

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Stilnoct 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg tsolpideemitartraattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 90,4 mg/tabletti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Soikea, kalvopäällysteinen, jakourteinen valkoinen tabletti, jossa tunnus SN10.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Stilnoct vaikuttaa nopeasti, joten lääke pitää ottaa juuri ennen nukkumaanmenoa.

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.

Hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt eikä se saa ylittää neljää viikkoa, johon sisältyy myös lääkityksen asteittainen lopettaminen. Joissakin tapauksissa hoidon keston pidentäminen saattaa olla tarpeen, tällöin hoidon enimmäiskesto ei saa pidentää ilman potilaan tilan uudelleen arviointia, koska väärinkäytön ja riippuvuuden riski kasvaa hoidon pitkittyessä (ks. kohta 4.4).

##### Antotapa

Stilnoct-tabletit on tarkoitettu otettavaksi vain suun kautta.

##### Erityisryhmät

##### *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.

Lumekontrolloidusta kliinisistä tutkimuksista saatu näyttö esitetään kohdassa 5.1.

### *Iäkkäät*

Iäkkäät ja huonokuntoiset potilaat saattavat olla erityisen herkkiä tsolpideemin vaikutuksille, joten heille suositeltu vuorokausiannos on 5 mg. Näiden potilaiden enimmäisannos on 10 mg vuorokaudessa.

### *Maksan vajaatoiminta*

Koska tsolpideemin puhdistuma ja metabolia hidastuvat maksan vajaatoiminnan yhteydessä, tsolpideemin käyttö on aloitettava näille potilaille 5 mg:lla, ja erityistä varovaisuutta on noudatettava iäkkäiden hoidossa. Aikuisten (alle 65-vuotiaiden) annosta voidaan nostaa 10 mg:aan vain, jos kliininen vaste ei ole riittävä ja lääke on hyvin siedetty. Ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.8.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei ole tarpeen säätää munuaisten vajaatoiminnassa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Tsolpideemin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- obstruktiivinen uniapnea
- myasthenia gravis
- vaikea maksan vajaatoiminta
- akuutti ja/tai vaikea keuhkojen vajaatoiminta
- tunnetusti aiemmin ilmennyt kompleksista unikäyttäytymistä tsolpideemin käytön jälkeen, ks. kohta 4.4.

Tsolpideemia ei saa antaa lapsille (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

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

### Varoitukset

#### *Hengityselinten vajaatoiminta:*

Koska unilääkkeet saattavat heikentää hengitystä, tsolpideemia on käytettävä hengityselinten vajaatoiminnan yhteydessä erityisen varovaisesti (ks. kohta 4.8).

#### *Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit:*

Stilnoct-valmisteen ja opioidien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä, kuten bentsodiatsepiineja ja vastaavanlaisia lääkkeitä, kuten Stilnoct-valmistetta, voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi.

Jos potilaalle päätetään määrätä Stilnoct-valmistetta 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).

#### *Maksan vajaatoiminta:*

Tsolpideemia ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, sillä se voi edistää enkefalopatian ilmaantumista (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.8).

### Varotoimet

Unettomuuden syy on selvítettävä, jos mahdollista, ja taustalla olevat tekijät hoitaa ennen kuin unilääkettä käytetään.

Jos unettomuus ei parane 7–14 päivän hoitoajan jälkeen, taustalla saattaa olla psyykinen tai fyysinen perussairaus, ja potilaan tila on tällöin arvioitava säännöllisin väliajoin.

#### *Iäkkäät:*

Ks. annossuosituksset.

#### *Psykoottinen sairaus:*

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

#### *Amnesia:*

Unilääkkeet, kuten tsolpideemi, saattavat aiheuttaa anterogradisen muistinmenetyksen. Tällainen tila ilmenee tavallisimmin usean tunnin kuluttua lääkevalmisteen ottamisesta, joten riskin minimoimiseksi potilaiden on varmistettava, että he voivat nukkua keskeytyksettä 8 tuntia lääkkeen otettuaan (ks. kohta 4.8).

#### *Itsemurha-alttius, itsemurha-yritys, itsemurhat ja masennus:*

Jotkut epidemiologiset tutkimukset viittaavat itsemurha-alttiuden, -yritysten ja itsemurhien lisääntymiseen sellaisten potilaiden keskuudessa, joilla on tai ei ole masennusta, ja joita on hoidettu bentsodiatsepiineilla tai muilla unilääkkeillä, kuten tsolpideemilla. Syy-yhteyttä ei ole vahvistettu.

Tsolpideemia on annettava varoen potilaille, joilla on masennusoireita. Näillä potilailla saattaa ilmetä myös itsemurhataipumuksia, joten heille on tahallisen yliannostusriskin vuoksi 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.

