

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Edluar 5 mg resoribletti
Edluar 10 mg resoribletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Edluar 5 mg:
Yksi resoribletti sisältää 5 mg tsolpideemitartraattia.

Edluar 10 mg:
Yksi resoribletti sisältää 10 mg tsolpideemitartraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Resoribletti.

Edluar 5 mg:
Valkoinen, pyöreä, litteä, viistoreunainen tabletti, jonka halkaisija on noin 7,5 mm ja jonka toisella puolella on kaiverruspainatus ”V”.

Edluar 10 mg:
Valkoinen, pyöreä, litteä, viistoreunainen tabletti, jonka halkaisija on noin 7,5 mm ja jonka toisella puolella on kaiverruspainatus ”X”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lyhytaikainen unettomuuden hoito aikuisilla.
Unilääkkeen/sedatiivin käyttö on aiheellista vain, jos unettomuus on vaikeaa, haittaa toimintakykyä tai aiheuttaa voimakasta ahdistusta.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon kesto

Hoidon keston pitää olla mahdollisimman lyhyt, eikä sen tulisi ylittää neljää viikkoa annoksen pienennysjakso mukaan lukien.

Hoidon enimmäiskestoa ei saa pidentää ilman potilaan tilan uudelleen arviointia, koska väärinkäytön ja riippuvuuden riski suurenee hoidon pitkittyessä (ks. kohta 4.4).

Annostus

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. Tsolpideemin vuorokausiannos ei saa missään tapauksessa olla suurempi kuin 10 mg.

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat) ja heikkokuntoiset potilaat

Suosittelun vuorokausiannos on 5 mg, koska iäkkäät ja heikkokuntoiset potilaat voivat olla erityisen herkkiä tsolpideemin vaikutuksille. Näitä suositusannoksia ei pidä ylittää.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan yhteydessä lääkkeen poistuminen elimistöstä hidastuu (ks. kohta 5.2), joten aloitusannos on tällöin 5 mg, ja jos potilas on iäkäs, on noudatettava erityistä varovaisuutta. Aikuisten (alle 65-vuotiaiden) annos voidaan suurentaa 10 mg:aan vain, jos kliininen vaste ei ole riittävä ja lääke on hyvin siedetty. Tsolpideemia ei saa käyttää vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Krooninen hengitysvajaus

Potilaille, joilla on krooninen hengitysvajaus, suositellaan annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.4 Erityisryhmät).

Pediatriiset potilaat

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

Antotapa

Kielen alle.

Tsolpideemi vaikuttaa nopeasti, joten lääke pitää ottaa juuri ennen nukkumaanmenoa tai vasta sängyssä. Tabletti pannaan kielen alle, jossa sen annetaan liueta kokonaan. Edluaria ei pidä ottaa ruoan kanssa eikä heti ruokailun jälkeen (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys tsolpideemitartraatille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

Vaikea maksan vajaatoiminta

Obstruktiivinen uniapnea

Myasthenia gravis

Akuutti tai vaikea hengitysvajaus

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleiset

Unettomuuden syy on selvitettävä, jos se on mahdollista. Taustatekijät on hoidettava ennen unilääkkeen määräämistä. Jos unettomuus ei parane 7–14 päivää kestäneen hoidon jälkeen, taustalla saattaa olla ensisijainen psyykinen tai fyysinen häiriö, ja potilaan tila on arvioitava uudelleen säännöllisin väliajoin.

Seuraavassa on yleiskuvaus vaikutuksista, joita voi ilmetä bentsodiatsepiinien tai muiden unilääkkeiden ottamisen jälkeen ja jotka lääkettä määrävän lääkärin on otettava huomioon.

Hoidon kesto

Hoidon kesto on mahdollisimman lyhyt (ks. kohta 4.2). Hoito ei saa kestää yli neljää viikkoa annoksen pienennysjakso mukaan lukien. Suositeltuja hoitoaikoja ei saa ylittää ilman, että potilaan tila arvioidaan välillä uudelleen.

