

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zolpidem Vitabalans 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää tsolpideemitartraattia 10 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Valkoinen, kapselinmallinen, kupera, jakourteinen tabletti. Pituus 10 mm, leveys 5 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten lyhytaikainen unettomuuden hoito tilanteissa, joissa unettomuus on vakavaa, haittaa toimintakykyä tai aiheuttaa voimakasta ahdistusta.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Hoitoajan tulisi olla mahdollisimman lyhyt. Hoitoaika vaihtelee yleensä muutamasta päivästä kahteen viikkoon, ja enintään se on neljä viikkoa, mukaan lukien aika, jolloin lääkannostusta pienennetään asteittain ennen lääkähoidon lopettamista.

Tsolpideemia, kuten muitakaan unilääkkeitä, ei suositella pitkäaikaiseen käyttöön eikä hoitoajan tulisi ylittää 4 viikkoa.

Joissakin tapauksissa saattaa olla tarpeellista jatkaa hoitoa yli neljä viikkoa. Tällöin potilaan tila on kuitenkin arvioitava uudelleen ennen hoidon jatkamista.

##### Aikuiset

Annos on otettava yhdellä kertaa, eikä lääkettä saa ottaa uudestaan saman yön aikana.

Suosittelun vuorokausiannos aikuisille on 10 mg juuri ennen nukkumaanmenoa. Tsolpideemin pienintä tehokasta vuorokausiannosta on käytettävä, eikä annos saa olla yli 10 mg.

##### lääkkäät

lääkkäät ja huonokuntoiset potilaat saattavat olla erityisen herkkiä tsolpideemin vaikutuksille, joten suositeltu vuorokausiannos on 5 mg. Annostus tulee ylittää vain tietyissä tapauksissa.

##### Maksan vajaatoiminta

Lievästä tai keskivaikeasta maksan vajaatoiminnasta kärsiville potilaille, joilla lääkkeen puhdistuma tapahtuu hitaammin kuin terveillä potilailla, suositeltu annos on 5 mg, ja erityistä varovaisuutta on noudatettava vanhusten hoidossa. Aikuisten (alle 65-vuotiaiden) annosta voidaan nostaa 10 mg:aan vain, jos kliininen

vaste ei ole riittävä ja lääke on hyvin siedetty. Vaikea maksan vajaatoiminta on vasta-aihe tsolpidemin käytölle (ks. kohta 4.3).

Enimmäisannos kaikille potilasryhmille on 10 mg.

#### Pediatriset potilaat

Tsolpideemia ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, sillä tutkimustuloksia, jotka tukisivat lääkkeen käyttöä tämän ikäryhmän potilaiden hoidossa, ei ole saatavana. Lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista saatu näyttö esitetään kohdassa 5.1.

#### Antotapa

Suun kautta.

Tabletti otetaan nesteen kera juuri ennen sänkyyn menoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Myastenia gravis
- Yliherkkyys tsolpideemille tai jollekin apuaineelle
- Uniapneaoireyhtymä
- Akuutti tai vaikea keuhkojen vajaatoiminta
- Vaikea maksan vajaatoiminta

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Unettomuuden syy tulisi selvittää, mikäli mahdollista, ja taustalla olevat sairaudet tulisi hoitaa ennen unilääkkeen käyttöä. Jos unettomuus ei parane 7 - 14 päivän kuluessa hoidon aloittamisesta, taustalla saattaa olla ensisijainen psykiatrinen tai fyysinen sairaus, joka on tutkittava.

#### Psykomotoristen toimintojen heikentyminen seuraavana päivänä

Lääkkeen ottamista seuraavana päivänä psykomotoristen toimintojen, kuten myös ajokyvyn, heikentymisen riski kasvaa, jos

- tsolpideemia otetaan alle 8 tuntia ennen hyvää vireystasoa vaativien toimien suorittamista (ks. kohta 4.7)
- otetaan suositusannosta suurempi annos
- tsolpideemia otetaan samanaikaisesti muiden keskushermostoa lamaavien tai veren tsolpideemipitoisuutta lisäävien lääkkeiden, alkoholin tai huumaavien aineiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Tsolpideemi on otettava yhdellä kertaa juuri ennen nukkumaanmenoa, eikä lääkettä saa ottaa uudestaan saman yön aikana.

#### Amnesia

Bentsodiatsepiini tai vastaavat lääkeaineet saattavat aiheuttaa anterogradisen muistinmenetyksen. Tällainen tila ilmenee tavallisimmin usean tunnin kuluttua lääkevalmisteen ottamisesta. Riskin minimoimiseksi potilaiden on varmistettava, että he voivat nukkua keskeytyksettä 8 tuntia lääkkeen otettuaan (ks. kohta 4.8).

#### Lääketoleranssi

Bentsodiatsepiiniin tai vastaavien lääkeaineiden hypnoottinen teho saattaa jonkin verran heiketä, jos lääkettä käytetään toistuvasti useiden viikkojen ajan.

#### Riippuvuus

Bentsodiatsepiiniin tai vastaavien lääkeaineiden käyttö saattaa johtaa fyysisen ja psykologisen riippuvuuden kehittymiseen. Riippuvuusriski kasvaa annoksen suurentuessa ja hoidon pitkittyessä. Riski on suurempi potilailla, joilla on ollut psyykkisiä sairauksia tai jotka ovat alkoholin tai huumeiden väärinkäyttäjää. Näiden potilaiden on oltava tarkassa seurannassa bentsodiatsepiiniin tai vastaavien lääkeaineiden käytön aikana.

