

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Slorex 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg tsolpideemitartraattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 86 mg laktoosia/kalvopäällysteinen tabletti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Tabletit ovat valkoiset, pitkulaiset, soikeat, kaksoiskuperat, kalvopäällysteiset ja niiden toisella puolella on merkinnät ”ZIM” sekä ”10”. Tablettien kummallakin puolella on jakourteet.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Tsolpideemi on tarkoitettu aikuisten lyhytaikaisen unettomuuden hoitoon tilanteissa, joissa unettomuus haittaa toimintakykyä tai aiheuttaa potilaalle vakavaa ahdistusta.

Bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten aineiden käyttö on aiheellista vain, jos potilas kärsii vaikeista unihäiriöistä, jos unettomuus haittaa normaalia toimintakykyä tai aiheuttaa suurta ahdistusta.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Hoitojakson olisi oltava mahdollisimman lyhyt. Yleensä hoitoaika vaihtelee muutamasta päivästä kahteen viikkoon, enimmäishoitoajan ollessa neljä viikkoa (mukaan lukien hoidon loppuvaihe, jolloin lääkeannosta pienennetään asteittain). Hoidon loppuvaiheessa tapahtuvaa annoksen asteittaista pienentämistä on suunniteltava yksilöllisesti, potilaan tarpeiden mukaan.

Joissakin erityistapauksissa voi hoitojakson pidentäminen yli enimmäishoitoajan olla tarpeen. Annettua enimmäishoitoaikaa ei kuitenkaan pidä ylittää arvioimatta potilaan tilannetta uudelleen.

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

Aikuiset

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

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille tai heikkokuntoisille potilaille, jotka saattavat olla erityisen herkkiä tsolpideemin vaikutuksille, suositellaan 5 mg:n annosta. Tätä annosta voidaan nostaa 10 mg:aan ainoastaan, jos kliininen vaste on riittämätön ja potilas sietää lääkettä hyvin.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta ja joiden elimistö ei näin ollen pysty poistamaan tsolpideemia yhtä nopeasti kuin terveiden potilaiden elimistö, suositellaan 5 mg:n annosta. Tätä annosta voidaan nostaa 10 mg:aan ainoastaan, jos kliininen vaste on riittämätön ja potilas sietää lääkettä hyvin.

Tsolpideemiannos ei koskaan saa ylittää 10 mg:aa.

Tsolpideemin käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei ole tarpeen säätää munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

Käyttö lapsilla ja alle 18 vuoden ikäisillä nuorilla

Tsolpideemin käyttö on vasta-aiheista lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla (ks. kohta 4.3). Tsolpideemia ei suositella käytettäväksi lapsilla ja alle 18 vuoden ikäisillä nuorilla, koska ei ole saatavilla riittävää tutkimusaineistoa, joka tukisi käyttöä tällä ikäryhmällä. Saatavilla oleva näyttö lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista on kappaleessa 5.1.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit otetaan nesteen kera.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea maksan vajaatoiminta.

Uniapnea-oireyhtymä.

Myasthenia gravis.

Vaikea hengitysvajaus.

Tunnetusti aiemmin ilmennyt kompleksista unikäyttäytymistä tsolpideemin käytön jälkeen (ks. kohta 4.4).

4.4. Tsolpideemia ei saa antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille (ks. kohdat 4.2 ja 5.1). Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Unettomuuden syyt on selvitettävä, mikäli mahdollista. Muut taustalla olevat tekijät on hoidettava ennen unilääkkeen määräämistä. Jos unettomuus ei ole parantunut 7-14 päivän hoitajakson jälkeen, voi tämä olla merkki taustalla olevasta, primäärisestä psykiatrisesta tai fyysisestä sairaudesta, joka on selvitettävä.

Yleisinformaatiota bentsodiatsepiinien ja muiden unilääkkeiden käyttöön liittyvistä, lääkettä määrättäessä huomioitavista vaikutuksista on annettu seuraavissa kappaleissa.

Toleranssi

Lyhytvaikutteisten bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten unilääkkeiden teho saattaa heiketä jonkin verran, jos lääkettä käytetään jatkuvasti muutaman viikon ajan.

