

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, häirtää 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 enimmäiskesto 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. Tzolpideemin pienintä tehokasta vuorokausiannosta on käytettävä, eikä annos saa olla yli 10 mg. Tzolpideemin 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 tzolpideemin 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. Tzolpideemia 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).

Pediatriset potilaat

Tzolpideemia 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.

Tzolpideemi 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 tzolpideemitartraatille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

Vaikea maksan vajaatoiminta

Obstruktiivinen uniapnea

Myasthenia gravis

Akuutti tai vaikea hengitysvajaus

Tunnetusti aiemmin ilmennyt kompleksista unikäyttäytymistä tzolpideemin 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. 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).

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 päihteiden 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 uudelleen 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, delirium 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, puhelinsoittoja 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; delirium tai 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

lääkkäiden 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.

Lihasselaksanttien samanaikainen käyttö voi tehostaa lihaksia rentouttavaa vaikutusta ja suurentaa kaatuuluriskiä, 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, lihasrelaksanttien, 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 karbamatsopiini, 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 valmisteiden 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 seurantaa 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).

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.

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Yleisyys</i>				
	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>	<i>Hyvin harvinainen</i>	<i>Tuntematon</i>
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 unikäyttäytymisen (ks. kohta 4.4), euforinen mieliala	libidon häiriö		harhaluulot, vihaisuus, psykoosi, poikkeava käytös, riippuvuus (vieroitusoireita tai rebound-vaikutuksia voi ilmetä hoidon lopettamisen jälkeen), delirium (ks. kohta 4.4), Useimmat näistä psyykkisistä haittavaikutuksista ovat yhteydessä paradoksaalisiin reaktioihin
Hermosto	uneliaisuus, päänsärky, heitehuimaus, unettomuuden paheneminen, kognitiiviset häiriöt, kuten anterogradinen muistinmenetyks (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	kiertohuimaus				
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 kudokset	ihoreaktiot	ihottuma, kutina, liikkahikoilu	nokkosihottuma		

Luusto, lihakset ja sidekudos	selkäkipu	lihasteikkous, 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

Muistinmenetykset

Anterogradista muistinmenetystä saattaa ilmetä hoitosuosituksen 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 bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkeaineiden käytön aikana (ks. kohta 4.4).

Psykykkiset ja paradoksaaliset reaktiot

Bentsodiatsepiinien ja bentsodiatsepiinien 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 hoitosuosituksen 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 seurantaan 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 (kouristuskohtausten) 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 tsolpideemiyliannostuksen 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 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Tsolpideemi imeytyy nopeasti, ja sen unilääkevaikutus alkaa nopeasti. Biologinen hyötyosuus on 70 %, kun lääke otetaan suun kautta. Kineetiikka 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 tablettilääkemuodolla. 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 metaboliitit 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 hemodialyysihoidossa). 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 pakkaus koot

10, 14, 20, 28, 30, 60, 100 ja 150 resoriblettia läpipainopakkauksessa (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

Viatrix Oy

Vaisalantie 2-8

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

23.11.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Edluar 5 mg resoriblett, sublingual
Edluar 10 mg resoriblett, sublingual

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Edluar 5 mg:
En resoriblett innehåller 5 mg zolpidemtartrat.

Edluar 10 mg:
En resoriblett innehåller 10 mg zolpidemtartrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Resoriblett, sublingual.

Edluar 5 mg:
Vit, rund, plan tablett med fasade kanter som är cirka 7,5 mm i diameter och har ett ”V” ingraverat på ena sidan.

Edluar 10 mg:
Vit, rund, plan tablett med fasade kanter som är cirka 7,5 mm diameter och har ett ”X” ingraverat på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kortvarig behandling av insomni hos vuxna.
Sömnmedel/lugnande läkemedel är endast indikerade när störningen är allvarlig, funktionsnedsättande eller orsakar kraftig ångest.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingstid

Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt och den får inte överskrida fyra veckor, inklusive nedtrappningsfasen.

Behandlingens maximala längd får inte överskridas utan att patientens status utvärderas på nytt, emedan risken för missbruk och beroende ökar då behandlingen förlängs (se avsnitt 4.4).

