

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

Stilnoct 10 mg on soikea, valkoinen tai lähes valkoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja kohopainatus ”SN10”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tsolpideemi on tarkoitettu aikuisten lyhytaikaisen unettomuuden hoitoon tilanteissa, joissa unettomuus häiritsee 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.

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

Hoidon on oltava kestoaltaan mahdollisimman lyhyt eikä se saa ylittää neljää viikkoa, johon sisältyy myös lääkityksen asteittainen lopettaminen. Hoidon enimmäiskesto ei saa pidentää ilman potilaan tilan uudelleen arviointia, koska väärinkäytön ja riippuvuuden riski suurenee hoidon pitkittyessä (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdassa 5.1.

Iäkkäät

Iäkkäät ja huonokuntoiset potilaat saattavat olla erityisen herkkiä tsolpideemin vaikutuksille, joten heille suositeltu vuorokausiannos on 5 mg.

Maksan vajaatoiminta

Koska tsolpideemin puhdistuma ja metabolia hidastuvat maksan vajaatoiminnan yhteydessä (ks.

kohta 5.2), tsolpideemin käyttö on aloitettava näille potilaille 5 mg:lla, ja erityistä varovaisuutta on noudatettava iäkkäiden hoidossa. Aikuisten (alle 65-vuotiaiden) annos voidaan suurentaa 10 mg:aan vain, jos kliininen vaste ei ole riittävä ja lääke on hyvin siedetty.

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

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei ole tarpeen säätää munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

Antotapa

Vain suun kautta

4.3 Vasta-aiheet

Stilnoctin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on:

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

Tsolpideemia ei saa antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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:

Stilnoct-valmisteen ja opioidien samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, kooman 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. 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

Unettomuuden syy on selvitettävä, jos mahdollista, ja taustalla olevat tekijät on hoidettava ennen unilääkkeen määräämistä. Jos unettomuus ei parane 7–14 päivän hoitoajan jälkeen, taustalla saattaa olla psyykinen tai fyysinen perussairaus, ja potilaan tila on tällöin arvioitava säännöllisin väliajoin.

Psykoottinen sairaus:

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

Amnesia

Sedatiiviset lääkkeet tai unilääkkeet 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-ajatukset / itsemurhayritykset / itsemurhat ja masennus

Jotkin epidemiologiset tutkimukset viittaavat itsemurha-ajatusten, itsemurhayritysten ja itsemurhien ilmaantuvuuden suurenemiseen potilailla, jotka ovat saaneet bentsodiatsepeineja tai muita unilääkkeitä, kuten tsolpideemia. Tätä on havaittu sekä masennuspotilailla että potilailla, joilla ei ole masennusta. Syy-yhteyttä ei ole kuitenkaan vahvistettu.

Tsolpideemia on annettava varoen potilaille, joilla on masennusoireita. Tällaisilla potilailla saattaa ilmetä myös itsemurhataipumuksia, joten heille on tahallisen yliannostuksen riskin vuoksi annettava Stilnoct-valmistetta käyttöön mahdollisimman pieni määrä kerrallaan. Taustalla olevan masennuksen oireet saattavat tulla esiin tsolpideemin käytön aikana. Koska unettomuus saattaa 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 ajokyvyn, heikentymisen riski suurenee, jos

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

Yleistä tietoa unilääkkeistä

Hoitavan lääkärin on otettava huomioon seuraavat yleiset tiedot unilääkkeiden vaikutuksista.

Muut psyykkiset ja ”paradoksaaliset” reaktiot:

Sedatiivisten lääkkeiden tai unilääkkeiden, kuten tsolpideemin, käytön yhteydessä saattaa ilmetä muita psyykkisiä ja paradoksaalisia reaktioita, kuten levottomuutta, kiihtyneisyyttä, ärtyneisyyttä, aggressiota, harhaluuloja, vihaisuutta, painajaisunia, hallusinaatioita, unettomuuden pahenemista, epänormaalia käyttäytymistä, delirium ja muita käyttäytymiseen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Jos tällaisia vaikutuksia ilmenee, tsolpideemin käyttö on lopetettava. Tällaisten vaikutusten todennäköisyys on suurempi iäkkäillä.