Potilaalle kannattaa kertoa hoidon alussa, että hoito on lyhytaikaista, ja neuvoa tarkkaan, miten annosta pienennetään vähitellen hoitoa lopetettaessa.

Varoitukset

Hengityselinten vajaatoiminta

Koska unilääkkeet saattavat heikentää hengitystoimintaa, tsolpideemin käyttö edellyttää varotoimia, jos potilaan hengityselinten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.8).

Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Tsolpideemin ja opioidien samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, kooman ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä, kuten bentsodiatsepiineja ja vastaavanlaisia lääkkeitä, kuten tsolpideemi, 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. annossuosituksat 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).

Varotoimet

Psykoottinen sairaus

Unilääkkeitä, kuten tsolpideemia, ei suositella käytettäväksi psykoottisten sairauksien ensisijaisena hoitona.

Masennus

Bentsodiatsepiineja tai bentsodiatsepiinin kaltaisia lääkkeitä, kuten tsolpideemia, ei pidä käyttää ilman asianmukaista masennuksen tai siihen liittyvän ahdistuneisuuden hoitoa (sillä se voi suurentaa näiden potilaiden itsemurhariskiä). Varovaisuutta on noudatettava, jos tsolpideemihoitoa annetaan potilaalle, jolla on masennuksen oireita, sillä potilaalla voi tällöin olla taipumusta itsetuhoisuuteen. Näille potilaille on määrättävä pienin mahdollinen määrä lääkettä tahallisen yliannostusriskin vuoksi. Taustalla oleva masennus saattaa paljastua tsolpideemihoitoa aikana. Koska unettomuus voi olla masennuksen oire, potilaan tila on arvioitava uudelleen, jos unettomuus jatkuu.

Itsemurha-alttius

Useat epidemiologiset tutkimukset osoittavat itsemurhatapausten ja -yritysten lisääntymistä sellaisten potilaiden keskuudessa, joilla on tai ei ole masennusta, ja joita on hoidettu bentsodiatsepiineilla tai muilla unilääkkeillä, mukaan lukien tsolpideemi. Syy-yhteyttä ei kuitenkaan ole vahvistettu.

Bentsodiatsepiinien ja bentsodiatsepiinin kaltaisten lääkkeiden käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaalla on esiintynyt pähteiden väärinkäyttöä. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti tsolpideemihoitoa aikana lääketottumuksen ja riippuvuuden riskin vuoksi.

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.

Psyykkiset ja paradoksaaliset reaktiot

Bentsodiatsepiinien ja bentsodiatsepiinin kaltaisten lääkeaineiden käytön aikana tiedetään esiintyvän mm. seuraavia reaktioita: levottomuus, agitaatio, ärtyneisyys, aggressiivisuus, harhaluulot, raivonpuuskat, painajaisunet, aistiharhat, psykoosi, unettomuuden paheneminen ja muut käytöshäiriöt. Jos näitä reaktioita ilmenee, lääkkeen käyttö on lopetettava. Nämä reaktiot ovat yleisempiä iäkkäillä potilailla.

Unissakävely ja siihen liittyvä käytös

Kompleksista unikäyttäytymistä, mukaan lukien unissakävelyä ja muuta sen kaltaista käyttäytymistä (kuten autolla ajamista, ruoanlaittoa ja syömistä, puhelinsoittoa ja seksiä), johon liittyy muistinmenetys, on ilmoitettu esiintyneen potilailla, jotka ovat ottaneet tsolpideemia eivätkä ole olleet täysin hereillä. Tällaisia tapahtumia saattaa ilmetä tsolpideemia ensimmäistä kertaa käytettäessä tai myöhemmän käytön yhteydessä. Tällaisen käyttäytymisen riski vaikuttaa suurenevan, jos tsolpideemin kanssa käytetään alkoholia tai muita keskushermoston toimintaa lamaavia valmisteita tai jos tsolpideemia käytetään suositeltua enimmäisannosta suurempina annoksina. 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).

