

Zolpidem Orifarm

 **M**  **R_s**  **F_f**

Orifarm Generics AB

Filmdragerad tablett 10 mg

(vit eller nästan vit, oval med skåra på ena sidan och märkt BL 10 på den andra sidan)



Narkotikaklass: IV - Narkotika med medicinsk användning

Särskilt läkemedel

Lugnande medel och sömnmedel, Bensodiazepinderivat

Aktiv substans:

Zolpidem

ATC-kod:

N05CF02

Läkemedel från Orifarm Generics AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-12-15.

Indikationer

Zolpidem Orifarm är indicerat för kortvarig behandling av sömnbesvär hos vuxna. Understödjande terapi under begränsad tid vid behandling av kroniska sömnbesvär.

Kontraindikationer

Zolpidem Orifarm är kontraindicerat för patienter:

- med överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- med grav leverinsufficiens
- med obstruktiv sömnapné
- med myastenia gravis
- med akut och/eller allvarlig andningsinsufficiens

- som tidigare har drabbats av komplexa sömnbeteenden efter att ha tagit zolpidem, se avsnitt Varningar och försiktighet.

Dosering

Zolpidem Orifarm verkar snabbt och ska därför tas omedelbart före sänggåendet.

Liksom med annan hypnotika rekommenderas inte långvarig behandling med zolpidem. Behandlingen ska vara så kort som möjligt och bör inte överskrida fyra veckor inklusive utsättningsperioden. I särskilda fall kan en behandling som överstiger fyra veckor vara nödvändig. Förlängning utöver den maximala behandlingstiden får inte ske utan en ny bedömning av patientens tillstånd, eftersom risken för missbruk och beroende ökar med behandlingens längd (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering

Läkemedlet ska tas som en engångsdos och får inte tas ytterligare en gång under samma natt.

Vuxna

Rekommenderad daglig dos för vuxna är 10 mg, som ska tas i samband med sänggåendet. Den lägsta effektiva dosen av zolpidem ska användas och får inte överstiga 10 mg.

Äldre (över 65 år) eller patienter med nedsatt allmäntillstånd:

Rekommenderad daglig dos är 1 tablett 5 mg omedelbart före sänggåendet. Dosen bör endast ökas vid otillräcklig effekt och om läkemedlet tolereras väl.

Dosen får aldrig överskrida 10 mg.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med mild eller måttlig leverinsufficiens, där eliminationen av zolpidem är långsammare än hos patienter med normal leverfunktion, rekommenderas en startdos om 5 mg. Äldre patienter bör övervakas särskilt noga. Zolpidem är kontraindicerat hos patienter med grav leverinsufficiens (se avsnitt Kontraindikationer).

Pediatrisk population

Zolpidem rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år, eftersom data saknas som stöder användning i denna åldersgrupp. Tillgängliga data från placebokontrollerade kliniska studier presenteras i avsnitt Farmakodynamik.

Administreringssätt

Produkten ska tas tillsammans med vätska omedelbart före sänggående.

Varningar och försiktighet

Orsaken till sömnlösheten bör om möjligt fastställas. Underliggande faktorer bör behandlas innan förskrivning av ett hypnotikum sker. Om insomningsproblemet kvarstår efter 7-14 dagars behandling kan det bero på en primär psykisk eller fysisk störning som bör utredas och patienten bör noggrant utvärderas på nytt med jämna mellanrum.

Här nedan anges allmän information om effekter som kan uppstå efter administrering av bensodiazepinbesläktade medel och vilka bör tas i beaktande vid förskrivning.

Liksom andra sedativa/hypnotiska läkemedelssubstanser, har zolpidem CNS-depressiva effekter, som exempelvis sömnhet och yrsel.

Tolerans

En minskning av den hypnotiska effekten av korttidsverkande bensodiazepinbesläktade medel kan uppträda efter upprepad användning under några veckor.

Beroende

Användning av zolpidem kan leda till utveckling av missbruk och/eller fysiskt och psykiskt beroende. Risken för beroende ökar med dos och behandlingstid.

Risken för missbruk och beroende är också större hos patienter med psykiatriska störningar i anamnesen och/eller alkohol- eller drogmissbruk. Zolpidem ska användas med stor försiktighet av patienter med aktuellt eller tidigare alkohol-, läkemedel- eller drogmissbruk eller beroende.