Fyysisen riippuvuuden kehittyttyä lääkehoidon äkillinen keskeyttäminen aiheuttaa vieroitusoireita, kuten päänsärkyä, lihassärkyä, voimakasta ahdistusta ja jännittyneisyyttä, levottomuutta, sekavuutta sekä ärtyneisyyttä. Vaikeissa tapauksissa voi ilmetä derealisaatiota, depersonalisaatiota, hyperakusiaa, raajojen puutumista ja pistelyä, yliherkkyyttä valolle, melulle ja kosketukselle, hallusinaatioita tai epileptisiä kohtauksia.

*Rebound-unettomuus:* Bentsodiatsepiinin tai vastaavien lääkeaineiden käytön lopettamisen jälkeen hoitoon johtaneet oireet saattavat palata entistä voimakkaampina. Siihen voi liittyä myös muita vaikutuksia, kuten mielialan vaihtelua, ahdistusta ja rauhattomuutta.

On havaittu, että lääkehoidon äkillinen lopettaminen lisää vieroitusoireiden tai rebound-oireiden riskiä, joten lääkkeen annostuksen vähentäminen asteittain ennen hoidon lopettamista on suositeltavaa.

Lyhytvaikutteisten unilääkkeiden käyttöön saattaa liittyä vieroitusoireita myös annosten välillä.

### Hoidon kesto

Hoitoajan tulisi olla mahdollisimman lyhyt (ks. kohta 4.2), eikä se saisi ylittää neljää viikkoa, mihin tulee sisältyä myös annoksen asteittainen vähentäminen. Hoidon jatkaminen edellyttää potilaan tilan arvioimista uudelleen.

Hoidon alussa potilaalle kannattaa ilmoittaa hoitoajan lyhydestä ja kertoa miten annostusta asteittain vähennetään. Potilasta on varoitettava rebound-unettomuuden mahdollisuudesta, jotta oireet eivät lisääisi ahdistusta, jos niitä ilmenee hoidon loputtua.

Lyhytvaikutteisten unilääkkeiden käyttöön saattaa liittyä vieroitusoireita suositusten mukaisia annosvälejä noudatettaessa, erityisesti kun annos on korkea.

### Muut psyykkiset ja "paradoksaaliset" reaktiot

Bentsodiatsepiinin tai vastaavien lääkeaineiden käytön yhteydessä saattaa ilmetä muita psyykkisiä ja paradoksaalisia reaktioita, kuten levottomuutta, unettomuuden vaikeutumista, kiihtyneisyyttä, ärtyneisyyttä, aggressiota, harhaluuloja, vihaisuutta, painajaisunia, hallusinaatioita, psykooseja, epänormaalia käytöstä ja muita käytöshäiriöitä.

Jos tällaisia vaikutuksia ilmenee, tuotteen käyttö on lopetettava. Nämä vaikutukset ilmenevät yleisemmin lapsilla ja vanhuksilla.

### Unissakävely ja siihen liittyvä käytös

Unissakävelyä ja muuta siihen liittyvää käyttäytymistä, kuten autolla ajamista, ruuan valmistamista ja syömistä, puhelinsoittoja tai seksin harrastamista, johon liittyy tapahtuman muistamattomuus, on raportoitu potilailla, jotka ovat ottaneet tsolpideemia eivätkä ole olleet täysin hereillä. Alkoholin ja muiden keskushermostoon vaikuttavien rauhoittavien lääkkeiden yhteiskäyttö tsolpideemin kanssa, kuten myös tsolpideemin käyttö maksimiannoksen ylittävillä annoksilla näyttää lisäävän tällaista käyttäytymistä. Tsolpideemihoidon keskeyttämistä on harkittava potilailla, joilla on raportoitu tällaista käyttäytymistä (esim. autolla ajo unissaan), koska tämä on vaaraksi potilaalle itselleen sekä muille (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Bentsodiatsepiiniä tai vastaavia lääkeaineita ei suositella käytettäväksi ensisijaisena hoitona psykoottisten sairauksien hoidossa.

### Masennus

Bentsodiatsepiiniä tai vastaavia lääkeaineita ei pidä käyttää ainoana hoitona masennuksen tai siihen liittyvän ahdistuksen hoidossa (suuri itsemurhariski). Tsolpideemia on annettava varoen potilaille, joilla on masennusoireita. Näillä potilailla saattaa ilmetä myös itsetuhoisuutta. Tahallisen yliannostusriskin vuoksi heille on annettava tsolpideemia käyttöön mahdollisimman pieni määrä kerrallaan. Taustalla olevan masennuksen oireet saattavat tulla esiin tsolpideemin käytön aikana. Koska unettomuus voi olla masennuksen oire, potilaan tila on arvioitava uudelleen, jos unettomuus jatkuu.

### Vaikeat vammat

Farmakologisten ominaisuuksiensa vuoksi tsolpideemi voi aiheuttaa uneliaisuutta ja tajunnantason laskua, josta voi seurata kaatumisia ja edelleen vaikeita vammoja.

### Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Tsolpideemin ja opioidien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä, kuten bentsodiatsepiineja ja vastaavanlaisia lääkkeitä, kuten tsolpideemia, voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä tsolpideemia samanaikaisesti opioidien kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen (ks. myös yleiset annossuositukset kohdassa 4.2).

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

#### Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät: ks. suositeltu annostus.

Tsolpideemia on käytettävä varoen hengityselinten vajaatoiminnan yhteydessä, koska bentsodiatsepiinien ja sen kaltaisten aineiden on todettu pahentavan hengitynsuffiensiä.

Bentsodiatsepiinit ja niiden kaltaiset aineet saattavat edistää enkefalopatian kehittymistä, joten niitä ei saa käyttää maksan vaikean vajaatoiminnan yhteydessä.