Lääketoleranssi

Lyhytvaikutteisten bentsodiatsepiinien ja bentsodiatsepiinin kaltaisten lääkeaineiden nukkuttava vaikutus voi heikentyä jonkin verran, jos niitä käytetään toistuvasti useamman viikon ajan.

Riippuvuus

Tsolpideemin käyttö saattaa johtaa väärinkäytön ja/tai fyysisen ja psyykkisen riippuvuuden kehittymiseen. Riippuvuuden riski suurenee annoksen suurentuessa ja hoidon pitkittyessä. Väärinkäytön ja riippuvuuden riski on myös suurempi potilailla, joilla on aiemmin ollut psyykkisiä sairauksia tai alkoholin, päihteiden tai lääkkeiden väärinkäyttöä. Tsolpideemin käytössä on noudatettava erittäin suurta varovaisuutta, jos potilaalla on tai on ollut alkoholin, päihteiden tai lääkkeiden väärinkäyttöä.

Näitä potilaita on seurattava tarkoin unilääkkeiden käytön aikana. Riippuvuutta voi ilmetä myös hoitoannoksia käytettäessä, vaikka riskitekijöitä ei olisi havaittu. Jos potilaalle on kehittynyt fyysinen riippuvuus, hoidon äkillinen lopettaminen aiheuttaa vieroitusoireita. Vieroitusoireita voivat olla päänsäryt, lihaskipu, voimakas ahdistuneisuus ja jännittyneisyys, levottomuus, sekavuus, ärtyneisyys ja unettomuus. Vaikeissa tapauksissa voi ilmetä seuraavia oireita: derealisaatio; depersonalisaatio; hyperakuusi; raajojen puuttuminen ja pistely; valo-, ääni- ja kosketusherkkyyys; aistiharhat; kouristuskohtaukset.

Rebound-unettomuus

Bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinin kaltaisten lääkeaineiden käytön lopettaminen voi aiheuttaa ohimenevän oireyhtymän, jossa hoidon tarpeen aiheuttaneet oireet palaavat aiempaa voimakkaampina. Tähän voi liittyä myös muita reaktioita, mm. mielialan muutoksia, ahdistuneisuutta ja levottomuutta.

Potilaalle pitää kertoa rebound-ilmiöstä, jotta siitä mahdollisesti johtuvat oireet eivät aiheuttaisi liiallista ahdistuneisuutta, kun lääkitys lopetetaan. Lyhytvaikutteisten bentsodiatsepiinien ja bentsodiatsepiinin kaltaisten lääkeaineiden käyttöön saattaa liittyä vieroitusoireita myös annosten välillä, etenkin jos annokset ovat suuria.

Koska vieroitusoireiden/rebound-ilmiön riski suurenee, jos hoito lopetetaan äkillisesti, annosta on suositeltavaa pienentää vähitellen.

Vaikeat vammat

Farmakologisten ominaisuuksiensa vuoksi tsolpideemi voi aiheuttaa uneliaisuutta ja tajunnantason laskua, joista voi seurata kaatuilua ja edelleen vaikeita vammoja (ks. kohta 4.8.).

Erityisryhmät

Iäkkäiden tai heikkokuntoisten potilaiden hoito aloitetaan normaalia pienemmällä annoksella, joka on ilmoitettu edellä (kohdassa 4.2).

Koska tsolpideemilla on lihaksia rentouttava ja rauhoittava vaikutus, iäkkäiden potilaiden riski kaatua ja loukata itsensä on tavallista suurempi, jos he nousevat kesken yönien.

Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä annosta ei tarvitse muuttaa, mutta varovaisuutta on noudatettava (ks. kohta 5.2).

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei saa antaa bentsodiatsepiineja eikä bentsodiatsepiinin kaltaisia lääkkeitä, koska ne voivat laukaista enkefalopatian.

Potilaat, joilla on pitkä QT -oireyhtymä

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

Elektrofysiologisessa tutkimuksessa *in vitro* todettiin, että tsolpideemi saattaa aiheuttaa QT-ajan pidentymistä. Siksi mahdollista seurausta potilaille, joilla on pitkä QT -oireyhtymä, ei voida sulkea pois.