Riippuvuus

Bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden käyttö voi johtaa psykologiseen tai fyysiseen riippuvuuteen. Riski riippuvuuden kehittymiselle kasvaa käytettyjen annosten suuretessa ja hoitjakson pidentyessä. Riski on myös suurempi potilailla, joilla on/on ollut psykiatrisia sairauksia ja/tai jotka ovat/ovat olleet huumeiden tai alkoholin väärinkäyttäjiä. Näiden potilaiden tarkka seuranta on tarpeen bentsodiatsepiini- tai sen kaltaisen hoidon aikana.

Kun fyysinen lääkeaineriippuvuus on syntynyt, se johtaa vieroitusoireisiin, jos lääkkeen käyttö lopetetaan yhtäkkiä. Vieroitusoireita ovat esim. päänsärky, lihaskivut, äärimmäinen ahdistuneisuus, jännittyneisyys, levottomuus, sekavuus ja ärtyneisyys. Vaikeissa tapauksissa voi myös esiintyä derealisaatiota, depersonalisaatiota, sairaalloista herkkäkuuloisuutta, raajojen puutumista ja pistelyä, yliherkkyyttä valolle, melulle ja fyysiselle kosketukselle, hallusinaatioita tai epileptisiä kohtauksia.

Rebound-unettomuus

Kun unilääkkeeksi määrätyn bentsodiatsepiinin tai bentsodiatsepiinin kaltaisen lääkkeen käyttö lopetetaan, voivat lääkityksen syynä olleet oireet ohimenevästi uusia entistä voimakkaampina.

Unettomuuden lisäksi voi esiintyä mielialan vaihtelua, ahdistuneisuutta ja levottomuutta. Potilaalle olisi kerrottava tällaisen rebound-reaktion riskistä, jotta edellä mainittujen oireiden mahdollinen ilmaantuminen unilääkkeen lopettamisen yhteydessä ei lisäisi potilaan ahdistusta entisestään. Lyhytvaikutteisten bentsodiatsepiinien ja bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden käytön yhteydessä on nähty viitteitä siitä, että vieroitusoireita voi ilmaantua myös käytettäessä suositusten mukaisia annoksia ja etenkin, jos käytetty annos on suhteellisen suuri. Koska vieroitus- tai rebound-oireiden ilmaantuminen on todennäköisempää, jos hoito lopetetaan yhtäkkiä, suositellaan annoksen pienentämistä asteittain.

Vaikeat vammat:

Farmakologisten ominaisuuksiensa vuoksi tsolpideemi voi aiheuttaa tokkuraisuutta ja tajunnantason alenemista, joista saattaa seurata kaatumisia ja niiden vuoksi vaikeita vammoja (ks. kohta 4.8).

Potilaat, joilla on pitkä QT-oireyhtymä:

Varotoimenpiteenä tsolpideemin hyöty-riskisuhde on harkittava tarkkaan, jos potilaalla on synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä.

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).

Hoidon kesto

Hoitajakso on pidettävä mahdollisimman lyhyenä (ks. kohta 4.2), eikä se saa ylittää neljää viikkoa (mukaan lukien jakso, jonka aikana annosta pienennetään asteittain). Edellä annettua hoitoaikaa ei pidä ylittää arvioimatta potilaan tilannetta uudelleen. Lääkettä määrättäessä olisi hyvä kertoa potilaalle hoidon rajallisesta kestosta.

Amnesia

Bentsodiatsepiinit ja bentsodiatsepiinien kaltaiset lääkeaineet voivat aiheuttaa anterogradista amnesiaa. Nämä oireet ilmaantuvat yleensä vasta useiden tuntien kuluttua lääkkeen otosta. Anterogradisen amnesian riskin pienentämiseksi potilaan olisi varmistettava, että hän voi nukkua keskeytyksettä 7-8 tunnin ajan lääkkeen oton jälkeen (ks. kohta 4.8).

Psykiatriset ja ”paradoksaaliset” reaktiot

Bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden käytön yhteydessä on esiintynyt levottomuutta, agitaatiota, ärtyneisyyttä, aggressiivisuutta, harhaluuloja, raivonpuuskia, painajaisunia, hallusinaatioita, psykooseja, unissakävelyä, sopimatonta käytöstä ja muita käytökseen liittyviä häiriöitä sekä unettomuuden pahenemista. Jos näitä ilmenee, on lääkehoito lopetettava. Iäkkäillä potilailla tällaisten reaktioiden riski on yleensä tavallista suurempi.