När ett fysiskt beroende har utvecklats kan ett abrupt utsättande av läkemedlet leda till abstinenssymptom. Dessa kan vara huvudvärk, muskelvärk, extrem ångest och spänning, rastlöshet, förvirring och irritabilitet. I svåra fall kan följande symptom uppträda: överklighetskänsla, depersonalisation, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud och fysisk kontakt, hallucinationer, delirium eller epileptiska anfall.

Rebound-effekt

Ett övergående syndrom där de symptom som behandlas med bensodiazepinbesläktade medel återkommer i en förstärkt form kan inträffa vid utsättning av läkemedlet. Det kan åtföljas av andra reaktioner, såsom humörförändringar, ångest och rastlöshet.

Det är viktigt att patienten är medveten om att rebound-effekt kan uppstå. På så sätt minimeras oron över dessa symptom om de skulle inträffa vid avslutande av behandlingen. Abstinenssymptom kan uppträda mellan doseringarna för korttidsverkande bensodiazepinbesläktade medel. Risken för abstinens- eller återfallssymptom har visat sig vara större efter abrupt utsättning av behandlingen.

Amnesi

Bensodiazepinbesläktade medel kan utlösa anterograd amnesi. Detta tillstånd inträffar vanligen flera timmar efter intag av läkemedlet. För att minska risken måste patienterna se till att de har möjlighet att få sova utan avbrott i 8 timmar (se avsnitt Biverkningar).

Psykosjukdom Bensodiazepinbesläktade medel rekommenderas inte som primär behandling av psykosjukdomar.

Själv mordstankar, självmordsförsök, självmord och depression

Vissa epidemiologiska studier tyder på en ökad incidens av själv mordstankar, självmordsförsök och självmord hos patienter med eller utan depression som behandlas med bensodiazepiner och annan hypnotika inklusive zolpidem. Ett orsakssamband har dock inte fastställts.

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser bör inte användas som monoterapi vid behandling av depression och ångest i samband med depression (själv mordstankar kan framprovoceras hos dessa patienter). Zolpidem bör ges med försiktighet till patienter med symptom på depression.

Själv mordstendenser kan förekomma. På grund av risk för en avsiktlig överdos hos dessa patienter bör så liten mängd som möjligt förskrivas. En dold depression kan bli manifest vid behandling med zolpidem.

Andra psykiatriska och "paradoxa" reaktioner

Reaktioner som rastlöshet, förvärrad sömnlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, raserianfall, mardrömmar, hallucinationer, inadekvat beteende,

delirium, sömngång eller andra beteendestörningar kan förekomma vid behandling med bensodiazepinbesläktade medel. Om detta inträffar ska behandlingen avbrytas. Dessa reaktioner förekommer oftare hos äldre.

Somnambulism och associerade beteenden

Komplexa sömnbeteenden, inklusive sömngång och andra associerade beteenden som att köra bil, laga och äta mat, telefonera eller ha sex utan att komma ihåg det efteråt, har rapporterats hos patienter som tagit zolpidem och inte varit helt vakna. Dessa händelser kan inträffa efter det första intaget av zolpidem eller efter intag av zolpidem någon gång under behandlingen. Avbryt behandlingen omedelbart om en patient upplever ett komplext sömnbeteende, på grund av risken för patienten och andra personer (se avsnitt Kontraindikationer). Användning av alkohol och andra CNS-depressiva medel tillsammans med zolpidem verkar öka risken för sådant beteende, liksom användningen av zolpidemdoser som överskrider den rekommenderade maximala dosen.

Allvarliga skador

På grund av sina farmakologiska egenskaper kan zolpidem orsaka dåsighet och sänkt medvetandegrad, vilket kan leda till fall och därmed allvarliga skador.

Psykomotorisk nedsättning dagen efter

Risken för psykomotorisk nedsättning dagen efter, inklusive försämrad körförmåga, är ökad om:

- zolpidem tas när det återstår mindre än 8 timmar före utförandet av aktiviteter som kräver mental vakenhet (se avsnitt Trafik);
- en högre dos än den rekommenderade tas;
- zolpidem tas samtidigt med andra sedativa medel som påverkar centrala nervsystemet eller med andra läkemedel som ökar zolpidem-nivåerna i blodet, eller tillsammans med alkohol eller droger (se avsnitt Interaktioner).

Zolpidem ska tas som en engångsdos i samband med sänggåendet och får inte tas ytterligare en gång under samma natt.

Risker med samtidig användning av opioider

Samtidig användning av zolpidem och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom zolpidem med opioider till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva zolpidem samtidigt med opioider, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se även allmänna dosrekommendationer i avsnitt Dosering).