Bentsodiatsepiiniä ja sen kaltaisia lääkkeitä tulee käyttää erityisen varovasti alkoholin ja huumeiden väärinkäytäjillä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Alkoholi

Tsolpideemia ei suositella käytettäväksi yhdessä alkoholin kanssa, sillä samanaikainen käyttö saattaa vahvistaa sedatiivista vaikutusta ja vaikuttaa näin ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### Yhteiskäyttö keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kanssa

Keskushermostoa lamaava vaikutus saattaa vahvistua, jos tsolpideemia käytetään samanaikaisesti psykoosilääkkeiden, unilääkkeiden, anksiolyyttien/sedatiivien, masennuslääkkeiden, narkoottisten kipulääkkeiden, epilepsialääkkeiden, anesteettien ja sedatiivisten antihistamiinien kanssa. Siksi tsolpideemin samanaikainen käyttö näiden lääkkeiden kanssa voi lisätä väsymystä ja seuraavan päivän psykomotoristen toimintojen, myös ajokyvyn, heikentymistä (ks. kohdat 4.4 ja 4.7). Myös yksittäisiä näköharhatapauksia on ilmoitettu esiintyneen potilailla, jotka ovat käyttäneet tsolpideemia samanaikaisesti masennuslääkkeiden, kuten bupropionin, desipramiinin, fluoksetiinin, sertraliinin ja venlafaksiinin, kanssa.

Samanaikainen käyttö fluvoksamiinin kanssa voi lisätä veren tsolpideemipitoisuutta, joten samanaikaista käyttöä ei suositella.

Keskushermostoa lamaava vaikutus saattaa vahvistua, jos tsolpideemia käytetään samanaikaisesti lihasrelaksanttien kanssa. Tsolpideemin samanaikainen käyttö narkoottisten kipulääkkeiden kanssa saattaa myös voimistaa euforian tunnetta, mikä voi lisätä psykologista riippuvuutta.

#### Opioidit

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, kuten tsolpideemin, samanaikainen käyttö opioidien kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

#### CYP450-entsyymin inhibiittorit ja induktorit

Tsolpideemi metaboloituu usean maksan sytokromi P450-isoentsyymin kautta: pääosin CYP3A4-entsyymin kautta, mutta myös CYP1A2-entsyymin kautta. Lääkeaineet, jotka estävät CYP450-isoentsyyimejä (varsinkin CYP3A4) saattavat lisätä plasmapitoisuuksia ja voimistaa tsolpideemin vaikutusta.

Samanaikainen käyttö siprofloksasiinin kanssa voi lisätä veren tsolpideemipitoisuutta, joten samanaikaista käyttöä ei suositella.

On havaittu, että rifampisiini aiheuttaa noin 60 % laskun tsolpideemin huippuplasmapitoisuuksissa. Kun tsolpideemia annetaan samanaikaisesti rifampisiinin (CYP3A4-entsyymin induktori) kanssa, tsolpideemin farmakodynaaminen vaikutus heikkenee.

Kun tsolpideemia annettiin samanaikaisesti itrakonatsolin (CYP3A4-entsyymin estäjä) kanssa, sen farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka eivät muuttuneet merkittävästi. Näiden havaintojen kliininen merkitys on tuntematon.

Annettaessa tsolpideemia samanaikaisesti ketokonatsolin, joka on voimakas CYP3A4-entsyymin inhibiittori, kanssa, tsolpideemin eliminaation puoliintumisaika pidentyi, kokonaisaltistus (AUC) kasvoi 83 % ja näennäinen oraalinen puhdistuma laski. Tsolpideemin rutiininomaisista annostuksen säätämistä ei pidetä tarpeellisena, mutta potilaille on kerrottava, että tsolpideemin käyttö ketokonatsolin kanssa voi lisätä sedatiivisiä vaikutuksia.

#### Muut lääkkeet

Kun tsolpideemia annettiin samanaikaisesti varfariinin, haloperidolin, klooripromatsiinin, digoksiinin tai ranitidiinin kanssa, merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu.

### **4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys**

Tsolpideemista on saatavilla hyvin rajoitettu määrä tai ei ollenkaan tietoa raskauden ja imetyksen aikaisesta käytöstä. Vaikka eläinkokeet eivät ole osoittaneet teratogeenisiä tai embryotoksisia vaikutuksia, valmisteen turvallisuutta raskausaikana ei ole todistettu ihmisillä, joten tsolpideemia ei tulisi käyttää raskauden aikana, etenkin ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Jos lääkevalmistetta annetaan fertiilissä iässä olevalle naiselle, häntä on neuvottava ottamaan yhteys lääkäriin ja keskustelemaan lääkevalmisteen käytön lopettamisesta, jos hän haluaa tulla raskaaksi tai epäilee olevansa raskaana.

Jos tsolpideemia annetaan pakottavista lääketieteellisistä syistä raskauden lopulla tai synnytyksen aikana, saattaa se aiheuttaa vastasyntyneelle esim. hypotermiaa, hypotoniaa ja kohtalaista hengityksen lamaantumista lääkevalmisteen farmakologisten vaikutusten vuoksi.

Jos äiti on käyttänyt bentsodiatsepiineja tai sen kaltaisia aineita pitkän aikaa raskauden lopulla, vastasyntyneelle on saattanut kehittyä fyysinen riippuvuus, josta aiheutuu riski, että vastasyntynyt saattaa saada vieroitusoireita.