Unissakävely ja siihen liittyvä käytös

Unissakävelyä ja muuta siihen liittyvää käyttäytymistä, kuten ”autolla ajamista unissaan”, ruuan valmistamista ja syömistä, puhelinsoittoja tai seksin harrastamista, johon liittyy tapahtuman muistamattomuus, on raportoitu potilailla, jotka ovat ottaneet tsolpideemia eivätkä ole olleet täysin hereillä. Tällaisia tapahtumia saattaa ilmetä tsolpideemia ensimmäistä kertaa käytettäessä tai myöhemmän käytön yhteydessä. Hoito on lopetettava välittömästi, jos potilaalla ilmenee kompleksista unikäyttäytymistä, sillä tilanne voi aiheuttaa vaaraa potilaalle itselleen tai muille (ks. kohta 4.3 ja kohta 4.8). Alkoholin ja muiden keskushermostoon vaikuttavien rauhoittavien lääkkeiden käyttö, kuten myös tsolpideemin käyttö maksimiannoksen ylittävillä annoksilla näyttää lisäävän tällaista käyttäytymistä.

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).

Erityispotilasryhmät

Annosta on pienennettävä, jos potilas on iäkäs tai heikkokuntoinen; ks. annostus (kohta 4.2). Iäkkäiden potilaiden osalta on lääkkeen lihaksia rentouttavan vaikutuksen vuoksi huomioitava kaatumisriski, ja riski siitä mahdollisesti seuraavalle lonkkamurtumalle, jos potilas yöllä nousee sängystään.

Potilaat, joilla munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2)

Vaikka annoksen säätämiseen ei olekaan tarvetta, on varovaisuuteen kuitenkin syytä.

Potilaat, joilla krooninen hengitysvajaus

Bentsodiatsepiinien on havaittu heikentävän hengitystoimintaa, joten erityiseen varovaisuuteen on syytä määrättäessä tsolpideemia. On myös huomioitava, että ahdistuneisuutta ja agitaatiota on kuvattu oireina dekompensoidusta hengitysvajauksesta.

Anto psykoosipotilaille: Bentsodiatsepiineja tai bentsodiatsepiinien kaltaisia aineita ei suositella ensisijaislääkkeiksi.

Käyttö masennuksen yhteydessä

Vaikka merkitseviä kliinisiä, farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia SSRI-lääkkeiden kanssa ei ole nähty, on huolellisuuteen syytä anettaessa tsolpideemia masennusoireisille potilaille. Itsemurhataipumusta voi esiintyä, joten tahallisen yliannostusriskin takia näille potilaille on toimitettava mahdollisimman pieni määrä lääkettä kerralla. Bentsodiatsepiineja tai bentsodiatsepiinien kaltaisia lääkkeitä ei pidä käyttää ainoana hoitona masennukseen tai masennukseen liittyvään ahdistuneisuuteen (koska tämä voi johtaa potilaan itsemurhaan). Taustalla olevan masennuksen oireet saattavat tulla esiin tsolpideemin käytön aikana. Koska unettomuus voi olla masennuksen oire, potilaan tila on arvioitava uudelleen, jos unettomuus jatkuu.

Määrittäminen potilaille, jotka ovat/ovat olleet huumeiden tai alkoholin väärinkäyttäjiä

Erytyiseen varovaisuuteen on syytä, jos bentsodiatsepiineja tai bentsodiatsepiinien kaltaisia lääkeaineita määrätään huumeita tai alkoholia väärin käyttäneille potilaille. Tottumisvaaran ja psyykkisen riippuvuuden mahdollisen kehittymisen takia, on näitä potilaita seurattava huolellisesti tsolpideemihoidon aikana.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi -imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Alkoholi

Läkettä ei suositella käytettäväksi yhdessä alkoholin kanssa, sillä samanaikainen alkoholin käyttö voi lisätä lääkkeen sedatiivista vaikutusta. Tämä puolestaan vaikuttaa potilaan ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

Keskushermostoa lamaavat lääkkeet

Varovaisuuteen on syytä tsolpideemin ja muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden samanaikaisessa käytössä (ks. kohta 4.4).