Patienterna ska följas noga med avseende på tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess omgivning om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt Interaktioner).

Speciella patientgrupper

En lägre dos bör ges till äldre patienter, till patienter med nedsatt allmäntillstånd samt till patienter med mild eller måttligt nedsatt leverfunktion, som inte eliminerar läkemedlet lika snabbt som normala patienter (se avsnitt Dosering). På grund av den muskelavslappnande effekten finns en risk för fall och således risk för höftfrakturer speciellt hos äldre patienter när de går upp på natten.

Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av zolpidem till patienter med kronisk andningsinsufficiens eftersom hypnotika har visat sig hämma andningsfunktionen.

Bensodiazepinbesläktade medel bör inte ges till patienter med svårt nedsatt leverfunktion eftersom de kan utlösa encefalopati.

Bensodiazepinbesläktade medel bör användas med yttersta försiktighet hos patienter med drog- eller alkoholmissbruk i anamnesen.

Zolpidem Orifarm innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption

Interaktioner

Samtidigt intag av alkohol bör undvikas, då denna kombination kan förstärka läkemedlets sedativa effekt.

Kombination med CNS-depressiva medel

En ökning av den centraldepressiva effekten kan inträffa vid samtidig användning av antipsykotika (neuroleptika), hypnotika, anxiolytika/sedativa läkemedel, antidepressiva medel, narkotiska analgetika, antiepileptiska läkemedel, anestetika och sedativa antihistaminer. Samtidig användning av zolpidem med dessa läkemedel kan därför öka dåsighet och psykomotorisk nedsättning dagen efter, inklusive försämra körförmågan (se avsnitt Varningar och försiktighet och avsnitt Trafik). Dessutom har enstaka fall av synhallucinationer rapporterats hos patienter som tar zolpidem tillsammans med antidepressiva medel såsom bupropion, desipramin, fluoxetin, sertralin och venlafaxin.

Zolpidem kan förstärka den euforiska effekten hos narkotiska analgetika, vilket kan leda till ett ökat psykologiskt beroende.

Opioider

Samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom zolpidem med opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Begränsa dosering och duration av samtidig användning (se avsnitt Varningar och försiktighet).

CYP450-hämmare och inducerare

Zolpidem metaboliseras via flera cytokrom P-450 enzym framförallt via CYP3A4 med medverkan av CYP1A2. Substanser som inhiberar cytokrom P-450 kan öka plasmakoncentrationen och förstärka effekten av zolpidem. CYP3A4-inducerare som rifampicin och johannesört kan minska plasmakoncentrationen och därmed effekten (se nedan).

Samtidig administrering av ciprofloxacin kan ge förhöjda nivåer av zolpidem i blodet, därför rekommenderas inte samtidig användning.

Samtidig administrering av fluvoxamin kan ge förhöjda nivåer av zolpidem i blodet, därför rekommenderas inte samtidig användning.

Vid samtidig administrering av zolpidem och ketokonazol (200 mg två gånger dagligen), som är en potent CYP3A4-hämmare, ökade AUC med 83%. Det är inte nödvändigt att rutinemässigt justera dosen av zolpidem, men patienten bör informeras om att användning av zolpidem tillsammans med ketokonazol kan öka den sedativa effekten.

Rifampicin inducerar metabolismen av zolpidem med reduktion av maximal plasmakoncentration med knappt 60 % och eventuellt minskad effekt som följd.

Maximal plasmakoncentration och AUC har visats minska när zolpidem gavs tillsammans med johannesört jämfört med enbart zolpidem. Samtidig administrering med johannesört kan sänka zolpidemnivåerna i blodet och rekommenderas därför inte.

Övriga läkemedel

Försiktighet bör iakttas vid kombination med andra psykofarmaka.

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner har påvisats med selektiva serotoninåterupptagshämmare (fluoxetin och sertralín).

När zolpidem administrerades tillsammans med ranitidin märktes inga signifikanta farmakokinetiska interaktioner.

Zolpidem interagerar ej med warfarin, haloperidol, klorpromazin, itraconazol och digoxin.

Graviditet

Graviditet

Användning av zolpidem under graviditet rekommenderas inte.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter.

Zolpidem passerar placentan.

En stor mängd data gällande gravida kvinnor (mer än 1000 graviditetsutfall) som samlats in från kohortstudier har inte påvisat evidens för förekomsten av missbildningar efter exponering av bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande substanser under graviditetens första trimester. I vissa epidemiologiska fall-kontrollstudier, har dock en ökad incidens av läpp- och gomspalt associerats till användning av bensodiazepiner under graviditeten.