Dosering

Vuxna

Dosen ska tas på en gång och läkemedlet får inte tas på nytt under samma natt.

Rekommenderad dos för vuxna är 10 mg strax före sänggående. Den minsta effektiva dygnsdosen zolpidem ska användas och dosen får inte överstiga 10 mg. Dygnsdosen zolpidem får under inga omständigheter vara större än 10 mg.

Äldre (över 65 år) och försvagade patienter

Rekommenderad dygnsdos är 5 mg, eftersom äldre och försvagade patienter kan vara extra känsliga för effekterna av zolpidem. Dessa rekommenderade doser ska inte överskridas.

Nedsatt leverfunktion

Utsöndringen av läkemedlet ur kroppen minskas i samband med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2), varför startdosen då ska vara 5 mg och om patienten är äldre bör särskild försiktighet iakttas. För vuxna (under 65 år) kan doseringen ökas till 10 mg först när den kliniska responsen är otillräcklig och läkemedlet tolereras väl. Zolpidem får inte användas i samband med svår leverinsufficiens (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Kronisk respiratorisk insufficiens

Hos patienter med kronisk respiratorisk insufficiens rekommenderas en lägre dos (se avsnitt 4.4 Särskilda patientgrupper).

Pediatrisk population

Zolpidem rekommenderas inte för behandling av barn och ungdomar under 18 års ålder, p.g.a. avsaknad av data som stödjer användning till denna årsgrupp. Tillgängliga data från placebokontrollerade kliniska studier presenteras i avsnitt 5.1.

Administreringsätt

För sublingual användning.

Zolpidem verkar snabbt och ska därför tas strax före sänggående eller i sängen. Tabletten ska placeras under tungan och behållas där tills den har lösts upp. Edluar ska inte tas under eller omedelbart efter en måltid (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot zolpidemtartrat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

Svårt nedsatt leverfunktion

Obstruktiv sömnapné

Myasthenia gravis

Akut eller svår respiratorisk insufficiens

Känd tidigare komplext sömnbeteende efter användning av zolpidem (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Vanliga

Orsaken till sömnlösheten ska om möjligt identifieras. De underliggande faktorerna ska behandlas innan sömnmedel förskrivs. Om sömnlösheten inte förbättras efter en behandling på 7–14 dagar, kan detta indikera förekomst av en primär psykiatrisk eller fysisk åkomma och patienten bör noggrant utvärderas på nytt med jämna mellanrum.

Nedan återfinns allmän information som gäller effekter som ses efter administrering av bensodiazepiner eller andra sömnmedel som den förskrivande läkaren ska beakta.

Behandlingstid

Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se avsnitt 4.2). Behandlingstiden får inte överskrida fyra veckor, inklusive dosnedtrappningstiden. Rekommenderade behandlingstider får inte överskridas utan att patientens status utvärderas på nytt.

Det kan vara bra att vid behandlingsstarten informera patienten om att behandlingens längd är begränsad och förklara exakt hur dosen gradvis minskas då behandlingen ska avslutas.

Varningar

Andningssvikt

Eftersom sömnmedel kan försvaga andningsfunktionen bör försiktighet iakttagas vid användningen av zolpidem om patientens andningsfunktion är försvagad (se avsnitt 4.8).

Risker orsakade av samtidig användning av opioider

Samtidig användning av zolpidem och opioider kan orsaka sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker kan sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner och motsvarande läkemedel, t.ex. zolpidem, endast ordineras till sådana patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är lämpliga. Om beslut fattas att ordinera patienten zolpidem samtidigt med opioider ska en dos med minsta verkan ordineras och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se dosrekommendationerna i avsnitt 4.2).

Patienten ska följas noga för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Det rekommenderas starkt att patienten och dennes närstående ges rådet att noga observera dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Försiktighetsåtgärder

Psykotisk sjukdom

Användning av sömnmedel, såsom zolpidem, rekommenderas inte som primär behandling av psykotiska sjukdomar.