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

Käytettäessä muita psykoaktiivisia lääkkeitä samanaikaisesti, on noudatettava varovaisuutta.

Lihaskäntien samanaikainen käyttö voi tehostaa lihaksia rentouttavaa vaikutusta ja suurentaa kaatulusriskiä, etenkin iäkkäillä ja suurilla annoksilla käytettäessä (ks. kohta 4.4.).

Alkoholi

Tsolpideemia ei pidä käyttää alkoholin kanssa. Alkoholi voi voimistaa lääkkeen rauhoittavaa vaikutusta. Tämä vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Yhteiskäyttö keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kanssa

Keskushermostoa lamaava vaikutus saattaa vahvistua, jos tsolpideemia käytetään samanaikaisesti psykoosilääkkeiden, unilääkkeiden, anksiolyyttien, sedatiivien, lihaskäntien, masennuslääkkeiden, narkoottisten kipulääkkeiden, epilepsialääkkeiden, anesteettien tai 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. Siksi on noudatettava varovaisuutta, jos tsolpideemia käytetään samanaikaisesti muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Jos tsolpideemihoidon aikana käytetään huumaavia kipulääkkeitä, huumaava vaikutus saattaa voimistua ja suurentaa siten psyykkisen riippuvuuden riskiä.

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-entsyymien inhibiittorit ja induktorit

Tsolpideemi metaboloituu eräiden sytokromi P450 -entsyymien välityksellä. Pääasiallinen metaboloiva entsyymi on CYP3A4, mutta myös CYP1A2 vaikuttaa metaboliaan. Lääkeaineet, jotka estävät CYP450-entsyymien toimintaa, saattavat vahvistaa tsolpideemin vaikutusta.

Rifampisiini indusoi tsolpideemin metaboliaa, minkä seurauksena tsolpideemin huippupitoisuus plasmassa pienentyy n. 60 % ja tehokkuus saattaa heikentyä. Myös muut voimakkaat sytokromi P450 -entsyymien indusorit, kuten karbamatsipiini, fenytoiini ja mäkikuisma, saattavat aiheuttaa samankaltaisia vaikutuksia, joten niiden samanaikaista käyttöä ei suositella.

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.

Yhteisvaikutuksia greippimehun (sytokromi P450 -entsyymien estäjä) kanssa voi esiintyä.

Maksaentsyymejä (etenkin CYP3A4-entsyymiä) estävät yhdisteet voivat suurentaa plasman tsolpideemipitoisuutta ja siten tehostaa tsolpideemin vaikutusta. Samanaikainen käyttö siprofloksasiinin kanssa voi lisätä veren tsolpideemipitoisuutta, joten samanaikaista käyttöä ei suositella.

Kun tsolpideemin kanssa annettiin samanaikaisesti ketokonatsolia (200 mg kahdesti päivässä), joka on voimakas CYP3A4-entsyymien estäjä, tsolpideemin eliminaation puoliintumisaika piteni, kokonais-AUC suureni ja näennäinen oraalinen puhdistuma pieneni verrattuna tsolpideemin ja lumevalmisteiden yhdistelmään. Tsolpideemin kokonais-AUC suureni 83 %, kun sitä annettiin samanaikaisesti ketokonatsolin kanssa verrattuna pelkkään tsolpideemiin.

Tsolpideemin annosta ei tarvitse muuttaa automaattisesti, jos samanaikaisesti käytetään ketokonatsolia, mutta potilaalle on syytä kertoa, että lääkkeen rauhoittava vaikutus voi tällöin voimistua.

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

Muut lääkeaineet: merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun tsolpideemitartraattia annettiin samanaikaisesti haloperidolin, klooripromatsiinin, itrakonatsolin, digoksiinin tai ranitidiinin kanssa.

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.