Fall av minskade fosterrörelser och variation i fostrets hjärtfrekvens har beskrivits efter administrering av bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande substanser under den andra och/eller tredje trimestern.

Administrering av zolpidem under den senare delen av graviditeten eller under förlossningen, har associerats med effekter på det nyfödda barnet såsom hypotermi, hypotoni, matningssvårigheter ("floppy infant"-syndrom) och andningsdepression på grund av substansens farmakologiska effekt. Även fall av svår neonatal andningsdepression har rapporterats. Fall av svår neonatal andningsdepression har rapporterats när zolpidem använts tillsammans med andra medel med hämmande effekt på centrala nervsystemet i slutet av graviditeten.

Dessutom kan spädbarn, vars mödrar intagit sedativa/hypnotiska läkemedel regelbundet under den senare delen av graviditeten, utveckla ett fysiskt beroende och kan riskera att utveckla abstinensbesvär under den postnatala perioden. Lämplig övervakning av det nyfödda barnet under postnatalperioden rekommenderas.

Om zolpidem förskrivs till en kvinna i fertil ålder bör hon uppmanas att kontakta läkare angående utsättning, om hon planerar att bli gravid eller misstänker graviditet.

Amning

Det finns inte tillräckliga data för att utvärdera säkerheten vid användning av zolpidem under amning. Zolpidem passerar över i modersmjölk i små mängder. Zolpidem bör därför inte användas under amning eftersom effekten för barnet inte har fastställts.

Trafik

Zolpidem Orifarm har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Fordonsförare och maskinoperatörer måste varnas för att det, liksom i fall med andra hypnotika, kan finnas risk för dåsighet, förlängd reaktionstid, yrsel, sömnhet, dimsyn/dubbelseende och minskad uppmärksamhet samt sämre körförmåga morgonen efter behandlingen (se avsnitt Biverkningar). För att minimera denna risk, rekommenderas en viloperiod på minst 8 timmar mellan intag av zolpidem och bilkörning, maskinanvändning och arbete på hög höjd.

För enbart zolpidem i terapeutiska doser har försämrad körförmåga och beteenden såsom "sömnkörning" konstaterats.

Dessutom ökar risken för sådana beteenden vid samtidigt intag av zolpidem och alkohol och andra CNS-nedsättande medel (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner). Patienterna ska varnas för att använda alkohol och andra psykoaktiva substanser vid intag av zolpidem.

Biverkningar

Reaktionerna har rangordnats under rubrikerna för organsystemen och efter frekvens enligt följande, där så varit möjligt: mycket vanliga ($>1/10$); vanliga ($>1/100$ och $<1/10$); mindre vanliga ($>1/1000$ och $<1/100$); sällsynta ($>1/10\ 000$ och $<1/1000$); mycket sällsynta ($<1/10\ 000$). Ingen känd frekvens: Kan inte beräknas från tillgängliga data.

Det finns belegg för ett dossamband för reaktioner associerade med zolpidemanvändning, särskilt vissa CNS-reaktioner. Teoretiskt bör de vara färre om zolpidem tas omedelbart före sänggåendet. De förekommer mest frekvent hos äldre patienter.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: somnolens, huvudvärk, yrsel, förvärrad sömnlöshet, kognitiva störningar såsom anterograd amnesi (amnestiska effekter kan associeras med inadekvat beteende)

Sällsynta: sänkt medvetandegrad

Psykiska störningar

Vanliga: hallucinationer, agitation, mardrömmar, depression (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Mindre vanliga: förvirringstillstånd, irritabilitet, rastlöshet, aggressivitet, komplexa sömnbeteenden (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Sällsynta: libidostörningar

Mycket sällsynta: vanföreställningar, beroende (abstinenssymtom eller rebound-effekt kan inträffa efter utsättande av behandlingen)

Ingen känd frekvens: ilska, beteendestörningar, delirium (se avsnitt Varningar och försiktighet)

De flesta av dessa psykiska störningar kan relateras till paradoxala reaktioner.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: trötthet

Sällsynta: gångrubbningar, fallolyckor (framför allt hos äldre patienter och när zolpidem inte tas enligt föreskrift) (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Ingen känd frekvens: läkemedelstolerans

Ögon

Mindre vanliga: dubbelseende

Magtarmkanalen

Vanliga: diarré, illamående, kräkning, buksmärta

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: Ryggsmärta

Mindre vanliga: muskelsvaghet

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: hudutslag, klåda, hyperhidros

Sällsynta: urtikaria

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: angioneurotiskt ödem

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: förhöjda leverenzymvärden

Sällsynta: hepatocellulär, kolestatisk eller blandad leverskada

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

I fallrapporter om överdosering med zolpidem ensamt eller i kombination med andra CNS-hämmare (inklusive alkohol) har medvetandesänkning ner till koma och allvarlig påverkan, även dödsfall, rapporterats.

