

## Stilnoct

 M R<sub>s</sub> F<sub>f</sub>

**Sanofi AB**

Filmdragerad tablett 10 mg  
(vit, oval med skåra, märkt SN 10, storlek 4,2 mm x 10,2 mm)



Risk för tillvänjning föreligger.

lakttag försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.

*Särskild receptblankett krävs*

Sömnmedel

### **Aktiv substans:**

Zolpidem

### **ATC-kod:**

N05CF02

Läkemedel från Sanofi AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Stilnoct** filmdragerad tablett 5 mg och 10 mg

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

*Texten är baserad på produktresumé: 2019-03-27.*

## **Indikationer**

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

## **Kontraindikationer**

Grav leverinsufficiens.

Obstruktiv sömnapné.

Myastenia gravis.

Akut och/eller allvarlig andningsinsufficiens.

Överkänslighet mot zolpidem eller mot något hjälpämne.

## Dosering

Stilnoct 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).

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 zolpidem 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).

*Pediatrik 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.

## 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 abstinenssymtom. Dessa kan vara huvudvärk, muskelvärk, extrem ångest och spänning, rastlöshet, förvirring och irritabilitet. I svåra fall kan följande symtom uppträda: överklighetskänsla, depersonalisation, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud och fysisk kontakt, hallucinationer eller epileptiska anfall.

#### *Rebound-effekt*

Ett övergående syndrom, där de symtom som behandlas med bensodiazepinbesläktade medel återkommer i 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 symtom, om de skulle inträffa vid avslutande av behandlingen. Abstinenssymtom kan uppträda mellan doseringarna för korttidsverkande bensodiazepinbesläktade medel. Risken för abstinens- eller återfallssymtom 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).

#### *Psykossjukdom*

Bensodiazepinbesläktade medel rekommenderas inte som primär behandling av psykossjukdomar.

#### *Självordstankar, självmordsförsök, självmord och depression*

Vissa epidemiologiska studier tyder på en ökad incidens av självmordstankar, 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 (självordstankar kan framprovoceras hos dessa patienter). Zolpidem bör ges med försiktighet till patienter med symtom på depression.

Självordstendenser 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 "paradoxala" reaktioner*

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

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.

Intag av alkohol och andra CNS-hämmare tillsammans med zolpidem tycks öka risken för sådant beteende, liksom när zolpidemdoserna överskrider den rekommenderade. Utsättande av zolpidem bör starkt övervägas hos patienter som rapporterar sådant beteende (t.ex. bilkörning vid sömnlöshet) på grund av risken för patienten eller andra personer (se avsnitt Interaktioner och Biverkningar).

### *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 zolpidemnivåerna 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 Stilnoct och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av sedativa läkemedel såsom benzodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Stilnoct med opioider till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga.

Om det beslutas att förskriva Stilnoct 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 symptom (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 muskelavslappande effekten finns en risk för fall och således risk för höftfrakturer, speciellt hos äldre patienter när de går upp på natten.

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

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

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

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs är näst intill "natriumfritt".

## **Interaktioner**

Samtidig 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 Stilnoct 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 rutinmässigt 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 iaktas vid kombination med andra psykofarmaka.

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

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

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

## Graviditet

Kategori C.

Användning av Stilnoct under graviditet rekommenderas inte.

Zolpidem passerar placentan.

En stor mängd data gällande gravida kvinnor (mer än 1 000 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 Stilnoct 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

Grupp IVb.

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

## Trafik

Stilnoct 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, sömnhighet, 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 avsnitt 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, somnambulism (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,

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, [www.lakemedelsverket.se](http://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 symtom. Flumazenil kan emellertid bidra till uppkomsten av neurologiska symtom (kramper).

Zolpidem är inte dialyserbart.

## **Farmakodynamik**

Den verksamma substansen i STILNOCT 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  $\alpha$ -enheten i GABA-A-receptor-komplexet. 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.



### *Pediatrik 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 interindividuelle variationen är hög (Cv för AUC 60-70% och för Cmax 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<sub>A</sub>. 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 levercirrhos (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

1 tablett innehåller 5 mg respektive 10 mg zolpidemtartrat, laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, hypromellos, magnesiumstearat, natriumstärkelseglykolat, titandioxid (E 171), makrogol 400.

## Miljöpåverkan

### *Zolpidem*

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:

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

$$\text{PEC} = 0.06 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 403.154 kg (total sold amount API in Sweden year 2016, data from QuintilesIMS)

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

P = number of inhabitants in Sweden =  $9 \times 10^6$

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):*

EC<sub>50</sub> 96 h (growth rate) = 2200 µg/L

NOEC = 320 µg/L

(OECD 201) (Ref II)

*Crustacean (Daphnia magna):*

EC<sub>50</sub> 48 h (immobilization): 120 000 µg/L

NOEC 48 h (immobilization): 16 000 µg/L

(OECD 202) (Ref III)

*Fish (Oncorhynchus mykiss):*

EC<sub>50</sub> 96 h (mortality): 22 000 µg/L

NOEC 96 h (mortality): 6200 µg/L

(OECD 203) (Ref IV)

*Other ecotoxicity data:*

PNEC = 2.2 µg/L

The PNEC (µg/L) = lowest EC<sub>50</sub>/1000 was calculated using results from the most sensitive acute toxicity endpoint and an assessment factor of 1000 at least one short-term result from each of the three trophic levels), to add a safety margin to the toxicity endpoint. The most sensitive species was algae *Selenastrum capricornutum* for which the EC<sub>50</sub> was 2200 µg/L.

#### *Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)*

PEC/PNEC = 0.06 / 2.2 = 0.03, 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 V)

#### *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:*

$\log P_{ow} = 1.2$  at neutral pH (estimated) (Ref VI)

#### *Justification of chosen bioaccumulation phrase:*

Since  $\log P_{ow} < 4$  at pH 7, zolpidem has low potential for bioaccumulation.

#### **Excretion (metabolism)**

Zolpidem is extensively metabolized to three major metabolites, with less than 1% of the parent drug excreted unchanged (Ref VII) (Ref VIII). Three major metabolites have been found in humans, but none appears to be pharmacologically active (Ref VIII).

#### **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-Ready biodegradability by the closed bottle method. OECD 301D. Report # 90-12-3591, February 1991
- VI. Source Drugbank, assessed as of Sep 11, 2018 <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00425>
- VII. Hempel, G. and Blaschke, G., 1996. Direct determination of zolpidem and its main metabolites in urine using capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence detection. *Journal of Chromatography B*. 675, 131-137.
- VIII. Chouinard, G., Lefko-Singh, K., Teboul, E., 1999. Metabolism of anxiolytics and hypnotics: Benzodiazepines, Buspirone, Zopiclone and Zolpidem. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 19, 533-552.

## **Egenskaper hos läkemedelsformen**

Tablett 10 mg: Tabletten kan delas i två lika stora doser.

## **Förpackningsinformation**

*Filmdragerad tablett 5 mg vit, rund, storlek 5,1 mm x 5,1 mm*

30 styck blister, 67:20, F

98 x 1 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

10 styck blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

100 styck burk, *tillhandahålls för närvarande ej*

500 styck burk (endast för dosdispensering och sjukhusbruk), *tillhandahålls för närvarande ej*

*Filmdragerad tablett 10 mg vit, oval med skåra, märkt SN 10, storlek 4,2 mm x 10,2 mm*

10 styck blister (fri prissättning), EF

30 styck blister, 68:76, F

100 styck burk, 122:99, F

98 x 1 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*