Keskushermostoa lamaava vaikutus voi tehostua, jos tsolpideemia käytetään yhdessä antipsykoottisten lääkkeiden (neuroleptien), unilääkkeiden, anksiolyyttien/rauhottavien lääkkeiden, lihasrelaksanttien, masennuslääkkeiden, narkoottisten analgeettien, epilepsiaan käytettävien lääkkeiden, anestesia-aineiden tai väsyttävien antihistamiinien kanssa (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). 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.

Jos tsolpideemia käytetään yhdessä narkoottisten analgeettien kanssa, voi euforian tunne voimistua, minkä seurauksena riski psyykkiselle riippuvuudelle kasvaa.

Opioidit

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

CYP450-entsyymien inhibiittorit ja induktorit

Lääkeaineet, jotka estävät CYP450-entsyymien toimintaa, saattavat vahvistaa eräiden unilääkkeiden, kuten tsolpideemin, vaikutuksia. Tsolpideemi metaboloituu joidenkin sytokromi P450 -ryhmään kuuluvien entsyymien kautta: pääasiassa CYP3A4-entsyymien kautta, mutta myös CYP1A2-entsyymien kautta.

Tsolpideemin farmakodynaaminen vaikutus heikkenee, kun sitä annetaan samanaikaisesti CYP3A4-entsyymien induktorin, kuten rifampisiinin tai mäkikuisman, kanssa.

Mäkikuisamalla on osoitettu olevan farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia tsolpideemin kanssa. Mäkikuisman kanssa samanaikaisesti annetun tsolpideemin keskimääräinen C_{max} pieneni 33,7 % ja AUC 30,0 % verrattuna tsolpideemin antoon yksinään. Samanaikainen mäkikuisman anto voi pienentää veren tsolpideemipitoisuutta, joten samanaikaista käyttöä ei suositella.

Rifampisiini indusoi tsolpideemin metaboloitumista, minkä seurauksena tsolpideemin maksimipitoisuus plasmassa laskee noin 60 %:lla normaalista. Tämän seurauksena lääkkeen teho saattaa heikentyä. Muilla sytokromi P450 -entsyymejä voimakkaasti indusoiduilla lääkkeillä voidaan olettaa olevan samankaltaisia vaikutuksia.

Maksaentsyymien (etenkin CYP3A4) toimintaa estävät aineet voivat johtaa tsolpideemipitoisuuksien nousuun plasmassa, ja siten tsolpideemin vaikutuksen tehostumiseen. Tsolpideemin ja itrakonatsolin (CYP3A4-inhibiittori) yhteiskäytön ei kuitenkaan ole todettu vaikuttavan merkittävästi tsolpideemin farmakokineettiseen eikä farmakodynaamiseen käyttäytymiseen. Tämän tiedon kliininen merkitys on vielä epäselvä.

Annettaessa tsolpideemia samanaikaisesti ketokonatsolin kanssa, joka on voimakas CYP3A4-entsyymien inhibiittori, tsolpideemin eliminaation puoliintumisaika pidentyi. Kokonaisaltistus kasvoi 83 % ja näennäinen oraalinen puhdistuma laski. Tsolpideemin rutiininoimaista annostuksen säätämistä ei pidetä tarpeellisena, mutta potilaille on kerrottava, että tsolpideemin käyttö ketokonatsolin kanssa voi lisätä sedatiivisiä vaikutuksia. Tsolpideemiannoksen pienentämistä aloitettaessa ketokonatsolihoitoa voidaan harkita.

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

Muut lääkkeet

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

Slorex-valmisteen anto samanaikaisesti lihasrelaksanttien kanssa saattaa voimistaa lihaksia relaxoivaa vaikutusta.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tsolpideemin käyttöä raskauden aikana ei suositella.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia lisääntymistoksisia vaikutuksia.

Tsolpideemi läpäisee istukan.

Kohorttitutkimuksista kerätyistä laajoista tiedoista (yli 1 000 raskaudesta) ei ole saatu näyttöä siitä, että altistus bentsodiatsepiineille tai bentsodiatsepiinien kaltaisille aineille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana aiheuttaisi epämuodostumien ilmaantumista. Joissakin epidemiologisissa tapaus-verrokkitutkimuksissa todettiin kuitenkin huuli-suulakihalkion ilmaantuvuuden suurenemista bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä.