Unissakävely ja siihen liittyvä käyttäytyminen

Kompleksista unikäyttäytymistä, mukaan lukien unissakävelyä ja muuta siihen liittyvää käyttäytymistä, kuten autolla ajamista, ruuan valmistamista ja syömistä, puhelinsoittoja tai seksin harrastamista, johon liittyy tapahtuman muistamattomuus, on raportoitu potilailla, jotka ovat ottaneet tsolpideemia eivätkä ole olleet täysin hereillä. Tällaisia tapahtumia saattaa ilmetä tsolpideemia ensimmäistä kertaa käytettäessä tai myöhemmän käytön yhteydessä. Hoito on lopetettava välittömästi, jos potilaalla ilmenee kompleksista unikäyttäytymistä, sillä tilanne voi aiheuttaa vaaraa potilaalle itselleen tai muille (ks. kohta 4.3 ja kohta 4.8).

Alkoholin ja muiden keskushermostoa lamaavien aineiden käyttö yhdessä tsolpideemin kanssa, kuten myös tsolpideemin käyttö suurimman suositellun annoksen ylittävillä annoksilla, näyttää suurentavan tällaisen käyttäytymisen riskiä.

Lääketoleranssi

Sedatiivisten lääkkeiden tai unilääkkeiden, kuten tsolpideemin, nukuttava vaikutus saattaa jonkin verran heikentyä, jos lääkettä käytetään toistuvasti useiden viikkojen 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. Stilnoct-valmisteen käytössä on noudatettava erittäin suurta varovaisuutta, jos potilaalla on tai on ollut alkoholin, päihteiden tai lääkkeiden väärinkäyttöä.

Fyysisen riippuvuuden kehityttyä lääkehoidon äkillinen keskeyttäminen aiheuttaa vieroitusoireita, kuten päänsärkyä, lihaskipua, voimakasta ahdistuneisuutta ja jännittyneisyyttä, levottomuutta, sekavuutta sekä ärtyneisyyttä. Vaikeissa tapauksissa voi ilmetä derealisaatiota, depersonalisaatiota, hyperakusaa, raajojen puutumista ja pistelyä, yliherkkyyttä valolle, melulle ja kosketukselle, hallusinaatioita, delirium tai epileptisiä kohtauksia.

Rebound-unettomuus

Unilääkkeiden käytön lopettamisen jälkeen hoitoon johtaneet oireet saattavat palata ohimenevästi entistä voimakkaampina.

Tällaiseen rebound-unettomuuteen saattaa liittyä myös muita vaikutuksia, kuten mielialan vaihtelua, ahdistuneisuutta ja levottomuutta. On tärkeää varoittaa potilasta tällaisen rebound-unettomuuden mahdollisuudesta, jotta oireet eivät lisäisi ahdistuneisuutta, jos niitä ilmenee hoidon loputtua.

Lyhytvaikutteisten sedatiivien/unilääkkeiden käyttöön saattaa liittyä vieroitusoireita myös annosvälin aikana. Hoidon äkillinen lopettaminen suurentaa rebound-unettomuuden todennäköisyyttä, joten on suositeltavaa pienentää annosta vähitellen.

Vaikeat vammat:

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

Potilaat, joilla on pitkä QT-oireyhtymä:

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

Stilnoct sisältää laktoosia:

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Stilnoct sisältää natriumia

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Alkoholi

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.

Kun tsolpideemin kanssa annettiin samanaikaisesti ketokonatsolia (200 mg kahdesti päivässä), joka on voimakas CYP3A4-entsyymin estäjä, tsolpideemin eliminaation puoliintumisaika piteni, kokonais-AUC suureni ja näennäinen oraalinen puhdistuma pieneni verrattuna tsolpideemin ja lumevalmisteiden yhdistelmään.

Tsolpideemin kokonais-AUC suureni kohtuullisesti, kun sitä annettiin samanaikaisesti ketokonatsolin kanssa. Suureneminen oli 1,83-kertainen verrattuna pelkkään tsolpideemiin. Tsolpideemin rutiininomaisesta annostuksen säätämistä ei pidetä tarpeellisena, mutta potilaille on kerrottava, että tsolpideemin käyttö ketokonatsolin kanssa saattaa tehostaa sedatiivisiä vaikutuksia.