Pieniä määriä tsolpideemia erittyy äidinmaitoon. Tsolpideemin käyttöä ei suositella imettäville naisille, koska sen vaikutuksia lapseen ei ole tutkittu.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Zolpidem Vitabalansilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Ajoneuvojen kuljettajia ja koneiden käyttäjiä on varoitettava, että tsolpideemi saattaa muiden unilääkkeiden tavoin aiheuttaa väsymystä, reaktioajan pidentymistä, heitehuimausta, uneliaisuutta, näön hämärtymistä/kaksoiskuvia, vireystason alenemista ja ajokyvyn heikentymistä käytön jälkeisenä aamuna (ks. kohta 4.8). Riskin minimoimiseksi suositellaan vähintään 8 tunnin lepotaukoa tsolpideemin ottamisen ja ajamisen, koneiden käyttämisen tai korkeissa paikoissa työskentelemisen väliin.

Ajokyvyn heikentymistä ja esimerkiksi autolla ajoa unissaan on ilmennyt käytettäessä tsolpideemia yksinään terapeuttisina annoksina.

Tsolpideemin samanaikainen käyttö alkoholin ja muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kanssa lisää edellä kuvatun laista käytöstä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Potilaita on varoitettava käyttämästä alkoholia tai muita psykoaktiivisia aineita tsolpideemin käytön yhteydessä.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset on jaettu seuraaviin yleisyysluokkiin:

Hyvin yleiset: ( $\geq 1/10$ ); yleiset: ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ); melko harvinaiset: ( $\geq 1/1,000$ ;  $< 1/100$ ); harvinaiset ( $\geq 1/10,000$ ;  $< 1/1,000$ ); hyvin harvinaiset ( $< 1/10,000$ ); yleisyys ei tunnettu (ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella).

Tsolpideemin käyttöön liittyvien haittavaikutusten on osoitettu olevan annosriippuvaisia, ja tämä koskee etenkin eräitä keskushermostovaikutuksia. Haittavaikutusten pitäisi teoriassa olla vähäisempiä, kun tsolpideemi otetaan suositusten mukaisesti juuri ennen nukkumaanmenoa. Näitä esiintyy erityisesti iäkkäillä potilailla.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys			
	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
<b>Immuunijärjestelmä</b>				Angioedeema
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Hallusinaatiot, kiihtymys, painajaiset, tunteiden turtuminen	Sekavuustila, ärsyyntyminen		Levottomuus, aggressio, harhaluulot, vihaisuus, psykoosi, epätavallinen käytös, unissakävely (ks. kohta 4.4), riippuvuus (vieroitusoireita tai rebound- oireita saattaa esiintyä hoidon loputtua), libidon häiriöt, masennus (ks. kohta 4.4)
<b>Hermosto</b>	Uneliaisuus, päänsärky, huimaus, lisääntynyt unettomuus, anterogradinen muistinmenetys: (muistihäiriöiden yhteydessä saattaa ilmetä myös käyttäytymishäiriöitä), uneliaisuus seuraavana päivänä, alentunut valppaus	Ataksia		Aalentunut tajunnan taso
<b>Silmät</b>	Kaksoiskuvat			
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Huimaus			
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Ripuli, pahoinvointi, oksentaminen, vatsakipu			
<b>Maksa</b>				Kohonneet maksaentsyymit
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>				Ihottuma, kutina, nokkosihottuma, liihakikoilu
<b>Tuki- ja liikuntaelimistö</b>	Selkäkipu	Lihashyökkäykset		
<b>Yleisluntoiset</b>	Heikotus		Paradoksaaliset reaktiot	Kävelyn häiriöt, lääketoleranssi, kaatumiset (erityisesti iäkkäillä potilailla ja kuntsolpideemiä ei ole käytetty annossuosituksen mukaisesti) (ks. kohta 4.4)

Nämä oireet esiintyvät pääasiassa hoidon alussa ja iäkkäillä potilailla ja yleensä katoavat toistuvassa annostelussa.

Muistinmenetys

Anterogradista amnesiaa voi esiintyä otettaessa terapeuttisia annoksia lääkettä, ja riski kasvaa suuremmilla annoksilla. Jotta voitaisiin vähentää riskiä, potilaiden tulisi varmistaa, että he voivat nukkua keskeytyksettä 8 tuntia. Muistihäiriöiden yhteydessä saattaa ilmetä myös käyttäytymishäiriöitä (ks. kohta 4.4).

#### Masennus

Taustalla olevan masennuksen oireet saattavat tulla esiin bentsodiatsepiinin tai vastaavien lääkeaineiden käytön aikana (ks. kohta 4.4).

#### Muut psyykkiset ja "paradoksaaliset" reaktiot

Bentsodiatsepiinin tai vastaavien lääkeaineiden käytön yhteydessä saattaa ilmetä muita psyykkisiä ja paradoksaalisia reaktioita, kuten levottomuutta, unettomuuden vaikeutumista, kiihtyneisyyttä, ärtyneisyyttä, aggressiota, harhaluuloja, vihaisuutta, painajaisunia, hallusinaatioita, epänormaalia käytöstä ja muita käytöshäiriöitä. Nämä vaikutukset ilmenevät yleisemmin lapsilla ja vanhuksilla (ks. kohta 4.4).

#### Riippuvuus

Lääkkeen käyttö (myös terapeuttisina annoksina) saattaa johtaa fyysiseen riippuvuuteen: hoidon keskeyttäminen voi johtaa vieroitusoireisiin tai rebound-oireisiin (ks. kohta 4.4).

Psyykkistä riippuvuutta voi esiintyä. Väärinkäytöstä on raportoitu lääkkeiden ja huumeiden sekakäyttäjillä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksissa, joissa tsolpideemia on käytetty yksinään tai samanaikaisesti muiden keskushermostoa lamaavien aineiden (myös alkoholin) kanssa, on raportoitu tajunnantason alenemista vaihdellen uneliaisuudesta tajuttomuuteen, ja jopa kuolemaan johtaneita seurauksia.

Potilaat ovat toipuneet täydellisesti jopa 400 mg:n tsolpideemiannoksesta, joka on 40 kertaa suurempi kuin suositeltu annos.