Joissakin tapauksissa on kuvattu vähentynyttä sikiön liikkumista ja sikiön sydämen sykevaihtelua, kun bentsodiatsepiineja on annettu toisen ja/tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Tsolpideemin antoon raskauden loppuvaiheessa tai synnytyksen aikana on liittynyt vastasyntyneeseen kohdistuneita vaikutuksia, kuten hypotermiaa, hypotoniaa (velton lapsen oireyhtymä), syömisvaikeuksia ja hengityslamaa, jotka johtuvat lääkevalmisteiden farmakologisista vaikutuksista. Vaikeita tapauksia vastasyntyneen hengityslamasta on raportoitu. Jos äiti käyttää sedatiiveja/unilääkkeitä raskauden loppuvaiheessa, lapselle saattaa kehittyä fyysinen riippuvuus ja hänellä voi olla syntymän jälkeen vieroitusoireita. Vastasyntyneen asianmukaista seurantaan postnataalikauden aikana suositellaan.

Jos Slorex-valmistetta määrätään hedelmällisessä iässä olevalle naiselle, häntä on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin lääkkeen käytön lopettamiseksi, jos hän aikoo tulla raskaaksi tai epäilee olevansa raskaana.

Imetys

Pieniä määriä tsolpideemia erittyy äidinmaitoon. Imettävien äitien ei pidä käyttää tsolpideemia, sillä mahdollisia vaikutuksia lapseen ei ole tutkittu.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tsolpideemilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

Ajoneuvojen kuljettajia ja koneiden käyttäjiä on varoitettava, että tsolpideemi saattaa muiden unilääkkeiden tavoin aiheuttaa väsymystä, reaktioajan pidentymistä, heitehuimausta, uneliaisuutta, näön hämärtymistä/kaksoiskuvia ja 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 välillä.

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 kaltaista käytöstä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Potilaita on varoitettava käyttämästä alkoholia tai muita psykoaktiivisia aineita tsolpideemin käytön yhteydessä.

4.8. Haittavaikutukset

Tsolpideemin käyttöön liittyvien haittavaikutusten on osoitettu olevan annosriippuvaisia, ja tämä koskee etenkin eräitä keskushermostovaikutuksia.

Näitä esiintyy erityisesti iäkkäillä potilailla.

Haittavaikutusten esiintyminen näyttäisi riippuvan yksittäisen potilaan herkkyydestä, ja haittavaikutuksia näyttäisi ilmaantuvan useammin lääkkeen ottoa seuraavan tunnin aikana, jos potilas ei mene nukkumaan tai jos hän ei nukahda heti (ks. kohta 4.2).

Seuraavia yleisyysluokkia on käytetty haittavaikutusten arvioinnissa:

Hyvin yleiset: $\geq 1/10$

Yleiset: $\geq 1/100$ ja $< 1/10$

Melko harvinaiset: $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$

Harvinaiset: $\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$

Hyvin harvinaiset: $< 1/10\ 000$

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Immuunijärjestelmä

Tuntematon: angioedeema

Psyykkiset häiriöt

Yleiset: hallusinaatiot, agitaatio, painajaisunet, masennus (ks. kohta 4.4)

Melko harvinaiset: sekavuustila, ärtyisyys, levottomuus, aggressio, unissakävely (ks. kohta 4.4 "Unissakävely ja siihen liittyvä käyttäytyminen"), kompleksinen unikäyttäytyminen (ks. kohta 4.4), euforinen mieliala

Harvinaiset: libidon häiriöt

Yleisyys ei tunnettu: vihaisuus, epänormaali käyttäytyminen, psykoosi, riippuvuus (lääkevieroitusoireyhtymää tai rebound-vaikutuksia voi ilmetä hoidon lopettamisen jälkeen)

Useimmat näistä psyykkisistä haittavaikutuksista ovat yhteydessä paradoksaalisiin reaktioihin.

Hermosto

Yleiset: unetus, uneliaisuus seuraavana päivänä, päänsärky, huimaus, kognitiiviset häiriöt, kuten anterogradinen muistinmenetys ja siihen mahdollisesti liittyvä sopimaton käyttäytyminen, huimaus, unettomuuden paheneminen.