#### *Psykomotoristen toimintojen heikentyminen seuraavana päivänä:*

Muiden sedatiivien/unilääkkeiden tavoin tsolpideemilla on keskushermostoa lamaavia vaikutuksia. 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 huumausainien kanssa (ks. kohta 4.5).

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

#### Yleistä tietoa unilääkkeistä

Hoitavan lääkärin on otettava huomioon seuraavat yleiset tiedot unilääkkeiden vaikutuksista.

#### *Muut psyykkiset ja "paradoksaaliset" reaktiot:*

Unilääkkeiden, kuten tsolpideemin, käytön yhteydessä saattaa ilmetä muita psyykkisiä ja paradoksaalisia reaktioita: levottomuutta, unettomuuden vaikeutumista, kiihtyneisyyttä, ärtyneisyyttä, aggressiota, harhaluuloja, vihaisuutta, painajaisunia, hallusinaatioita, epänormaalia käytöstä ja muita käytöshäiriöitä.

Jos tällaisia vaikutuksia ilmenee, tsolpideemin käyttö on lopetettava. Nämä vaikutukset ovat tavallisesti yleisempiä iäkkäillä.

#### *Unissakävely ja siihen liittyvä käytös:*

Kompleksista unikäyttäytymistä, mukaan lukien unissakävelyä ja muuta siihen liittyvää käyttäytymistä, kuten autolla ajamista, ruoan 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 (ks. kohta 4.3). Alkoholin ja muiden

keskushermostoon vaikuttavien rauhoittavien lääkkeiden käyttö, 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).

*Lääketoleranssi:*

Unilääkkeiden, kuten tsolpideemin, hypnoottinen teho saattaa jonkin verran heiketä, jos lääkettä käytetään toistuvasti useiden viikkojen ajan.

*Riippuvuus:*

Tsolpideemin käyttö saattaa johtaa väärinkäytön ja/tai fyysisen ja psyykkisen riippuvuuden kehittymiseen. Riippuvuuden riski kasvaa 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. Sellaisten potilaiden, joilla on tai on ollut alkoholin, päihteiden tai lääkkeiden väärinkäyttöä tai riippuvuutta niistä, tsolpideemin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta.

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:*

Unilääkkeiden käytön lopettamisen jälkeen hoitoon johtaneet oireet saattavat palata ohimenevästi entistä voimakkaampina. Tällaiseen rebound-unettomuuteen voi liittyä myös muita vaikutuksia, kuten mielialan vaihtelua, ahdistusta ja rauhattomuutta. Potilasta on varoitettava tällaisen rebound-unettomuuden mahdollisuudesta, jotta oireet eivät lisääsi ahdistusta, jos niitä ilmenee hoidon loputtua. Lyhytvaikutteisten unilääkkeiden käyttöön saattaa liittyä vieroitusoireita myös suositusten mukaisia annosvälejä noudatettaessa.

*Vaikeat vammat:*

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

*Potilaat, joilla on pitkä QT -oireyhtymä:*

Monikykyisillä kantasoluilla (*in vitro*) tehdyssä elektrofysiologisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin erittäin suurta tsolpideemipitoisuutta, havaittiin, että tsolpideemi saattaa vähentää hERG-kanavien kaliumvirtausta. Mahdollista seurausta potilaille, joilla on synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä, ei tiedetä. Varoimenpiteenä tsolpideemin hyöty-riskisuhde on harkittava tarkkaan, jos potilaalla on synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä.

Tämä lääke sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla ilmenevä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tulisi käyttää tätä lääkettä.

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

- **Alkoholi**

Tsolpideemia ei suositella käytettäväksi yhdessä alkoholin kanssa. Samanaikainen käyttö saattaa vahvistaa sedatiivista vaikutusta, ja vaikuttaa näin ajokyvyn ja koneiden käyttökyvyn kaltaisiin toimintoihin.

- **Keskushermostoa lamaavat lääkkeet**

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.

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 Stilnoct-valmisteiden, 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**

Lääkeaineet, jotka estävät CYP450-entsyymin toimintaa, saattavat vahvistaa eräiden unilääkkeiden, kuten tsolpideemin, vaikutuksia. Tsolpideemi metaboloituu usean maksan sytokromi P450-entsyymin kautta: pääosin CYP3A4-entsyymin kautta, mutta myös CYP1A2-entsyymin kautta.

Tsolpideemin farmakodynaaminen vaikutus heikkenee, kun sitä annetaan samanaikaisesti CYP3A4-entsyymin 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.