Yliannostuksen hoitoon kuuluvat yleiset oireenmukaiset ja elintoimintoja tukevat toimenpiteet. Mahahuuhtelu on suoritettava välittömästi, mikäli mahdollista. Tarvittaessa voidaan antaa nesteitä laskimonsisäisesti. Jos mahalaukun tyhjentämisestä ei ole hyötyä, potilaalle annetaan lääkehiiltä imeytymisen vähentämiseksi. Hengityksen ja kardiovaskulaaristen toimintojen seuranta tulee harkita. Sedatiivisia lääkeaineita ei pidä käyttää, vaikka potilaalla ilmenisi eksitaatiota.

Vaikeita yliannostusoireita voidaan hoitaa flumatseniililla. Flumatseniilin käyttö saattaa kuitenkin aiheuttaa neurologisia oireita (kouristuksia).

Minkä tahansa lääkkeen yliannostusta hoidettaessa on pidettävä mielessä, että potilas on saattanut ottaa useita aineita.

Koska tsolpideemilla on suuri jakautumistilavuus ja proteiineihin sitoutumisaste, hemodialyysi ja pakotettu diureesi eivät ole tehokkaita toimenpiteitä.



## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Unilääkkeet ja rauhoittavat, bentsodiatsepiinin kaltaiset lääkkeineet  
ATC koodi: N05CF02

Tsolpideemi, eräs imidatsopyridiini, on bentsodiatsepiinin kaltainen unilääke. Kokeellisissa tutkimuksissa havaittiin, että tsolpideemilla on sedatiivisia ominaisuuksia pienemmällä annostuksella kuin mikä tarvitaan kouristuksia estävien, lihaksia rentouttavien tai anksiolyyttisten vaikutusten saavuttamiseksi. Nämä vaikutukset liittyvät spesifiseen agonistiaktiivisuuden keskushermoston reseptoreissa, jotka kuuluvat ”GABA-omega- (BZ1 ja BZ2) -makromolekyylireseptori”-kompleksiin, joka säätelee kloridianionikanavan toimintaa. Tsolpideemi vaikuttaa pääasiassa reseptoriin (BZ1-reseptoriin) alatyyppeihin. Tämän kliinistä merkitystä ei tunneta.

Satunnaistetuissa tutkimuksissa saatiin vakuuttavaa näyttöä vain 10 mg tsolpideemin tehosta. Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, johon osallistui 462 ei-ikästä, tervettä, tilapäisestä unettomuudesta kärsivää vapaaehtoista, tsolpideemi 10 mg lyhensi keskimääräistä nukahtamisaikaa 10 minuutilla ja 5 mg puolestaan 3 minuutilla plaseboon verrattuna. Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, johon osallistui 114 ei-ikästä, kroonisesta unettomuudesta kärsivää potilasta, tsolpideemi 10 mg lyhensi keskimääräistä nukahtamisaikaa 30 minuutilla ja 5 mg puolestaan 15 minuutilla plaseboon verrattuna. Joillekin potilaille pienempi, 5 mg:n annos voi olla tehokas.

Pediatriset potilaat:

Tsolpideemin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Satunnaistetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla 201 lapsella (6–17-vuotiaita) oli aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöön (ADHD) liittyvää unettomuutta, ei pystytty osoittamaan tsolpideemin (0,25 mg/kg/vrk, enimmäisannos 10 mg/kg) tehoa plaseboon verrattuna. Psykykkiset ja hermoston häiriöt olivat yleisimmät tsolpideemihoidon aikana ilmenneet haittavaikutukset plaseboon verrattuna ja niitä olivat: heitehuimaus (23,5 % vs. 1,5 %), päänsärky (12,5 % vs. 9,2 %) ja hallusinaatiot (7,4 % vs. 0 %) (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

Tsolpideemin farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisilla annoksilla. Terapeuttinen pitoisuus plasmassa on 80-200 ng/ml.

Suun kautta otettuna tsolpideemin biologinen hyötyosuus on noin 70 prosenttia, huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5 - 3 tunnissa lääkkeen ottamisen jälkeen. Yksilöllinen vaihtelu on korkea (AUC CV% on 60-70 % ja Cmax 40-50 %).

#### Jakautuminen

Plasman proteiineihin sitoutuu noin 92 prosenttia tsolpideemista. Jakautumistilavuus on aikuisilla 0,54 l/kg. Iäkkäillä jakautumistilavuus pienenee arvoon 0,34 l/kg. Maksassa tapahtuva alkureitin metabolia on noin 35 prosenttia. Toistettu käyttö ei muuta sitoutumista proteiineihin, ja tarkoittaa, että tsolpideemi ei kilpaille metaboliittensa kanssa sitoutumispaikoista.

#### Eliminaatio

Kaikki tsolpideemin metaboliitit ovat farmakologisesti inaktiiveja ja erittyvät virtsaan (48 – 67 %) ja ulosteisiin (29 – 42 %). Eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 2,4 tuntia (0.7 – 3.5 tuntia). Puhdistuma on noin 300 ml/min. Iäkkäillä on havaittu puhdistuman heikkenemistä, noin 100 ml/min. Potilasryhmässä 81-95 vuotiaita huippupitoisuus plasmassa kasvoi noin 80 % ilman huomattavaa pitenemistä puoliintumisajassa (noin 3 tuntia).

Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on havaittavissa kohtalaista puhdistuman heikkenemistä mahdollisesta dialyysistä riippumatta.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on havaittavissa kohtalaista puhdistuman heikkenemistä mahdollisesta dialyysistä riippumatta.

#### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tsolpideemin biologinen hyötyosuus lisääntyy 80 % ja eliminaation puoliintumisaika pitenee terveiden yksilöiden 2.4 tunnista maksan vajaatoimintaa sairastavien 9.9 tuntiin. Maksakirroosipotilailla on havaittu 5-kertaisia altistuksia ja 3-kertaisia puoliintumisaikoja.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliinisiä vaikutuksia havaittiin ainoastaan käytettäessä annoksia, jotka olivat paljon suurempia kuin ihmiselle määrättävät annokset, joten prekliinisillä vaikutuksilla ei ole juurikaan merkitystä kliinisen käytön kannalta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Magnesiumstearaatti

Päällyste:

Polydekstroosi

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

10, 20, 30, 60, 100 tablettia. PVC/alumiini -läpipainoliuskat kartonkirasiassa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Vitalans Oy  
Varastokatu 8  
13500 Hämeenlinna  
SUOMI  
Tel: +358 3 615 600  
Fax: +358 3 618 3130

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

28534

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

01-07-2011 / 16-03-2016

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11-01-2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zolpidem Vitabalans 10 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg zolpidemtartrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

En vit, kapselformad, konvex tablett med brytskåra. Längd 10 mm och bredd 5 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Zolpidem är avsett vid korttidsbehandling av sömnlöshet för vuxna när sömnlösheten är svår, utgör ett hinder eller utsätter patienten för stort obehag.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Behandlingstiden bör vara så kort som möjligt. Behandlingstiden varierar vanligen från några dagar och upp till två veckor, med ett maximum på fyra veckor, inklusive utsättningsprocessen.

Som med alla sömnmedel, rekommenderas inte långtidsbehandling och behandlingstiden bör inte överstiga 4 veckor.

I vissa fall kan en förlängning utöver den maximala behandlingstiden vara nödvändig. Detta får dock endast ske efter en ny bedömning av patientens tillstånd.

##### Vuxna

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

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

En lägre dos på 5 mg rekommenderas till äldre patienter eller till patienter med nedsatt allmäntillstånd, vilka kan vara speciellt känsliga för effekten av zolpidem. Dosen bör endast överskridas i särskilda fall.

##### 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 nog. Hos vuxna (under 65 år) kan dosen ökas till 10 mg endast när det kliniska svaret är otillräckligt

och läkemedlet tolereras väl. Zolpidem är kontraindicerat hos patienter med grav leverinsufficiens (se avsnitt 4.3).

Den maximala dagliga dosen för alla patientgrupper är 10 mg.

#### 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 5.1.

#### Administreringssätt

För oral användning.

Tabletterna ska sväljas tillsammans med vätska precis före sänggåendet.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Myastenia gravis
- Överkänslighet mot zolpidem eller mot något hjälpämne
- Sömnapné syndrom
- Akut och/eller allvarlig andningsinsufficiens
- Svår leverinsufficiens

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Orsaken till sömnlösheten bör om möjligt fastställas. Underliggande faktorer bör behandlas innan förskrivning av hypnotikum sker. Om insomningsproblemet kvarstår efter 7-14 dagars behandling kan det bero på en primär psykiatrisk eller fysisk störning som bör utredas.

#### 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 4.7);
- 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 4.5).

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

#### Amnesi

Bensodiazepiner och liknande läkemedel 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 4.8).

#### Tolerans

En minskning av den hypnotiska effekten av bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan uppträda efter upprepad användning under några veckor.

#### Beroende

Användning av bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till utveckling av ett psykiskt eller fysiskt beroende av dessa produkter. Risken för tillvänjning ökar med dosen och behandlingstiden. Risken är större hos patienter med psykiska störningar och/eller alkohol- eller drogmissbruk i anamnesen. Dessa patienter bör vara under noggrann övervakning när bensodiazepiner eller liknande mediciner används.

Då fysisk tillvänjning har utvecklats kan ett abrupt utsättande leda till abstinenssymptom. Dessa kan bestå av huvudvärk, muskelsmärter, extrem ångest och spänning, rastlöshet, förvirring och irritabilitet. I svåra fall kan följande symptom uppträda derealisation, depersonalisation, hyperakusi, avdomningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud och fysisk kontakt, hallucinationer eller epileptiska anfall. *Rebound-fenomen*: Ett övergående syndrom där de symptom som behandlas med bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande substanser återkommer i en förstärkt form kan inträffa vid utsättning av hypnotiska substanser. Det kan åtföljas av andra reaktioner, såsom humörförändringar, ångest och rastlöshet. Risken för abstinensfenomen eller återfallssymptom har visat sig vara större efter abrupt utsättning av behandlingen, och därför rekommenderas att dosen successivt minskar. Abstinensfenomen kan uppträda mellan doseringarna för korttidsverkande bensodiazepiner och liknande substanser.

#### Behandlingstid

Behandlingstiden bör vara så kort som möjligt (se avsnitt 4.2), men får inte överskrida 4 veckor inklusive utsättningsprocessen. En förlängning utöver denna period bör endast ske efter en ny bedömning. Vid behandlingens start kan det vara av värde att informera patienten om att behandlingen är kortvarig och hur man successivt minskar dosen. Patienten bör varnas för risken för rebound-fenomen. På så sätt minimeras oron över sådana symptom, om de skulle uppträda när behandlingen avbryts. Abstinensfenomen kan uppträda mellan doseringarna för korttidsverkande bensodiazepiner och liknande läkemedel. Det gäller framför allt om dosen är hög.

#### Andra psykiatriska och "paradoxa" reaktioner

Psykiatriska och "paradoxa" reaktioner som rastlöshet, ökad sömnlöshet, upphetsning, irritabilitet, aggressivitet, inbillningar, raseri, mardrömmar, hallucinationer, psykos, olämpligt beteende, och andra onormala beteendeeffekter har inträffat vid intag av bensodiazepiner och liknande läkemedel. Om detta inträffar bör behandlingen avbrytas. Dessa reaktioner förekommer oftare hos barn och äldre.

