­verings­tiden forøget (ca. 10 timer).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

-

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tablettens kerne

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrystallinsk

Hypromellose

Sodiumstivelsesglycolat

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Titandioxid (E171)

Macrogol 400

Hypromellose

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC-aluminiumblister­, i karton.

Pakningsstørrelser

5 mg: 10, 20, 30 og 100 stk. (­pakninger à 10 stk.).

10 mg: 7 stk., samt 10, 20, 30 og 100 stk. (­pakninger à 10 stk.).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Forza Advance Limited

1st Floor Portomaso Business Centre

1 Triq Il-Knisja

Paceville San Giljan

STJ 3041 Malta

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mg: 52454

10 mg: 52455

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. november 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

6. september 2024