Depression

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande medel som zolpidem ska inte användas utan lämplig behandling av depression eller den ångest som är associerad med depression (risken för självmord kan ökas hos sådana patienter). Zolpidem ska administreras med försiktighet till patienter som uppvisar symtom på depression då självmordstendenser kan föreligga. På grund av risken för avsiktlig överdos av patienten, ska minsta möjliga mängd av läkemedlet lämnas ut till dessa patienter. En redan befintlig depression kan manifesteras vid användning av zolpidem. Eftersom sömnlöshet kan vara ett symtom på depression, ska patienten utvärderas på nytt om sömnlösheten kvarstår.

Självmordsbenägenhet

Flera epidemiologiska studier visar ökat antal fall av självmord och självmordsförsök hos patienter med eller utan depression, som behandlats med bensodiazepiner eller andra sömnmedel inklusive zolpidem. Emellertid kan inga orsakssamband visas.

Största försiktighet ska iakttagas vid användning av bensodiazepiner och bensodiazepinliknande medel om patienterna har missbruk i anamnesen. Dessa patienter ska övervakas noggrant under behandlingen med zolpidem eftersom de riskerar tillvänjning och beroende av läkemedel.

Psykomotorisk nedsättning dagen efter

Risken för psykomotorisk nedsättning dagen efter, inklusive försämrad körförmåga, ökar 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 gång under samma natt.

Psykiatriska och paradoxala reaktioner

Vid användning av bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande medel är det känt att reaktioner som rastlöshet, upprördhet, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, vredesutbrott, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, förvärrad insomni, delirium och andra negativa beteendeeffekter kan förekomma. Om dessa reaktioner uppträder ska användningen av läkemedlet stoppas. Dessa reaktioner är vanligare hos äldre patienter.

Somnambulism och associerade beteenden

Komplext sömnbeteende, inklusive sömngång och andra associerade beteenden (som att köra bil, laga och äta mat, ringa telefonsamtal eller ha sex i sömnen), och därefter glömma bort händelsen, har rapporterats hos patienter som har tagit zolpidem och inte varit fullt vakna. Sådana händelser kan uppträda då zolpidem används för första gången eller vid senare användning. Användningen av alkohol och andra CNS-depressiva medel tillsammans med zolpidem tycks öka risken för sådana beteenden, liksom även användning av zolpidem i doser som överskrider den maximala rekommenderade dosen. Behandlingen ska avbrytas omedelbart om patienten får komplext sömnbeteende, för tillståndet kan utgöra fara för patienten själv eller andra (se avsnitt 4.3 och avsnitt 4.8).

Tolerans

En viss förlust av de sömngivande effekterna av kortverkande bensodiazepiner och bensodiazepinliknande medel kan utvecklas efter upprepad användning under några veckor.

Beroende

Användning av zolpidem kan leda till utveckling av missbruk och/eller fysiskt och psykiskt beroende. Risken för beroende ökar med dos och behandlingens längd.

Risken är även större för patienter med en tidigare psykiatrisk störning och/eller beroende av droger, alkohol, substans eller drogmissbruk. I användningen av zolpidem bör särskilt stor försiktighet iaktas om patienten missbrukar eller tidigare missbrukat alkohol-, drog- eller läkemedel.

Dessa patienter ska övervakas noggrant under användningen av sömnmedel. Beroende kan även uppstå vid terapeutiska doser även om riskfaktorer inte observerats. Om patienten blir fysiskt beroende kan plötsligt avslutande av behandlingen orsaka abstinenssymtom. Abstinenssymtom kan utgöras av huvudvärk, muskelsmärta, extrem ångest och spänning, otålighet, förvirring, irritabilitet och insomni. I svåra fall kan följande symtom uppträda: derealisation, depersonalisation, hyperakusi, domning och stickningar i extremiteterna, överkänslighet för ljus, ljud och beröring, hallucinationer, delirium eller epilepsianfall.

Reboundinsomni

Användning av bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande medel kan leda till ett övergående syndrom där symtomen som orsakat behovet av behandling återkommer starkare än tidigare. Också andra reaktioner kan uppträda, t.ex. affektiv fluktuation, ångest eller sömnstörningar och rastlöshet.