#### Sömngång 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 zolpidem-dosen överskrider den rekommenderade. Utsättande av zolpidem bör starkt övervägas hos patienter som rapporterar sådant beteende (t.ex. bilkörning vid sömnhet) på grund av risken för patienten eller andra personer (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Patienter med psykotisk störning: bensodiazepiner och liknande substanser rekommenderas inte som primär behandling.

#### Depression

Bensodiazepiner och liknande 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 symptom 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. Eftersom sömnlöshet kan vara ett symptom på depression, bör patienten utvärderas på nytt om sömnlösheten kvarstår.

#### Allvarliga skador

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

#### 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 4.2). 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 4.5).

#### Speciella patientgrupper

Äldre patienter: Se dosering och administreringsätt.

Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av zolpidem till patienter med kronisk andningsinsufficiens eftersom bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser har visat sig förvärra andningsinsufficiens.

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser bör inte ges till patienter med leverinsufficiens eftersom de kan utlösa encefalopati.

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser bör användas med yttersta försiktighet hos patienter med drog- eller alkoholmissbruk i anamnesen.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Alkohol

Samtidigt intag av alkohol rekommenderas inte då denna kombination kan förstärka produktens sedativa effekt. Detta påverkar även förmågan att köra bil och hantera maskiner.

#### 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 psykomotoriska nedsättning dagen efter, inklusive försämra körförmåga (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.7). Dessutom har enstaka fall av synhallucinationer rapporterats hos patienter som tar zolpidem tillsammans med antidepressiva medel såsom bupropion, desipramin, fluoxetin, sertralin och venlafaxin.

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

Den centrala depressiva effekten kan förstärkas vid samtidig användning av muskelavslappnande preparat. Samtidig användning av zolpidem och narkotiska analgetika kan förstärka den euforiska effekten, 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 4.4).

#### 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 (särskilt CYP3A4) kan öka plasmakoncentrationen och förstärka effekten av zolpidem.

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

Rifampicin inducerar metabolismen av zolpidem vilket reducerar den maximala plasmakoncentrationen med ca 60 %. Den farmakodynamiska effekten av zolpidem minskar när det administreras samtidigt med rifampicin (en CYP3A4-inducerare).

Zolpidem i kombination med itraconazol (en CYP3A4-hämmare) gav dock ingen signifikant skillnad i farmakokinetisk eller farmakodynamisk effekt. Den kliniska betydelsen av dessa resultat är inte fastställt.

Vid samtidig administrering av zolpidem och ketokonazol, som är en potent CYP3A4-hämmare, förlängdes zolpidems eliminerings halveringstid, AUC ökade med 83% och oral clearance minskade. 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.

#### Övriga läkemedel

När zolpidem administrerades samtidigt med warfarin, haloperidol, klorpromazin, digoxin eller ranitidin observerades inga farmakokinetiska interaktioner.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Det finns inte tillräckliga data för att utvärdera säkerheten vid användning av zolpidem under graviditet och amning. Även om djurstudier inte har visat på några teratogena eller embryotoxiska effekter har säkerhet under graviditet inte fastställts hos människa. Därför bör zolpidem inte användas under graviditet, speciellt inte under första trimestern.

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.

Om zolpidem, av starka medicinska skäl, ges till kvinnor under den senare delen av graviditeten eller vid förlossningen kan hypotermi, hypotoni och måttlig andningsdepression förväntas hos det nyfödda barnet på grund av substansens farmakologiska effekt.

Spädbarn, vars mödrar intagit bensodiazepiner eller liknande substanser under längre tid under den senare delen av graviditeten, kan utveckla abstinensbesvär under den postnatale perioden som ett resultat av ett fysiskt beroende.

Zolpidem utsöndras i modersmjölk i små mängder. Zolpidem bör därför inte användas under amning eftersom effekten för barnet inte har fastställts.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Zolpidem Vitabalans 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 4.8). 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 4.4 och 4.5). Patienterna ska varnas för att använda alkohol och andra psykoaktiva substanser vid intag av zolpidem.

### **4.8 Biverkningar**

Reaktionerna har rangordnats i tabellen nedan enligt följande konvention:

Mycket vanliga (>1/10); vanliga (>1/100; <1/10); mindre vanliga (>1/1,000; <1/100); sällsynta (>1/10,000; <1/1,000); mycket sällsynta (<1/10,000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).



Det finns belägg 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.

Organsystem	Frekvens			
	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Immunsystemet</b>				Angioneurotiskt ödem
<b>Psykiska störningar</b>	Hallucinationer, agitation, mardrömmar, avtrubbade känslor	Förvirringstillstånd, irritabilitet		Rastlöshet, aggressivitet, vanföreställningar, raseri, psykosor, opassande beteende, sömngång (se avsnitt 4.4), beroende (utsättande av behandlingen kan leda till abstinenssymtom eller rebound-effekt), libidostörningar, depression (se avsnitt 4.4)
<b>Nervsystemet</b>	Somnolens, huvudvärk, yrsel, ökad sömnlöshet, anterograd amnesi (minnesförlust kan vara förknippade med olämpligt beteende), dåsighet under efterföljande dag, minskad vakenhet	Ataxi		Sänkt medvetandegrad
<b>Ögon</b>	Dubbelseende			
<b>Öron och balansorgan</b>	Yrsel			
<b>Magtarmkanalen</b>	Diarré, illamående, kräkning, buksmärta			
<b>Lever och gallvägar</b>				Ökade nivåer av leverenzymmer
<b>Hud och subkutan vävnad</b>				Hudutslag, klåda, urtikaria, hyperhidros
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Ryggsmärta	Muskelsvaghet		
<b>Allmänna symptom</b>	Svaghet		Paradoxala reaktioner	Gångstörningar, drogtolerans, fallolyckor (särskilt hos äldre patienter och om zolpidem inte används enligt rekommendationer) (se avsnitt 4.4)

Dessa biverkningar uppträder främst i början av behandlingen eller hos äldre patienter och försvinner vanligen efter upprepad dosering.