Samanaikainen käyttö siprofloksasiinin kanssa saattaa suurentaa veren tsolpideemipitoisuutta, joten samanaikaista käyttöä ei suositella.

Stilnoct-valmisteiden anto samanaikaisesti lihasrelaksanttien kanssa saattaa voimistaa lihaksia relaksoivaa vaikutusta.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tsolpideemin käyttöä raskauden aikana ei suositella.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia lisääntymistoksisia vaikutuksia.

Tsolpideemi läpäisee istukan.

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

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

Tsolpideemin antoon raskauden loppuvaiheessa tai synnytyksen aikana on liittynyt vastasyntyneeseen kohdistuneita vaikutuksia, kuten hypotermiaa, hypotoniaa (velton lapsen oireyhtymä), syömisvaikeuksia ja hengityslamaa, jotka johtuvat lääkevalmisteen farmakologisista vaikutuksista. Vaikeita tapauksia vastasyntyneen hengityslamasta on raportoitu.

Jos äiti käyttää sedatiiveja/unilääkkeitä raskauden loppuvaiheessa, lapselle saattaa kehittyä fyysinen riippuvuus ja hänellä voi olla syntymän jälkeen vieroitusoireita. Vastasyntyneen asianmukaista 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

Tsolpideemin käyttöön liittyvien haittavaikutusten on osoitettu olevan annosriippuvaisia, ja tämä koskee etenkin tiettyjä keskushermostovaikutuksia. Haittavaikutusten pitäisi teoriassa olla vähäisempiä, kun tsolpideemi otetaan suositusten mukaisesti juuri ennen nukkumaanmenoa. Niitä ilmenee yleisimmin iäkkäillä potilailla.

Seuraavaa CIOMS-esiintymistiheysluokitusta on käytetty soveltuvin osin: 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: saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin.

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<i>Immuunijärjestelmä</i>					Angioedeema
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Hallusinaatiot Kiihtyneisyys Painajaisunet Masennus (ks. kohta 4.4)	Sekavuus Ärtyneisyys Levottomuus Aggressio Unissakävely (ks. kohta 4.4 "Unissakävely ja siihen liittyvä käyttäytyminen") Kompleksinen unikäyttäytyminen (ks. kohta 4.4) Euforinen mieliala	Libidon häiriöt		Vihaisuus Epänormaali käyttäytyminen Vieroitusoireet Delirium (ks. kohta 4.4) Useimmat näistä psyykkisistä häirtävaikutuksista ovat yhteydessä paradoksaalisiin reaktioihin.
<i>Hermosto</i>	Uneliaisuus Päänsärky Huimaus Unettomuuden paheneminen Kognitiiviset häiriöt, kuten anterogradin muistinmenetys (amnestisiin vaikutuksiin saattaa liittyä epäasianmukaista käyttäytymistä) Tokkuraisuus seuraavana päivänä	Tuntohäiriöt Vapina Tarkkaavuuden häiriöt Puhehäiriöt	Alentunut tajunnantaso		
<i>Silmät</i>		Kaksoiskuvat Näön hämärtyminen	Näön heikkeneminen		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>				Hengityslama	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ripuli Pahoinvointi Oksentelu Vatsakipu				

<i>Maksa ja sappi</i>		Suurentuneet maksaentsyymiarvot	Hepatosellulaarinen, kolestaattinen tai sekamuotoinen maksavaurio (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4)		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		Ruokahalun häiriöt			
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>		lhottuma Kutina Liikahikoilu	Nokkosihottuma		
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Selkäkipu	Nivelkipu, lihaskipu Lihaskouristukset Niskakipu Lihasteikkous			
<i>Infektiot</i>	Ylä- ja alahengitystieinfektiot				
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Väsymys		Kävelyhäiriö Kaatuilu (pääasiassa iäkkäillä ja silloin, kun tsolpideemia ei ole otettu annossuosituksen mukaisesti) (ks. kohta 4.4)		Lääketoleranssi

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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, Bentsodiatsepiinin kaltaiset lääkkeaineet ATC-koodi: N05CF02

Tsolpideemi kuuluu imidatsopyridiineihin, jotka sitoutuvat selektiivisesti omega1-reseptoreihin, jotka puolestaan muodostavat GABA-A-reseptorikompleksin alfayksikön.