Jos tsolpideemia määrätään hedelmällisessä iässä olevalle naiselle, häntä on kehotettava keskustelemaan lääkärin kanssa valmisteen käytön lopettamisesta, jos hän haluaa tulla raskaaksi tai arvelee olevansa raskaana.

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-suulakihaalkion ilmaantuvuuden suurenemista bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä.

Joissakin tapauksissa on kuvattu vähentyneitä 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 lääkevalmisteen farmakologisista vaikutuksista. Vaikeita tapauksia vastasyntyneen hengityslamasta on raportoitu. Jos äiti käyttää jatkuvasti bentsodiatsepiineja tai bentsodiatsepiinin kaltaisia lääkkeitä raskauden lopulla, vastasyntyneellä voi ilmetä vieroitusoireita, jotka johtuvat fyysisestä riippuvuudesta. Vastasyntyneen asianmukaista seuranta postnataalikauden aikana suositellaan.

Imetys

Pieniä määriä tsolpideemia erittyy äidinmaitoon. Imettävien äitien ei pidä käyttää tsolpideemia.

Hedelmällisyys

Kun rotille annettiin suun kautta tsolpideemia 4, 20 ja 100 mg/kg eli n. 5-, 24- ja 120-kertainen määrä ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen nähden (mg/m^2) ennen parittelua ja parittelun aikana ja naarasrotille vielä 25. synnytyksen jälkeiseen päivään asti, niiden kiima muuttui epäsäännölliseksi ja parittelujen välinen kausi pidentyi mutta hedelmällisyys ei heikentynyt. Muihin hedelmällisyystekijöihin kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu. Vaikutuksia aiheuttamaton annos oli 20 mg/kg/vrk (n. 24 kertaa ihmisille suositeltu enimmäisannos, mg/m^2).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Edluarilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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

Haittavaikutusten esiintymistiheys on esitetty jäljempänä taulukossa seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	<i>Yleisyys</i>				
	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>	<i>Hyvin harvinainen</i>	<i>Tuntematon</i>
Tsolpideemin käyttöön liittyvien haittavaikutusten, etenkin tiettyjen keskushermostovaikutusten, on osoitettu riippuvan annoksesta. Haittavaikutusten pitäisi teoriassa olla vähäisempiä, kun tsolpideemi otetaan juuri ennen nukkumaanmenoa. Haittavaikutukset ovat yleisempiä iäkkäillä potilailla. Elinjärjestelmä					
Infektiot	ylä- ja alahengitystieinfektio				
Immuunijärjestelmä					angioedeema
Aineenvaihdunta ja ravitus		ruokahalun häiriöt			
Psyykkiset häiriöt	aistiharhat, agitaatio, painajaisunet, emotionaalinen turtuminen, masennus (ks. kohta 4.4.)	sekavuus, ärtyisyys, levottomuus, aggressio, unissakävely (ks. kohta 4.4 ”Unissakävely ja siihen liittyvä käyttäytyminen”), kompleksinen unikäyttäytyminen (ks. kohta 4.4), euforinen mieliala	libidon häiriö		harhaluulot, vihaisuus, psykoosi, poikkeava käytös, riippuvuus (vieroitusoireita tai rebound-vaikutuksia voi ilmetä hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4)), Useimmat näistä psyykkisistä haittavaikutuksista ovat yhteydessä paradoksaalisiin reaktioihin
Hermosto	uneliaisuus, päänsärky, heitehuimaus, unettomuuden paheneminen, kognitiiviset häiriöt, kuten anterogradinen muistinmenetys (amnestisiin vaikutuksiin voi liittyä sopimatonta käytöstä), uneliaisuus lääkkeenottoa seuraavana päivänä	ataksia, tuntohäiriöt, vapina, huomiokyvyn heikkeneminen, puhehäiriöt	alentunut tajunnan taso		
Silmät	kaksoiskuvat	näön sumeneminen	näön heikkeneminen		
Kuulo ja tasapainoelin	kiertoahuimaus				