Patienten bör informeras om reboundeffekten, så att de eventuellt uppträdande symtomen inte ska orsaka överdriven ångest då medicineringen avslutas. Användningen av kortverkande bensodiazepiner och bensodiazepinliknande medel kan medföra abstinenssymtom även mellan doserna, särskilt om doserna är stora.

Eftersom risken för att utveckla abstinenssymtom/reboundeffekt är större om behandlingen avslutas abrupt, rekommenderas det att dosen minskas gradvis.

Allvarliga skador

På grund av sina farmakologiska egenskaper kan zolpidem orsaka dåsigthet och sänkt medvetandegrad, vilket kan leda till fall och därmed allvarliga skador (se avsnitt 4.8).

Särskilda patientgrupper

Behandlingen av äldre eller försvagade patienter ska inledas med en lägre dos än normalt, som meddelas ovan (avsnitt 4.2).

På grund av den muskelrelaxerande och sedativa effekten föreligger risk för fall och påföljande skada i synnerhet för äldre patienter som går upp på natten.

Försiktighet ska iaktas för patienter med njurinsufficiens. Ingen dosjustering krävs dock (se avsnitt 5.2).

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande medel får inte ges till patienter med svår leverinsufficiens eftersom de kan utlösa encefalopati.

Patienter med förlängt QT-syndrom

Som en försiktighetsåtgärd måste zolpidems fördelar mycket noga vägas mot riskerna om patienten har medfött förlängt QT-syndrom.

En *in vitro* hjärtelektrofysiologisk studie har visat att zolpidem har potential att orsaka QT-förlängning. Därför kan eventuella konsekvenser för patienter med långt QT-syndrom inte uteslutas.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av andra psykoaktiva medel.

Samtidig användning av muskelrelaxerande medel kan förstärka den muskelrelaxerande effekten och öka risken för fall, i synnerhet för äldre patienter och vid användning av stora doser (se avsnitt 4.4.).

Alkohol

Zolpidem bör inte användas tillsammans med alkohol. Alkohol kan förstärka läkemedlets lugnande verkan. Detta påverkar förmågan att köra bil och använda maskiner.

Samtidig användning med CNS-depressiva medel

Förstärkning av den centraldepressiva effekten kan förekomma om zolpidem används samtidigt med antipsykotika, sömnmedel, anxiolytika, sedativa, muskelrelaxerande medel, antidepressiva medel, narkotiska analgetika, antiepileptiska läkemedel, anestetika och sedativa antihistaminer. Därför kan samtidig användning av zolpidem med dessa läkemedel öka dåsigheit och psykomotorisk nedsättning dagen efter, inklusive försämrade 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 användning av fluvoxamin kan ge förhöjda nivåer av zolpidem i blodet, därför rekommenderas inte samtidig användning. Därför ska försiktighet iaktas när zolpidem används i kombination med andra CNS-depressiva medel (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Om narkotiska analgetika används under behandlingen med zolpidem, kan förstärkning av eufori inträffa och leda till en ökning av risken för psykologiskt beroende.

Opioider

På grund av den additiva effekten på centrala nervsystemet ökar samtidig användning av sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner och motsvarande läkemedel, såsom zolpidem, med opioider risken för sedering, andningsdepression, koma och död. Dosering och samtidig behandlingstid ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Hämmare och inducerare av CYP450-enzym

Zolpidem metaboliseras av vissa enzymer i cytokrom P450-familjen. Det huvudsakliga metaboliserande enzymet är CYP3A4, men även CYP1A2 är inblandat. Läkemedel som hämmar CYP450-enzymets funktion kan förstärka zolpidems effekt.

Rifampicin inducerar metabolismen av zolpidem, vilket resulterar i cirka 60 % reduktion av maximalplasmakoncentration och möjligen minskad effektivitet. Liknande effekter kan även förväntas med andra starka inducerare av cytokrom P450-enzymen såsom karbamazepin, fenytoin och johannesört; samtidig användning rekommenderas inte.