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

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

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

Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, johon osallistui 462 ei-ikästä, tervettä tutkittavaa, joilla ilmeni tilapäistä unettomuutta, tsolpideemi 10 mg lyhensi keskimääräistä nukahtamisaikaa 10 minuutilla ja tsolpideemi 5 mg puolestaan 3 minuutilla lumevalmisteeseen verrattuna.

Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, johon osallistui 114 ei-ikästä tutkittavaa, joilla ilmeni kroonista unettomuutta, tsolpideemi 10 mg lyhensi keskimääräistä nukahtamisaikaa 30 minuutilla ja tsolpideemi 5 mg puolestaan 15 minuutilla lumevalmisteeseen verrattuna. Joillakin potilaille pienempi, 5 mg:n annos saattaa olla tehokas.

Pediatriset potilaat:

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Tsolpideemi imeytyy nopeasti, ja sen nukuttava vaikutus alkaa nopeasti. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–3 tunnissa. Suun kautta annostelun jälkeen hyötyosuus on noin 70 %, sillä huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–3 tunnin kuluttua valmisteiden antamisesta.

Jakautuminen

Tsolpideemin farmakokineettinen profiili on lineaarinen terapeuttisia annoksia käytettäessä, eikä toistuva käyttö muuta sitä.

Elininaation puoliintumisaika plasmassa on noin 2,4 tuntia (0,7–3,5 tuntia). Noin 92 % lääkeaineesta sitoutuu plasman proteiineihin. Jakautumistilavuus on aikuisilla $0,54 \pm 0,02$ l/kg. Erittäin iäkkäillä potilailla jakautumistilavuus pienenee ja on $0,34 \pm 0,05$ l/kg.

Eliminaatio

Tsolpideemi erittyy inaktiivisina metaboliitteina (maksametabolia) lähinnä virtsaan (56 %) ja ulosteeseen (37 %). Se ei indusoi maksaentsyymien toimintaa.

Puhdistuma pienenee iäkkäillä potilailla. Enimmäispitoisuus suurenee noin 50 %, mutta puoliintumisaika ei pitene merkittävästi (noin 3 tuntia).

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).

Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä – sekä dialyysipotilailla että muilla potilailla – tsolpideemin puhdistuma pienenee kohtalaisesti ja eliminaation puoliintumisaika pitenee (noin 10 tuntia). 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

Tablettiydin:
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

21.12.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Stilnoct 10 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 10 mg zolpidemtartrat.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 90,4 mg/tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Stilnoct 10 mg tabletter är ovala, vita eller nästan vita filmdragerade tabletter med brytskåra och märkta "SN10" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zolpidem är indicerat för kortvarig behandling av sömnlöshet hos vuxna i situationer där sömnlöshet är funktionsnedsättande eller orsakar stark ångest för patienten.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Stilnoct verkar snabbt och ska därför tas omedelbart före sänggåendet.

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

Rekommenderad daglig dos för vuxna är 10 mg, som ska tas omedelbart före sänggåendet. Den lägsta effektiva dagliga dosen av zolpidem ska användas och får inte överstiga 10 mg.

Behandlingen ska vara så kort som möjligt och bör inte överskrida fyra veckor inklusive den gradvisa utsättningen av läkemedlet. Förlängning utöver den maximala behandlingstiden får inte ske utan en ny bedömning av patientens tillstånd, eftersom risken för missbruk och beroende ökar med behandlingens längd (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Säkerheten och effekten hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Tillgängliga data presenteras i avsnitt 5.1.

Äldre

Eftersom äldre och patienter med nedsatt allmäntillstånd kan vara känsliga för effekten av zolpidem rekommenderas en dos på 5 mg.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom clearance och metabolism av zolpidem är minskad hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2) ska startdosen vara 5 mg, och särskild försiktighet ska iaktas hos äldre patienter. Hos vuxna (under 65 år) kan dosen ökas till 10 mg enbart då det kliniska svaret är otillräckligt och läkemedlet tolereras väl.