Melko harvinaiset: tuntohäiriöt, vapina, tarkkaavuuden häiriöt, puhehäiriöt

Harvinaiset: alentunut tajunnan taso

Silmät

Melko harvinaiset: kaksoiskuvat, näön hämärtyminen

Harvinaiset: näön heikkeneminen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinaiset: hengityslama

Ruuansulatuselimistö

Yleiset: ruoansulatuskanavan häiriöt (ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu)

Maksa ja sappi

Melko harvinaiset: maksaentsyymien nousu

Harvinaiset: hepatosellulaarinen, kolestaattinen tai sekamuotoinen maksavaurio (ks. kohta 4.2, 4.3 ja 4.4)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinaiset: ruokahalun häiriöt

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinaiset: ihottuma, kutina, liukahikoilu

Harvinaiset: nokkosihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleiset: selkäkipu

Melko harvinaiset: nivelkipu, lihaskipu, lihaskouristukset, niskakipu, lihasheikkous

Infektiot

Yleiset: ylä- ja alahengitysti infektiot

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: väsymys

Harvinaiset: kävelyhäiriöt, kaatuilu (etupäässä vanhuksilla, ja kun tsolpideemia ei ole otettu annossuosituksen mukaisesti) (ks. kohta 4.4)

Tuntematon: lääketoleranssi

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9. Yliannostus

Oireet

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

Hoito

Potilaiden tiedetään toipuneen täysin jopa 400 mg:n tsolpideemyliannostusten jälkeen (40 x suositeltu annos). Yliannostukset hoidetaan tavallisin, oireenmukaisin toimenpitein, ja tarvittaessa annetaan elintoimintoja ylläpitävää tukihoitoa. Mahahuuhtelu olisi tehtävä välittömästi, jos se katsotaan tarpeenmukaiseksi. Suonensisäistä nesteytystä annetaan tarpeen mukaan. Jos mahan tyhjennyksestä ei katsota olevan hyötyä, olisi potilaalle annettava lääkehiiltä lääkkeen imeytymisen minimoimiseksi. Hengityksen, sydämen toiminnan ja verenkierron seuranta olisi harkittava. Sedatiivisia lääkkeitä ei pidä antaa, vaikka potilaalla ilmenisikin eksitaatiota. Flumatseniilin käyttöä voidaan harkita, jos potilaalla ilmenee vaikeita yliannostusoireita. Flumatseniilin anto saattaa kuitenkin edistää neurologisten oireiden

ilmaantumista (kouristuksia). Minkä tahansa lääkkeen yliannostusta hoidettaessa olisi muistettava, että potilas on saattanut ottaa useampia eri aineita. Koska tsolpideemin jakaantumistilavuus on suuri ja proteiineihin sitoutumisen aste korkea, hemodialyysi ja tehostettu diureesi eivät ole tehokkaita tsolpideemin poistamiskeinoja. Hemodialyysitutkimukset, joissa munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille annettiin terapeuttiset tsolpideemiannokset, osoittivat, että tsolpideemi ei ole dialysoitavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Uni- ja rauhoittavat lääkkeet, bentsodiatsepiinin kaltaiset lääkeaineet

ATC-koodi: N05CF02

Tsolpideemi kuuluu imidatsopyridiineihin, jotka sitoutuvat selektiivisesti omega1-reseptoreihin, jotka puolestaan muodostavat GABA-A-reseptorikompleksin alfayksikön. Bentsodiatsepiinit sitoutuvat ei-selektiivisesti kaikkiin kolmeen omegareseptoriin, mutta tsolpideemi sitoutuu ensisijaisesti omega1-reseptoriin. Kloridianionikanavan modulaatio tämän reseptorin kautta aiheuttaa tsolpideemin erityiset sedatiiviset vaikutukset. Tsolpideemin selektiivinen sitoutuminen omega1-reseptoreihin saattaa selittää, miksi eläimillä ei ole havaittu käytännöllisesti katsoen lainkaan lihaksia relaksoivia tai kouristuksia estäviä vaikutuksia hypnoottisia tsolpideemiannoksia käytettäessä. Tällaiset vaikutukset ovat tavallisia bentsodiatsepiineilla, jotka eivät sitoudu selektiivisesti omega1 reseptoreihin. Syvän unen (vaiheet 3 ja 4 – hidasaaltouni) säilyminen ihmisillä saattaa myös johtua tsolpideemin selektiivisestä sitoutumisesta omega1-reseptoreihin.