#### Amnesi

Anterograd amnesi kan förekomma vid terapeutiska doser och risken ökar vid högre dos. För att minska risken bör patienten försäkra sig om att ha möjlighet till 8 timmars ostörd sömn. Effekten av amnesi kan associeras med olämpligt beteende (se avsnitt 4.4).

#### Depression

En befintlig depression kan bli manifest vid behandling med bensodiazepiner eller liknande substanser (se avsnitt 4.4).

Andra psykiatriska och ”paradoxala” reaktioner

Reaktioner som rastlöshet, upphetsning, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, raseri, mardrömmar, ökad sömnlöshet, hallucinationer, psykosor, olämpligt beteende, och andra onormala beteendeeffekter kan inträffa vid användandet av bensodiazepiner eller liknande substanser. Sådana reaktioner förekommer oftare hos äldre (se avsnitt 4.4).

#### Beroende

Användning (även vid terapeutiska doser) kan leda till fysiskt beroende. Utsättning av behandlingen kan resultera i abstinensfenomen och rebound-fenomen (se avsnitt 4.4).

Psykiskt beroende förekommer. Missbruk har rapporterats hos blandmissbrukare.

#### 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 (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

I fallrapporter om överdosering med zolpidem ensamt eller i kombination med andra CNS-hämmare (inklusive alkohol) har medvetandesänkning från somnolens till koma och dödsfall rapporterats.

Personer som tagit överdos på upp till 400 mg zolpidem, 40 gånger den rekommenderade dosen har blivit fullt återställda.

Allmänna symptomatiska och stödjande åtgärder bör vidtas. Omedelbar ventrikelsköljning bör göras, när så är lämpligt. Intravenös vätsketillförsel ges efter behov. Om det inte är någon fördel att tömma ventrikeln bör aktivt kol ges för att minska absorptionen. Kontroll av respiratoriska och kardiovaskulära funktioner bör övervägas. Lugnande läkemedel ska undvikas även vid excitation.

Administrering av flumazenil kan övervägas vid allvarliga symptom. Flumazenil kan emellertid bidra till uppkomsten av neurologiska symptom (kramper).

Vid behandling av överdos av alla läkemedel bör man beakta möjligheten att flera preparat kan ha använts.

På grund av den stora distributionsvolymen och proteinbindningsgraden för zolpidem är inte hemodialys eller forcerad dialys effektivt.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sömnmedel och lugnande medel, bensodiazepinbesläktade medel  
ATC-kod: N05CF02

Zolpidem, en imidazopyridin, är ett bensodiazepinliknande sömnmedel. I experimentella studier har sedativa effekter visats vid lägre doser än de som behövs för att ge kramplösande, muskelavslappande eller ångstdämpande effekter. Dessa effekter är relaterade till en specifik agonistaktivitet på centrala receptorer,

tillhörande GABA-receptorkomplexet (BZ1 & BZ2), som påverkar öppnande av kloridjonkanaler. Zolpidem verkar primärt på omega (BZ1) receptorsubtyper. Den kliniska relevansen av detta är inte känd.

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 4.2 och 4.3).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Kinetiken är linjär inom det terapeutiska dosområdet. Den terapeutiska plasmanivån är mellan 80 och 200 ng/ml.

Biotillgängligheten är 70 % efter oralt intag, och maximal plasmakoncentration uppnås mellan 0,5 och 3 timmar efter intag. Den interindividuella variationen är hög (Cv för AUC 60-70 % och för C<sub>max</sub> 40-50 %).

### Distribution

Proteinbindningsgraden är 92 %. Distributionsvolymen hos vuxna är 0,54 l/kg. Distributionsvolymen hos äldre minskar till 0,34 l/kg. Förstapassagemetabolismen i levern är ca 35 %. Upprepad administrering har inte visats påverka proteinbindningen vilket indikerar att zolpidem och dess metaboliter inte konkurrerar om samma bindningsställen.

### Eliminering

Alla metaboliter är farmakologiskt inaktiva och elimineras i urin (48 – 67 %) och i feces (29 – 42 %).

Eliminationshalveringstiden är cirka 2,4 timmar (0,7 – 3,5 timmar). Clearance är ca 300 ml/minut. Nedsatt clearance, ca 100 ml/minut, har observerats hos äldre. Hos 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.

### Njurinsufficiens

Hos patienter med njurinsufficiens ser man en måttlig reduktion av clearance (oberoende av eventuell dialys).

### Leverinsufficiens

Hos patienter med leverinsufficiens ökas den biologiska tillgängligheten av zolpidem ökas 80 % och eliminationshalveringstiden förlängs från 2,4 timmar till 9,9 timmar. Vid levercirrhos ses en 5-faldig ökning av AUC och en 3-faldig ökning av halveringstiden.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Kalciumvätefosfatdihydrat

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Magnesiumstearat

Dragering:

Polydextros

Hypromellos

Titandioxid (E 171)

Makrogol

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

10, 20, 30, 60, 100 tabletter i PVC / aluminiumblister i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Vitalans Oy

Varastokatu 8

13500 Tavastehus

FINLAND

Tel: +358 3 615 600

Fax: +358 3 618 3130

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

28534

**9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

01-07-2011 / 16-03-2016

**10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

11-01-2022