Allmän och understödande behandling bör ges. Om magtömning inte anses vara till fördel, skall aktivt kol ges för att reducera absorptionen. Sederande farmaka bör undvikas även om patienten är agiterad. Administrering av flumazenil kan övervägas vid allvarliga symptom. Flumazenil kan emellertid bidra till uppkomsten av neurologiska symptom (kramper).

Zolpidem är inte dialyserbart.

Farmakodynamik

Den verksamma substansen i Zolpidem Orifarm är zolpidem, som tillhör gruppen imidazopyridiner, vilka strukturellt skiljer sig från andra hypnotiska medel. Zolpidem är ett snabbt verkande sömnmedel, med

selektiv affinitet för omega-1-receptorn, vilken utgör en subtyp av α -enheten i GABA-A-receptorkomplexet. Zolpidem är snabbverkande och skall därför tas omedelbart före sänggåendet. Zolpidem minskar benägenheten till spontant uppvaknande under natten och förlänger den totala sömntiden. Mängden REM-sömn och djupsömn (stadium III och IV - "djup slow wave sömn") bibehålles vid rekommenderad dos.

Randomiserade prövningar visade endast övertygande evidens för effekt för 10 mg zolpidem. I en randomiserad, dubbelblind prövning på 462 friska försökspersoner (ej äldre) med övergående insomni minskade zolpidem 10 mg den genomsnittliga tiden till insomnandet med 10 minuter jämfört med placebo, medan denna tid för zolpidem 5 mg var 3 minuter.

I en randomiserad, dubbelblind prövning på 114 patienter (ej äldre) med kronisk insomni minskade zolpidem 10 mg den genomsnittliga tiden till insomnandet med 30 minuter jämfört med placebo, medan denna tid för zolpidem 5 mg var 15 minuter.

Hos vissa patienter kunde en lägre dos på 5 mg vara effektiv.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av zolpidem hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. En randomiserad placebokontrollerad studie på 201 barn, i åldrarna 6-17 år med sömnstörningar i samband med ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder), misslyckades med att visa effekt av zolpidem 0,25 mg/kg/dag (max 10 mg/dag) jämfört med placebo. Psykiatriska sjukdomar och sjukdomar i nervsystemet utgjorde de mest frekventa behandlingsrelaterade biverkningarna som observerades med zolpidem jämfört med placebo och inkluderade yrsel (23,5% mot 1,5%), huvudvärk (12,5% mot 9,2%), och hallucinationer (7,4% mot 0%) (se avsnitt Dosering och Kontraindikationer).

Farmakokinetik

Farmakokinetiken är linjär i det terapeutiska dosområdet. Biologisk tillgänglighet är ca 70% och maximal plasmakoncentration uppnås efter 0,5 till 3 timmar. Den interindividuella variationen är hög (Cv för AUC 60-70% och för C_{max} 40-50%). Plasmaproteinbindningen är ca 92%.

Distributionsvolym är 0,5 l/kg. Eliminationshalveringstiden är 0,8-3,2 timmar.

Zolpidem metaboliseras bl a via cytokrom P450III_A. Zolpidem elimineras som inaktiva metaboliter i urin (56%) och i feces (29-42%). Clearance är ca 300 ml/minut.

Nedsatt clearance, ca 100 ml/minut, har observerats hos *äldre*. Hos en patientgrupp (81-95 år) ökade maximala plasmakoncentrationen med i medeltal 80% utan att en signifikant förändring sågs i eliminationshalveringstiden.

Hos patienter med *njurinsufficiens*, såväl med som utan dialys, ses en måttlig reducering av clearance. Andra farmakokinetiska parametrar påverkas ej.

Hos patienter med *leverinsufficiens* ökas den biologiska tillgängligheten av zolpidem och eliminationshalveringstiden förlängs. Vid levercirros (mild eller måttligt nedsatt leverfunktion) ses en 5-faldig ökning av AUC och en 3-faldig ökning av halveringstiden. Doseringen till dessa patienter bör därför modifieras (se avsnitt Dosering).