Johannesört har visats ha farmakokinetisk samverkan med zolpidem. Samtidigt med johannesört givet zolpidems genomsnittliga C_{max} minskade med 33,7 % och AUC med 30,0 % jämfört med zolpidem givet ensamt. Samtidig administrering av johannesört kan minska zolpidemkoncentrationen i blodet varför samtidig användning inte rekommenderas.

Samverkan med grapejuice (hämmare av cytokrom P450-enzym) kan förekomma.

Leverenzym (särskilt CYP3A4-enzym) hämmande föreningar kan öka zolpidemkoncentrationerna i plasma och därmed öka effekten av zolpidem. Samtidig användning med ciprofloxacin kan öka zolpidemkoncentrationerna i blodet, varför samtidig användning inte rekommenderas.

Då zolpidem gavs samtidigt med ketokonazol (200 mg två gånger dagligen), som är en stark hämmare av CYP3A4-enzym, förlängdes elimineringshalveringstiden för zolpidem, totala AUC ökade och den skenbara clearancen minskade jämfört med kombinationen av zolpidem och placebo. Zolpidems totala AUC ökade med 83 % då det gavs samtidigt med ketokonazol jämfört med enbart zolpidem.

Administreringen av zolpidem behöver inte automatiskt ändras om ketokonazol används samtidigt, men patienten ska informeras om att läkemedlets lugnande verkan då kan förstärkas.

Då zolpidem gavs samtidigt med itraconazol (en hämmare av CYP3A4-enzym) ändrades inte dess farmakokinetik och farmakodynamik nämnvärt. Den kliniska betydelsen av dessa observationer är okänd.

Andra läkemedel: inga signifikanta farmakokinetiska interaktioner observerades då zolpidemtartrat gavs samtidigt med haloperidol, klorpromazin, itraconazol, digoxin eller ranitidin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användningen av zolpidem under graviditet rekommenderas inte. Djurstudier visade inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxiska effekter.

Zolpidem passerar placentabarriären.

Om zolpidem förskrivs till kvinna i fertil ålder ska hon uppmanas att tala med läkare om avslutning av användningen av läkemedlet om hon vill bli gravid eller tror att hon är gravid.

Kohortstudier av insamlade omfattande data (över 1 000 graviditeter) har inte gett bevis på att exponering för bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande medel under den första graviditetstrimestern skulle orsaka förekomst av missbildningar. I några epidemiologiska fallkontrollstudier konstaterades det emellertid en ökning av förekomsten av läpp- och gomspalt i samband med användning av bensodiazepiner.

I några fall har minskade fosterrörelser och hjärtfrekvensavvikelser hos fostret beskrivits då bensodiazepiner har getts under andra och/eller tredje graviditetstrimestern.

Administrering av zolpidem under slutfasen av graviditeten eller under förlossningen har haft samband med effekter på den nyfödda såsom hypotermi, hypotoni ("floppy infant"-syndrom), ätsvårigheter och andningsdepression, som beror på läkemedlets farmakologiska effekter.

Svåra fall av nyföddas andningsdepression har rapporterats.

Om modern fortsätter att använda bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande läkemedel i slutet av graviditeten, kan abstinenssymtom som beror på fysiskt beroende uppträda hos den nyfödda. Lämplig övervakning av den nyfödda rekommenderas under den postnatale perioden.

Amning

Små mängder av zolpidem utsöndras i bröstmjolk. Ammande mödrar bör inte använda zolpidem.

Fertilitet

Oral administrering till råttor av zolpidemdosor på 4, 20 och 100 mg/kg eller cirka 5, 24 och 120 gånger den maximala rekommenderade dosen för människa (mg/m²) före och under parning, och fortsatt hos honor till postpartum dag 25, resulterade i oregelbundna östrogencykler och utdragna prekoitala intervall, men fertiliteten minskade inte. Inga effekter på andra fertilitetsparametrar observerades. Dosen utan effekt var 20 mg/kg/dag (cirka 24 gånger den maximala rekommenderade dosen för människa på mg/m²).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Edluar har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Fordonsförare och maskinoperatörer måste varnas för att zolpidem, liksom i fall med andra hypnotika, kan orsaka dåsigheit, 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, användning av maskiner eller arbete på hög höjd.