Zolpidem är kontraindicerat hos patienter med grav leverinsufficiens (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs vid njurinsufficiens.

Administreringssätt

Endast för oral användning.

4.4 Kontraindikationer

Stilnoct är kontraindicerat för patienter:

- med överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- med obstruktiv sömnapné
- med grav leverinsufficiens
- med myasthenia gravis
- med akut och/eller svår andningsinsufficiens
- som tidigare har drabbats av komplexa sömnbeteenden efter att ha tagit zolpidem (se avsnitt 4.4).

Zolpidem ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Andningsinsufficiens:

Eftersom hypnotika kan hämma andningsfunktionen ska försiktighet iaktas om zolpidem används hos patienter med nedsatt andningsfunktion (se avsnitt 4.8).

Risker vid samtidig användning av opioider:

Samtidig användning av Stilnoct och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död.

På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Stilnoct med opioider till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga.

Om det beslutas att förskriva Stilnoct samtidigt med opioider ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se doseringsrekommendationerna i avsnitt 4.2).

Patienterna ska följas noga med avseende på tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienterna och deras omgivning om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Försiktighetsåtgärder

Orsaken till sömnlösheten bör om möjligt fastställas och underliggande faktorer bör behandlas innan hypnotika förskrivs. Om sömnlösheten kvarstår efter 7–14 dagars behandling, kan det bero på en primär psykisk eller fysisk störning och patienten bör noggrant utvärderas med jämna mellanrum.

Psykosjukdom:

Hypnotika liksom zolpidem rekommenderas inte som primär behandling av psykosjukdomar.

Amnesi

Sedativa/hypnotiska medel kan utlösa anterograd amnesi. Detta tillstånd inträffar vanligen flera timmar efter intag av läkemedlet. För att minska risken måste patienterna se till att de har möjlighet att få sova utan avbrott i 8 timmar (se avsnitt 4.8).

Självordstankar/självordsförsök/självord och depression

Vissa epidemiologiska studier tyder på en ökad incidens av självordstankar, självordsförsök och självord hos patienter som behandlas med bensodiazepiner eller andra hypnotika, såsom zolpidem. Detta har observerats både hos patienter med depression och patienter utan depression. Ett orsakssamband har dock inte fastställts.

Zolpidem ska ges med försiktighet till patienter med symtom på depression. Självordstendenser kan förekomma. På grund av risk för en avsiktlig överdos hos dessa patienter, bör en så liten mängd Stilnoct som möjligt förskrivas åt gången. En dold depression kan bli manifest vid behandling med zolpidem. Eftersom sömnlöshet kan vara ett symtom på depression ska patienten utvärderas på nytt om sömnlösheten kvarstår.

Psykomotorisk nedsättning dagen efter:

Liksom andra sedativa/hypnotiska läkemedelssubstanser, har zolpidem CNS-depressiva effekter. Risken för psykomotorisk nedsättning dagen efter, inklusive försämrad körförmåga, är ökad om:

- zolpidem tas när det återstår mindre än 8 timmar före utförandet av aktiviteter som kräver mental vakenhet (se avsnitt 4.7)
- en högre dos än den rekommenderade tas
- zolpidem tas samtidigt med andra CNS-depressiva medel eller med andra läkemedel som ökar zolpidemnivåerna i blodet, eller tillsammans med alkohol eller droger (se avsnitt 4.5).

Allmän information om hypnotika

Den behandlande läkaren ska beakta följande allmänna information om effekterna av hypnotika.

Andra psykiska och "paradoxala" reaktioner:

Andra psykiatriska och paradoxala reaktioner som rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, ilska, mardrömmar, hallucinationer, förvärrad sömnlöshet, onormalt beteende, delirium och andra beteendestörningar kan förekomma vid behandling med sedativa/hypnotiska medel liksom zolpidem.

Om detta inträffar ska behandlingen avbrytas. Dessa reaktioner förekommer mer sannolikt hos äldre.