Prekliniska uppgifter

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg zolpidemtartrat

Hjälpämnen med känd effekt: 59 mg laktosmonohydrat

Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, pregelatiniserad stärkelse, natriumstärkelseglykolat, vattenfri kolloidal kiseldioxid, magnesiumstearat, hypromellos, titandioxid (E 171), talk, makrogol.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för zolpidem är framtagen av företaget Sanofi AB för Stilnoct, Zolpidem Winthrop

Miljörisk: Användning av zolpidem har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Zolpidem är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Zolpidem har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0.057 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 383.3227 kg (total sold amount API in Sweden year 2019, data from IQVIA)

R = 0% removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = 9×10^6

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref I)

D = factor of dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Selenastrum capricornutum):

EC₅₀ 96 h (growth rate) = 2200 µg/L

NOEC 96 h (growth rate) = 320 µg/L

(OECD 201)

(Ref II)

Crustacean (Daphnia magna):

EC₅₀ 48 h (immobilization): 120 000 µg/L
NOEC 48 h (immobilization): 16 000 µg/L
(OECD 202)
(Ref III)

Fish (Oncorhynchus mykiss):

EC₅₀ 96 h (mortality): 22 000 µg/L
NOEC 96 h (mortality): 6200 µg/L
(OECD 203)
(Ref IV)

Chronic toxicity to fish embryos (Danio rerio)

LC₅₀ 33 d (mortality) = 955 µg/L
NOEC 33 d (mortality) = 253 µg/L
(OECD 210)
(Ref V)

Other ecotoxicity data:

PNEC = 5,06 µg/L

The PNEC is calculated with the following formula: lowest EC₁₀ or NOEC/50 (Assessment factor justification: two long-term toxicity endpoints available for two trophic levels: algae and fish)

NOEC for *Danio rerio* has been used for this calculation since it is the most sensitive of the tested species.

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.057 µg/L / 5,06 µg/L = 0.011, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "*Use of zolpidem has been considered to result in insignificant environmental risk*".

Biodegradation

Ready biodegradability:

Test showed 30 % degradation in 28 days.
(OECD 301)
(Ref VI)

Justification of chosen degradation phrase:

Zolpidem fails to pass the criteria for ready and inherent biodegradability. The phrase: "*Zolpidem is potentially persistent*" is thus chosen.

Bioaccumulation

Partition coefficient:

Log P = 1.2 at neutral pH (estimated)
(Ref VII)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log P < 4 at pH 7, zolpidem has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Zolpidem is metabolized to three pharmacologically by various hepatic cytochrome P450 (CYP) isoenzymes, mainly CYP3A4, but also CYP1A2 and CYP2C9.

Although zolpidem is heavily metabolized, all three metabolites are inactive (Ref VIII).

Zolpidem is eliminated as inactive metabolites in urine (56 %) and in faeces (29-42 %)(Ref IX).

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency, 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
<https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety->
- II. Sanofi, Internal Report: Zolpidem-Toxicity to the freshwater green alga *Selenastrum capricornutum*. OECD 201. Report # 91-1-3604, February 1991
- III. Sanofi, Internal Report: Zolpidem-Acute toxicity to daphnids (*Daphnia magna*). OECD 202. Report # 90-12-3594, February 1991
- IV. Sanofi, Internal Report: Zolpidem-Acute toxicity to Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). OECD 203. Report # 90-12-3599, February 1991
- V. Sanofi, Internal Report: Zolpidem tartrate: Fish early-life stage toxicity test with the *Brachydanio rerio*. Report # BPL14-0011 EPC. 2016
- VI. Sanofi, Internal Report: Zolpidem-Ready biodegradability by the closed bottle method. OECD 301D. Report # 90-12-3591, February 1991
- VII. Drug Bank - Zolpidem - retrieved via drugbank.com 2021-08-25; find here and further to T₃DB; find here.
- VIII. Drug Bank - Zolpidem - retrieved from drugbank.com 2021-08-25; find here.
- IX. SmPC of Stilnoct 5 mg film-coated tablet - retrieved from SE MPA 2021-08-25; find here.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara blisterkortet i ytterkartongen.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerade tabletter.

Tabletten är vit eller nästan vit, oval med skåra, märkt BL 10 på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 10 mg vit eller nästan vit, oval med skåra på ena sidan och märkt BL 10 på den andra sidan

30 styck blister, 77:28, F

100 styck blister, 126:79, F

10 styck blister, *tillhandahålls ej*

28 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

98 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*