För enbart zolpidem i terapeutiska doser har försämrad körförmåga och beteende såsom "sömnkörning" konstaterats.

Dessutom ökar risken för ovan beskrivna 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

Läkemedlets biverkningar anges i tabellen nedan med användning av följande konvention:

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

Det finns belegg för en dosrelaterad koppling med reaktioner som är associerade med användning av zolpidem, i synnerhet vissa CNS-reaktioner. Teoretiskt skulle de minska om zolpidem tas omedelbart före sänggående. Biverkningarna är vanligare hos äldre patienter.

<i>Organsystem</i>	<i>Frekvens</i>				
	<i>Vanliga</i>	<i>Mindre vanliga</i>	<i>Sällsynta</i>	<i>Mycket sällsynta</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>
Infektioner	övre och nedre luftvägsinfektioner				
Immunsystemet					angioödem
Metabolism och nutrition		aptitstörningar			
Psykiska störningar	hallucinationer, agitation, mardrömmar, bedövade känslor, depression (se avsnitt 4.4.)	förvirring, irritation, rastlöshet, aggression, sömngång (se avsnitt 4.4) ”Sömngång och därmed förknippat beteende”), komplext sömnbeteende (se avsnitt 4.4), eufori	libidostörning		vanföreställningar, vredesutbrott, psykos, avvikande beteende, beroende (abstinenssymtom eller reboundeffekter kan uppträda efter avslutning av behandling), delirium (se avsnitt 4.4). De flesta av dessa psykiska biverkningar har samband med paradoxala reaktioner
Centrala och perifera nervsystemet	somnolens, huvudvärk, yrsel, förvärrad insomni, kognitiva störningar såsom anterograd amnesi (amnestiska effekter kan vara associerade med olämpligt beteende), dåsig het dagen efter att läkemedlet tagits	ataxi, parestesi, tremor, försämrad uppmärksamhet, talstörning	medvetandesänkning		
Ögon	dubbelseende	dimsyn	synnedsättning		
Öron och balansorgan	vertigo				
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				andningsdepression (se avsnitt 4.4)	
Magtarmkanalen	diarré, illamående, kräkningar, magont				
Lever och gallvägar		förhöjda leverenzymvärden	hepatocellulär kolestatisk eller blandad leverskada		,
Hud och subkutan vävnad	hudreaktioner	hudutslag, klåda, hyperhidros	urtikaria		

Muskuloskeletala systemet och bindväv	ryggvärk	muskelsvaghet, ledsmärta, muskelsmärta, muskelpasmer, nacksmärta			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	trötthet		paradoxala reaktioner. gånggrubbning, fall (främst hos äldre patienter och om zolpidem inte har använts enligt rekommendation)		läkemedelstolerans

Förlust av minnet

Anterograd amnesi kan inträffa vid användning av rekommenderade behandlingsdoser och risken ökar vid högre doser. För att minska risken för amnesi ska patienter försäkra sig om att de kan sova utan avbrott i 8 timmar efter intag av läkemedlet. Amnestiska effekter kan vara associerade med olämpligt beteende (se avsnitt 4.4).

Depression

Redan befintlig depression kan manifesteras under användning av bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande medel (se avsnitt 4.4).

Psykiatriska och "paradoxala" reaktioner

Reaktioner som rastlöshet, upprördhet, agitation, irritation, aggressivitet, vanföreställningar, vredesutbrott, mardrömmar, förvärrad insomni, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och annan negativ påverkan på beteendet kan förekomma vid användning av bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande medel. Sådana reaktioner uppträder oftare hos äldre personer (se avsnitt 4.4).

Beroende

Läkemedlet (även vid terapeutisk dosering) kan utveckla fysiskt beroende: avbrytande av behandlingen kan resultera i abstinens- eller reboundeffekter (se avsnitt 4.4).