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 kanssa (200 mg kahdesti päivässä), joka on voimakas CYP3A4-entsyymin inhibiittori, tsolpideemin eliminaation puoliintumisaika pidentyi, kokonais-AUC kasvoi ja näennäinen oraalinen puhdistuma laskee verrattaessa tsolpideemiin ja plaseboon. Tsolpideemin kokonais-AUC kasvoi kohtuullisesti annettaessa samanaikaisesti ketokonatsolin kanssa. Kasvu oli 1,83-kertainen verrattaessa pelkkään tsolpideemiin. Tsolpideemin rutiininomaista annostuksen säätämistä ei pidetä tarpeellisena, mutta potilaille on kerrottava, että tsolpideemin käyttö ketokonatsolin kanssa voi lisätä sedatiivisiä vaikutuksia.

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

- **Muut lääkkeet**

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

## **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 kerätystä suuresta datamäärästä raskaana olevista naisista (yli 1000 raskautta) ei ole saatu todisteita siitä, että altistuminen bentsodiatsepiineille tai bentsodiatsepiinien kaltaisille

aineille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana aiheuttaisi epämuodostumien ilmaantumista. Tietyistä tapaus-verrokkitutkimuksista raportoitiin kuitenkin huuli-suulakiha-alkion esiintyvyyden lisääntymistä käytettäessä bentsodiatsepiineja raskauden aikana.

Tapauksia sikiön liikkeiden vähenemisestä ja sydämensykkeen vaihteluista on kuvattu, kun bentsodiatsepiineja tai niiden kaltaisia aineita on käytetty toisen ja/tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten aineiden kuten tsolpideemin käyttö raskauden loppuvaiheessa tai synnytyksen aikana on yhdistetty vastasyntyneelle aiheutuneisiin vaikutuksiin, kuten hypotermiaan, hypotoniaan, ruokintavaikeuksiin ja hengityslamaan, jotka johtuvat lääkevalmisteen farmakologisista vaikutuksista. Vaikeita tapauksia vastasyntyneen hengityslamasta on raportoitu. Jos äiti on säännöllisesti käyttänyt sedatiivisia/hypnoottisia aineita raskauden loppuvaiheessa, voi lapselle syntymän jälkeen ilmaantua lisäksi fyysisestä riippuvuudesta johtuvia vieroitusoireita. Vastasyntyneen asianmukaista seuranta postnataalikauden aikana suositellaan.

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

Imetys

Pieniä määriä tsolpideemia erittyy äidinmaitoon. Tsolpideemin käyttöä ei sen vuoksi suositella imettäville naisille.

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

Stilnoct-valmisteella 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**

Seuraavia CIOMS yleisyysluokkia on käytetty soveltuvin osin:

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:  $< 1/10\,000$

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

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.

### *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 käytös), euforinen mieliala, kompleksinen unikäyttäytyminen (ks. kohta 4.4)

Harvinaiset: libidon häiriöt

Hyvin harvinaiset: harhakuvitelmat, riippuvuus (lääkevieroitusoireyhtymää tai rebound-vaikutuksia voi ilmetä hoidon lopettamisen jälkeen)

Tuntematon: vihaisuus, epänormaali käytös

Useimmat näistä psyykkisistä häirtävaikutuksista ovat yhteydessä paradoksaalisiin reaktioihin.

### *Hermosto*

Yleiset: uneliaisuus, päänsärky, huimaus, unettomuuden vaikeutuminen, kognitiiviset häiriöt kuten anterogradinen muistinmenetyt (muistihäiriöiden yhteydessä saattaa ilmetä myös käyttäytymishäiriöitä)

Melko harvinaiset: tuntehäiriöt, vapina, huomiokyvyn heikkeneminen, puhehäiriöt

Harvinaiset: alentunut tajunnan taso

### *Silmät*

Melko harvinaiset: kaksoiskuvat, näön hämärtyminen

Harvinaiset: näön heikkeneminen

### *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*

Hyvin harvinaiset: hengityslama (ks. kohta 4.4)

### *Ruoansulatuselimistö*

Yleiset: ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu

### *Maksa ja sappi*

Melko harvinaiset: maksaentsyymien nousu

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

### *Aineenvaihdunta ja ravitsemus*

Melko harvinaiset: ruokahalun häiriöt

### *Iho ja ihonalainen kudot*

Melko harvinaiset: ihottuma, kutina, liikkahikoilu

Harvinaiset: nokkosihottuma

### *Luusto, lihakset ja sidekudot*

Yleiset: selkäkipu

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

### *Infektiöt*

Yleiset: ylä- ja alahengitystieinfektiöt

### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit*

Yleiset: väsymys

Harvinaiset: kävelyhäiriö, kaatuilu (etupäässä iäkkäillä, 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista 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**

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:

Yliannostuksen hoitoon kuuluvat yleiset oireenmukaiset ja elintoimintoja tukevat toimenpiteet. Lääkehiiltä kannattaa antaa tsolpideemin imeytymisen vähentämiseksi. Sedatiiveja ei pidä käyttää, vaikka eksitaatiota esiintyisikin. Vaikeita yliannostusoireita voidaan hoitaa flumatseniililla. Flumatseniilin käyttö saattaa kuitenkin aiheuttaa neurologisia oireita (kouristuksia).