Kokeellisissa tutkimuksissa on todettu, että tsolpideemilla on sedatiivisia vaikutuksia pienemmillä annoksilla kuin vaaditaan kouristuksia estävien, lihaksia relaksoivien tai anksiolyyttisten vaikutusten aikaansaamiseen. Nämä vaikutukset voidaan kumota flumatseniililla, joka on bentsodiatsepiiniantagonisti.

Satunnaistetuissa tutkimuksissa saatiin vakuuttavaa näyttöä vain 10 mg:n annoksella käytetyn tsolpideemin tehosta.

Satunnaistetuissa tutkimuksissa saatiin vakuuttavaa näyttöä vain 10 mg tsolpideemiannoksen tehosta.

Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, johon osallistui 462 ei-ikästä, tervettä, tilapäisestä unettomuudesta kärsivää vapaaehtoista, 10 mg tsolpideemia 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, 10 mg tsolpideemia 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/vrk) tehoa plaseboon verrattuna. Psykkiset 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

Tsolpideemi imeytyy nopeasti. Lääkeaineen hypnoottinen vaikutus alkaa myös nopeasti. Aineen biologinen hyötyosuus on 70 %, kun lääke otetaan suun kautta. Tsolpideemin farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisilla annoksilla. Terapeuttinen pitoisuus plasmassa on 80-200 ng/ml. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 0,5-3 tunnin kuluttua lääkkeen otosta.

Jakaantuminen

Aikuisilla tsolpideemin jakaantumistilavuus on 0,54 l/kg, mutta iäkkäillä potilailla se laskee tasolle 0,34 l/kg. Proteiineihin sitoutumisen aste on 92 %. Maksassa tapahtuvan alkureitin metabolian aste on n. 35 %. Toistuvien annosten ei ole havaittu vaikuttavan tsolpideemin proteiineihin sitoutumiseen, mikä on osoitus siitä, että tsolpideemi ja sen metaboliitit eivät kilpaile samoista sitoutumispaikoista.

Eliminaatio

Tsolpideemin eliminaation puoliintumisaika on lyhyt, keskimäärin 2,4 tuntia ja vaikutuksen kesto enintään 6 tuntia. Kaikki metaboliitit ovat farmakologisesti inaktiiveja ja erittyvät virtsaan (56 %) sekä ulosteisiin (37 %). Tutkimuksissa on todettu, että tsolpideemi ei ole dialysoitavissa.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoimintapotilailla on havaittu kohtalainen väheneminen tsolpideemin puhdistumassa (riippumatta siitä onko kyseessä dialyysipotilas vai ei). Muut farmakokineettiset parametrit pysyvät ennallaan.

Tsolpideemin biologinen hyötyosuus on tavallista suurempi iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa. Puhdistuma vähenee, ja eliminaation puoliintumisaika pitenee (noin 10 tuntia). Maksakirroosipotilailla on todettu AUC:n viisinkertainen nousu ja puoliintumisaajan kolminkertainen piteneminen.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tutkimukset tehtiin annoksilla, jotka olivat huomattavasti ihmisille tarkoitettuja terapeuttisia annoksia suuremmat. Lääkkeen kliinisen käytön kannalta näiden tutkimusten tulokset ovat siksi suhteellisen merkityksettömät.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tablettiäydin

Laktoosimonohydraatti

Mikrokiteinen selluloosa

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Magnesiumstearaatti

Hypromelloosi

Kalvopäällyste
Hypromelloosi
Makrogoli 400
Titaanidioksidi (väriaine E171)

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pahvikotelot, joissa 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 100 tablettia PVC/PVDC/Al-läpipainoliuskossa.

HDPE-tablettipurkit, joissa 30, 100 tai 500 tablettia. Purkit on suljettu PP-turvasulkimin. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SanoSwiss UAB
Lvovo 25-701
LT-09320 Vilna
Liettua

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16523

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.9.2001/16.4.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.01.2022