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				hengityslama (ks. kohta 4.4)	
Ruoansulatuselimistö	ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu				
Maksa ja sappi		maksaentsyymiarvojen suurentuminen	hepatosellulaarinen, kolestaattinen tai sekamuotoinen maksavaurio		,
Iho ja ihonalainen kudosis	ihoreaktiot	ihottuma, kutina, liikahikoilu	nokkosihottuma		
Luusto, lihakset ja sidekudos	selkäkipu	lihaseheikkous, nivelkipu, lihaskipu, lihasspasmit, niskakipu			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsytys		paradoksaaliset reaktiot. poikkeava kävely, kaatuilu (etenkin iäkkäillä potilailla ja jos tsolpideemia ei ole käytetty suositusten mukaisesti)		lääketoleranssi

Muistinmenetyk

Anterogradista muistinmenetystä saattaa ilmetä hoitosuositusten mukaisia annoksia käytettäessä, ja riski suurenee, jos annos on suuri. Jotta muistinmenetyksen riski olisi mahdollisimman pieni, potilaan on varmistettava, että hän voi nukkua keskeytyksettä 8 tuntia lääkkeenoton jälkeen. Amnestisiin vaikutuksiin voi liittyä sopimatonta käytöstä (ks. kohta 4.4).

Masennus

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

Psyykkiset ja paradoksaaliset reaktiot

Bentsodiatsepiinien ja bentsodiatsepiinin kaltaisten lääkeaineiden käytön aikana voi esiintyä mm. seuraavia reaktioita: levottomuus, agitaatio, ärtyneisyys, aggressiivisuus, harhaluulot, raivonpuuskat, painajaisunet, unettomuuden paheneminen, aistiharhat, psykoosi, sopimaton käytös ja muut käytöshäiriöt. Nämä vaikutukset ovat yleisempiä iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Riippuvuus

Lääkkeeseen voi kehittyä fyysinen riippuvuus (jopa hoitosuositusten mukaista annosta käytettäessä), ja hoidon lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita tai rebound-vaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Lääkkeeseen voi kehittyä psyykinen riippuvuus. Päihteiden sekakäyttäjät ovat toisinaan väärinkäyttäneet tätä lääkettä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostustapauksissa tsolpideemia on käytetty yksinään tai yhdessä muiden keskushermostoa lamaavien aineiden (myös alkoholin) kanssa. Potilailla on tällöin ilmennyt eriasteista tajunnan heikentymistä uneliaisuudesta aina koomaan asti, ja osa tapauksista on johtanut kuolemaan. Joissakin tapauksissa enintään 400 mg:n tsolpideemiannoksen ottanut potilas on toipunut täysin. Tämä annos on 40-kertainen suositusannokseen verrattuna.

Hoito

Yliannostustapauksissa on annettava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa. Mahahuuhtelu pitäisi tehdä heti, jos se soveltuu tilanteeseen. Tarvittaessa voidaan antaa nesteitä laskimoon. Jos mahan tyhjentämisestä ei ole hyötyä, imeytymistä voidaan vähentää antamalla lääkehiiltä. Hengitys- ja kardiovaskulaaritoimintojen seuranta tehohoito-oloissa on harkittava. Rauhoittavia lääkkeitä ei pidä antaa, vaikka potilas olisi kiihtynyt.

Flumatseniilin käyttöä voidaan harkita, jos vakavia oireita ilmenee. Flumatseniili voi kuitenkin lisätä neurologisten oireiden (kouristuskohatausten) ilmenemistä. Hengityselimistön ja sydämen toimintojen tarkkailua tulee harkita.

Kuten aina yliannostusta hoidettaessa, on otettava huomioon, että potilas on voinut ottaa samanaikaisesti useita eri aineita.

Hemodialyysi ja tehostettu diureesi eivät ole tehokkaita tsolpideemyliannostuksen hoidossa, koska tsolpideemin jakautumistilavuus on suuri ja se sitoutuu proteiineihin voimakkaasti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Unilääkkeet, 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.

Tsolpideemin on osoitettu olevan tehokas sellaisen unettomuuden lyhytaikaisessa hoidossa, jolle nukahtamisvaikeudet ovat tyypillisiä.