Somnambulism och associerade beteenden

Komplexa sömnbeteenden, inklusive sömngång och andra associerade beteenden som att köra bil, laga och äta mat, ringa telefonsamtal eller ha sex utan att komma ihåg det efteråt, har rapporterats hos patienter som hade tagit zolpidem och inte var helt vakna. Dessa händelser kan inträffa efter det första intaget av zolpidem eller efter intag av zolpidem någon gång under behandlingen. Avbryt behandlingen omedelbart om en patient upplever ett komplext sömnbeteende, på grund av risken för patienten och andra personer (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Användning av alkohol och andra CNS-depressiva medel tillsammans med zolpidem verkar öka risken för sådant beteende, liksom användningen av zolpidemdos som överskrider den rekommenderade maximala dosen.

Tolerans

En minskning av den hypnotiska effekten av sedativa/hypnotiska medel såsom zolpidem kan uppträda 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 behandlingstid. Risken för missbruk och beroende är också

större hos patienter med psykiatriska störningar i anamnesen eller alkohol-, drog- eller läkemedelsmissbruk. Stilnoct ska användas med mycket stor försiktighet av patienter med aktuellt eller tidigare alkohol-, drog- eller läkemedelsmissbruk.

När ett fysiskt beroende har utvecklats kan ett abrupt utsättande av läkemedlet leda till abstinenssymtom. Dessa kan vara huvudvärk, muskelvärk, extrem ångest och spänning, rastlöshet, förvirring och irritabilitet. I svåra fall kan följande symtom uppträda: överklighetskänsla, depersonalisation, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud och fysisk kontakt, hallucinationer, delirium eller epileptiska anfall.

Rebound-sömnlöshet

Ett övergående syndrom, där de symtom som behandlas med hypnotiska medel återkommer i förstärkt form, kan inträffa vid utsättning av läkemedel.

En sådan här rebound-sömnlöshet kan åtföljas av andra reaktioner såsom humörförändringar, ångest och rastlöshet. Det är viktigt att patienten är medveten om att rebound-sömnlöshet kan uppstå. På så sätt minimeras oron över dessa symtom, om de skulle inträffa vid avslutande av behandlingen.

Abstinenssymtom kan uppträda mellan doseringarna för korttidsverkande sedativa/hypnotiska medel. Risken för rebound-sömnlöshet är större efter abrupt utsättning av behandlingen. Därför rekommenderas en gradvis minskning av dosen.

Svåra skador:

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

Patienter med långt QT-syndrom:

Som en försiktighetsåtgärd ska nytta-riskförhållandet vid behandling med zolpidem hos patienter med känt medfött långt QT-syndrom utvärderas noga.

Stilnoct innehåller laktos:

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Stilnoct innehåller natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Alkohol

Samtidigt intag av alkohol bör undvikas, då denna kombination kan förstärka läkemedlets sedativa effekt. Detta påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

CNS-depressiva medel

En ökning av den centraldepressiva effekten kan inträffa vid samtidig användning av antipsykotika, hypnotika, anxiolytika/sedativa läkemedel, antidepressiva medel, narkotiska analgetika, antiepileptiska läkemedel, anestetika och sedativa antihistaminer.

Samtidig användning av zolpidem med dessa läkemedel kan därför öka dåsighet och psykomotorisk nedsättning dagen efter, inklusive försämrade körförmågan (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.7).

Dessutom har enstaka fall av synhallucinationer rapporterats hos patienter som tar zolpidem tillsammans med antidepressiva medel såsom bupropion, desipramin, fluoxetin, sertralin och venlafaxin.

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

Samtidig användning av zolpidem och narkotiska analgetika kan även förstärka den euforiska effekten, vilket kan leda till ett ökat psykologiskt beroende.

Opioider

Samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande läkemedel, såsom Stilnoct, med opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Doseringen och durationen av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

CYP450-hämmare och -inducerare

Substanser som hämmar cytokrom P-450 kan öka aktiviteten hos vissa hypnotika, såsom zolpidem. Zolpidem metaboliseras via flera hepatiska cytokrom P-450-enzym, framförallt via CYP3A4 med medverkan av CYP1A2.

Den farmakodynamiska effekten av zolpidem minskar när zolpidem administreras samtidigt med en CYP3A4-inducerare såsom rifampicin eller johannesört.