Tsolpideemia ei voi dialysoida.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: N05CF02

Tsolpideemi kuuluu imidatsopyridiineihin, jotka sitoutuvat selektiivisesti  $\omega_1$ -reseptoreihin, jotka puolestaan muodostavat GABA-A-reseptorikompleksin alfasidoksen. Bentsodiatsepiinit sitoutuvat nonselektiivisesti kaikkiin kolmeen  $\omega_1$ -reseptoriin, mutta tsolpideemi sitoutuu ensisijaisesti  $\omega_1$ -reseptoriin. Kloridianionikanavan modulaatio tämän reseptorin kautta aiheuttaa tsolpideemin erityiset sedatiiviset vaikutukset. Nämä vaikutukset voidaan kumota flumatseniililla, joka on bentsodiatsepiinin antagonistti.

Tsolpideemin selektiivinen sitoutuminen  $\omega_1$ -reseptoreihin saattaa selittää, miksi eläimissä ei ole havaittu käytännöllisesti katsoen lainkaan lihaksia relaksoivaa tai kouristuksia estävää vaikutusta hypnoottisia tsolpideemiannoksia käytettäessä. Bentsodiatsepiineilla, jotka eivät sitoudu selektiivisesti vain  $\omega_1$ -reseptoreihin, on tavallisesti tällainen vaikutus.

Syvän unen (vaiheet 3 ja 4 - lyhytaaltouni) säilyminen muuttumattomana ihmisillä saattaa myös johtua tsolpideemin selektiivisestä sitoutumisesta  $\omega_1$ -reseptoreihin. Kaikki tsolpideemin tunnetut vaikutukset voidaan kumota flumatseniililla.

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.

### *Pediatriiset 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**

Tsolpideemi imeytyy nopeasti, ja sen hypnoottinen vaikutus alkaa nopeasti. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–3 tunnissa. Oraalisen annoksen jälkeen biologinen hyötyosuus on 70 % kohtalaisesta alkureitin metaboliasta johtuen.

Eliminaation puoliintumisaika on lyhyt, keskimäärin 2,4 tuntia ( $\pm$  0,2 tuntia), ja lääkeaineen vaikutus kestää enintään 6 tuntia. Tsolpideemin farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisia annoksia käytettäessä, eikä toistettu käyttö muuta tätä ominaisuutta.

Tsolpideemin sitoutuminen plasman proteiineihin on  $92,5\% \pm 0,1\%$ . Jakautumistilavuus on aikuisilla  $0,54 \pm 0,02$  l/kg. Erittäin iäkkäillä potilailla jakautumistilavuus pienenee ja on  $0,34 \pm 0,05$  l/kg. Kaikki tsolpideemin metaboliitit ovat farmakologisesti inaktiiveja ja erittyvät virtsaan (56 %) ja ulosteisiin (37 %). Metaboliitit eivät myöskään vaikuta tsolpideemin plasmasideksiin.

Tsolpideemia ei voi dialysoida.

Koska plasman tsolpideemipitoisuus suurenee iäkkäillä ja maksan vajaatoiminnan yhteydessä, saattaa näiden potilasryhmien kohdalla annostuksen muuttaminen olla tarpeellista.

Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä - sekä dialyysissä olevilla että muilla potilailla - tsolpideemin puhdistuma vähenee kohtalaisesti. Muut farmakokineettiset ominaisuudet eivät muutu.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kliinisen turvallisuuden kannalta merkityksellinen prekliininen tieto on esitetty muissa valmisteyhteenvedon kohdissa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Tablettiäidin:

laktoosimonohydraatti

mikrokiteinen selluloosa

hypromelloosi

natriumtärkkelysglykolaatti (Tyyppi A)

magnesiumstearaatti.

Kalvopäällysteen koostumus:

hypromelloosi

titaanidioksidi (E 171)

makrogoli 400.

### **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**

7, 14, 20, 28, 100 ja 150 tablettia. PVC/alumiini-läpipainopakkaus.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sanofi Oy  
Revontulenkkuja 1  
02100 Espoo

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

11697

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.8.1995  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.3.2006

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

9.9.2020