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.

Kun tsolpideemiresoribletteja käytetään 10 mg:n annoksena, univiive lyhenee n. 10 minuuttia verrattuna tavalliseen 10 mg:n tablettiin.

Lisäksi tsolpideemi helpottaa unen ylläpitoa. Unen ylläpidon tehokkuusmuuttujissa (heräily ja unen kokonaiskesto) ei ollut eroa resoribletin ja tavallisen tabletin välillä.

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. 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. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tsolpideemi imeytyy nopeasti, ja sen unilääkevaikutus alkaa nopeasti. Biologinen hyötyosuus on 70 %, kun lääke otetaan suun kautta. Kinetiikka on lineaarinen hoitoannoksia käytettäessä. Hoitoannosten aikaansaama pitoisuus plasmassa on 80–200 ng/ml. Huippupitoisuus plasmassa todetaan 0,25–3,5 tunnin kuluttua Edluar-resoribletin ottamisesta. Mediaaniaika C_{max} -arvolle oli vastaava kuin tavallisella tabletiläkemuodolla. Kuitenkin varhainen plasmapitoisuus 5-15 minuutin kohdalla oli korkeampi Edluaria käytettäessä.

Kun Edluar otettiin hyvin rasvaisen aterian jälkeen, tsolpideemin AUC-arvo pieneni 12 % ja C_{max} -arvo 34 %, kun taas t_{max} -arvon mediaani pidentyi 1,0 tunnista 1,75 tuntiin. Puoliintumisaika ei muuttunut (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on aikuisilla 0,54 l/kg ja iäkkäillä 0,34 l/kg.

Tsolpideemista 92 % sitoutuu proteiineihin. Alkureitin metabolia maksassa pienentää hyötyosuutta n. 35 %. Toistuva annos ei ole osoitettu vaikuttavan proteiineihin sitoutumiseen, mikä viittaa siihen, että tsolpideemi ja sen metabolitit eivät kilpaile sitoutumiskohdista.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika on lyhyt. Edluarin annon jälkeen tsolpideemin eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika oli 2,85 tuntia (5 mg) ja 2,65 tuntia (10 mg). Tsolpideemin vaikutus kestää enintään 6 tuntia.

Kaikki metaboliitit ovat farmakologisesti inaktiivisia, ja ne poistuvat elimistöstä virtsan (56 %) ja ulosteen (37 %) mukana.

Tutkimuksissa on osoitettu, ettei tsolpideemi ole dialysoitavissa.

Erityisryhmät

Lääkeaineen puhdistuma pienenee kohtalaisesti, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (myös jos potilas on hemodialysihoidossa). Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta muihin farmakokineettisiin muuttujiin.

Tsolpideemin biologinen hyötyosuus on suurentunut iäkkäillä ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Näillä potilailla myös puhdistuma pienenee ja eliminaation puoliintumisaika pidentyy (noin 10 tuntiin).

Koska plasman tsolpideemipitoisuus on iäkkäillä ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tavallista suurempi, näiden potilasryhmien kohdalla annostuksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

On havaittu, että maksakirroosipotilailla AUC-arvo on viisinkertainen ja puoliintumisaika kolminkertainen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa havaitut vaikutukset ilmenivät vasta, kun käytettiin annoksia, jotka ylittivät selvästi hoitoannoksista koituvan ihmisen enimmäisaltistuksen. Siksi näillä tutkimustuloksilla on hyvin vähän merkitystä kliinisessä käytössä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)

Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa (mikrokiteisen selluloosan ja kolloidisen vedettömän piidioksidin seos)

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Kroskarmelloosinatrium

Sakkariinatrium

Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

10, 14, 20, 28, 30, 60, 100 ja 150 resoriblettia läpipainopakauksessa (alumiini/alumiini).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Meda Oy
Vaisalantie 4
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Edluar 5 mg: 29164
Edluar 10 mg: 29165

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.11.2012
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 14.06.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.7.2022