Läkemedlet kan utveckla psykiskt beroende. Missbruk av detta läkemedel har ibland 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:

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

I fall av överdosering har zolpidem använts ensamt eller tillsammans med andra CNS-depressiva medel (inklusive alkohol). Hos patienterna har det då förekommit olika grader av medvetandesänkning som sträckt sig från somnolens till koma och en del av fallen har lett till dödsfall.

I några fall har en patient som tagit en zolpidemdosis på högst 400 mg blivit helt återställd. Denna dos är 40-faldig jämfört med den rekommenderade dosen.

Behandling

Vid överdoseringsfall ska symtomatiska och stödjande behandling ges. Omedelbar magsköljning ska utföras när så är lämpligt. Intravenösa vätskor ska administreras efter behov. Om det inte finns några fördelar med att tömma magen, ska aktivt kol ges för att minska absorptionen. Övervakning av respiratoriska och kardiovaskulära funktioner på intensivvårdsavdelning ska övervägas. Sederande läkemedel ska inte användas, inte heller vid excitation.

Användning av flumazenil kan övervägas vid allvarliga symtom. Administrering av flumazenil kan bidra till förekomsten av neurologiska symtom (konvulsioner). Övervakning av andningsorganens och hjärtats funktioner bör övervägas.

Såsom alltid i behandlingen av överdosering, ska man beakta att flera olika substanser kan ha intagits samtidigt.

På grund av den höga distributionsvolymen och proteinbindningen för zolpidem, är hemodialys och forcerad diures inte effektiva åtgärder emedan zolpidems distributionsvolym är stor och proteinbindningen är hög.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sömnmedel och lugnande medel, bensodiazepinliknande läkemedel

ATC-kod: N05CF02

Zolpidem, en imidazopyridin, är ett bensodiazepinliknande sömnmedel, som binds selektivt till omega1-receptorer, som i sin tur bildar en alfaenhet till ett GABA-A-receptorkomplex. Bensodiazepinerna binds icke-selektivt till alla tre omegareceptorer, men zolpidem binds främst till omega1-receptorn. Kloridanjonkanalens modulation via denna receptor orsakar zolpidems särskilda sedativa effekter. Zolpidems selektiva bindning till omega1-receptorerna kan förklara varför man inte hos djur observerat praktiskt taget några som helst muskelrelaxerande eller konvulsionshämmande effekter vid användning av hypnotiska zolpidemdoser. Dessa effekter är vanliga med bensodiazepiner som inte binds selektivt till omega1-receptorer. Bibehållandet av djup sömn (faserna 3 och 4 – lågvågssömn) hos människa kan också bero på zolpidems selektiva bindning till omega1-receptorerna. I experimentella studier har det konstaterats att zolpidem har sedativa effekter med mindre doser än vad som krävs för att framkalla konvulsionshämmande, muskelrelaxerande eller ångestdämpande effekter. Dessa effekter kan motverkas med flumazenil, som är en bensodiazepinantagonist.

Zolpidem har visat sig vara effektivt vid kortvarig behandling av sådan insomni där insomningssvårigheter är typiska.

I randomiserade studier fick man övertygande bevis på endast 10 mg zolpidems effekt. I en dubbelrandomiserade studie där 462 icke äldre, friska frivilliga, som led av tillfällig insomni, deltog förkortade zolpidem 10 mg den genomsnittliga insomningstiden med 10 minuter och 5 mg, å sin sida, med 3 minuter jämfört med placebo.

I en dubbelrandomiserade studie där 114 icke äldre patienter, som led av kronisk insomni, deltog förkortade zolpidem 10 mg den genomsnittliga insomningstiden med 30 minuter och 5 mg, å sin sida, med 15 minuter, jämfört med placebo.

För vissa patienter kan den mindre dosen på 5 mg vara effektiv.

Då zolpidemresoribletter används som 10 mg dos, förkortas sömnfördröjningen med cirka 10 minuter jämfört med en vanlig 10 mg tablett.

Zolpidem underlättar dessutom bibehållandet av sömn. Det fanns ingen skillnad i effektivitetsvariablerna (uppvaknande och total sömntid) för bibehållandet av sömn mellan resoriblett och vanlig tablett.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för zolpidem i behandling av barn under 18 år har inte fastställts. I en randomiserad, placebokontrollerad studie där de deltagande 201 barnen (i åldern 6–17 år) hade insomni associerad med aktivitets- och uppmärksamhetsstörning (ADHD), kunde man inte påvisa zolpidems (0,25 mg/kg/dygn, högsta dos 10 mg/dygn) effektivitet jämfört med placebo. Psykiska och nervösa störningar var de vanligaste biverkningarna som uppträdde under behandlingen med zolpidem jämfört med placebo och bland dem fanns yrsel (23,5 % vs. 1,5 %), huvudvärk (12,5 % vs. 9,2 %) och hallucinationer (7,4 % vs. 0 %) (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Zolpidem absorberas snabbt och dess sömnmedeleffekt inleds snabbt. Den biologiska tillgängligheten är 70 % då läkemedlet tas genom munnen. Kinetiken är linjär vid användning av terapeutiska doser. Plasmakoncentrationen som de terapeutiska doserna åstadkommer är 80–200 ng/ml. Högsta koncentration i plasma konstateras efter 0,25–3,5 timmar efter administrering av Edluar resoriblett. Mediantiden för C_{max} var motsvarande som för den vanliga tablettformen. Tidig plasmakoncentration vid 5-15 minuter var dock högre då Edluar användes.

Då Edluar togs efter en mycket fetthaltig måltid minskade zolpidems AUC med 12 % och C_{max} med 34 %, medan t_{max} median förlängdes från 1,0 timme till 1,75 timmar. Halveringstiden förändrades inte (se avsnitt 4.2).

Distribution

Distributionsvolymen var hos vuxna 0,54 l/kg och hos äldre 0,34 l/kg.

Av zolpidem binds 92 % till proteiner. Förstapassagemetabolism i levern minskar biotillgängligheten med cirka 35 %. Upprepad administrering har inte påvisats inverka på bindningen till proteiner, vilket tyder på det att zolpidem och dess metaboliter inte konkurrerar om bindningsplatser.

Eliminering

Eliminationshalveringstiden är kort. Efter administrering av Edluar var zolpidems genomsnittliga eliminationshalveringstid 2,85 timmar (5 mg) och 2,65 timmar (10 mg). Zolpidems effekt varar högst 6 timmar.

Alla metaboliter är farmakologiskt inaktiva och utsöndras ur kroppen med urin (56 %) och avföring (37 %).

Studier har påvisat att zolpidem inte kan dialyseras.

Särskilda patientgrupper

Clearance av läkemedlet minskar måttligt om patienten har nedsatt njurfunktion (även om patienten är under hemodialysbehandling). Nedsatt njurfunktion inverkar inte på andra farmakokinetiska variabler.

Zolpidems biotillgänglighet har ökat hos äldre och hos patienter med leverinsufficiens. Dessa patienters clearance minskar också och eliminationshalveringstiden förlängs (till cirka 10 timmar).

Då zolpidemkoncentrationen i plasma är högre än vanligt hos äldre patienter och patienter med nedsatt leverfunktion kan justering av doseringen vara nödvändig hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Hos patienter med levercirros observerades en 5-faldig ökning av AUC och en 3-faldig ökning av halveringstid.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prekliniska studier observerades effekter endast vid doseringar som låg långt över de maximala exponeringsnivåerna för människor. Därför har dessa prövningsresultat ringa signifikans för klinisk användning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)

Silicifierad mikrokristallin cellulosa (blandning av mikrokristallin cellulosa och kolloidal vattenfri kiseldioxid)

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Kroskarmellosnatrium

Sackarinnatrium

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10, 14, 20, 28, 30, 60, 100 och 150 resoribletter i blisterförpackning (aluminium/aluminium).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viartis Oy

Vaisalavägen 2–8

02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Edluar 5 mg: 29164
Edluar 10 mg: 29165

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30 november 2012
Datum för den senaste förnyelsen: 14 juni 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.11.2023