Johannesört har visats ha en farmakokinetisk interaktion med zolpidem. Genomsnittlig C_{max} och AUC har visats minska (33,7 % respektive 30 %) när zolpidem gavs tillsammans med johannesört jämfört med enbart zolpidem. Samtidig administrering med johannesört kan sänka zolpidemnivåerna i blodet och rekommenderas därför inte.

När zolpidem administrerades tillsammans med itraconazol (en CYP3A4-hämmare) ändrades dess farmakokinetik och farmakodynamik inte signifikant. Den kliniska relevansen av dessa resultat är okänd.

Vid samtidig administrering av zolpidem och ketokonazol (200 mg två gånger dagligen), som är en potent CYP3A4-hämmare, ökade halveringstiden för eliminering av zolpidem samt totala AUC, medan skenbar oral clearance minskade jämfört med administrering av zolpidem tillsammans med placebo.

Den totala AUC för zolpidem ökade måttligt vid administrering tillsammans med ketokonazol, den ökade med en faktor på 1,83 jämfört med administrering av zolpidem ensamt. Det är inte nödvändigt att rutinemässigt justera dosen av zolpidem, men patienten bör informeras om att användning av zolpidem tillsammans med ketokonazol kan öka den sedativa effekten.

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

Kombination av Stilnoct och muskelavslappande läkemedel kan öka den muskelavslappande effekten.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Zolpidem rekommenderas inte under graviditet.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter.

Zolpidem passerar placentan.

En stor mängd data gällande gravida kvinnor (mer än 1 000 graviditetsutfall) som samlats in från kohortstudier har inte påvisat evidens för förekomsten av missbildningar efter exponering för bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande substanser under graviditetens första trimester. I vissa

epidemiologiska fall-kontrollstudier, har dock en ökad incidens av läpp- och gomspalt associerats med användning av bensodiazepiner under graviditeten.

Fall av minskade fosterrörelser och variation i fostrets hjärtfrekvens har beskrivits efter administrering av bensodiazepiner under den andra och/eller tredje trimestern.

Administrering av zolpidem under den senare delen av graviditeten eller under förlossningen har associerats med effekter på det nyfödda barnet såsom hypotermi, hypotoni ("floppy infant"-syndrom), matningssvårigheter och andningsdepression på grund av substansens farmakologiska effekt. Även fall av svår neonatal andningsdepression har rapporterats.

Dessutom kan spädbarn, vars mödrar intagit sedativa/hypnotiska läkemedel under den senare delen av graviditeten, utveckla ett fysiskt beroende och kan riskera att utveckla abstinensbesvär under den postnatala perioden. Lämplig övervakning av det nyfödda barnet under postnatalperioden rekommenderas.

Om Stilnoct förskrivs till en kvinna i fertil ålder bör hon uppmanas att kontakta läkare angående utsättning, om hon planerar att bli gravid eller misstänker graviditet.

Amning

Zolpidem passerar över i bröstmjolk i små mängder. Zolpidem bör därför inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Fordonsförare och maskinoperatörer måste varnas för att det, liksom i fall med andra hypnotika, kan finnas risk för dåsighet, förlängd reaktionstid, yrsel, sömnhet, dimsyn/dubbelseende och minskad uppmärksamhet samt sämre körförmåga morgonen efter behandlingen (se avsnitt 4.8). För att minimera denna risk, rekommenderas en viloperiod på minst 8 timmar mellan intag av zolpidem och bilkörning, maskin användning och arbete på hög höjd.

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

Dessutom ökar risken för sådana beteenden vid samtidigt intag av zolpidem och alkohol och andra CNS-depressiva 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

Det finns belägg för ett dossamband för biverkningar associerade med zolpidemanvändning, särskilt vissa CNS-reaktioner. Teoretiskt bör de vara färre om zolpidem tas omedelbart före sänggåendet, såsom rekommenderas. De förekommer mest frekvent hos äldre patienter.

Följande CIOMS frekvenskategorier har använts, när tillämpligt: 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.

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemet</i>					Angioödem

<i>Psykiska störningar</i>	Hallucinationer Agitation Mardrömmar Depression (se avsnitt 4.4)	Förvirring Irritabilitet Rastlöshet Aggressivitet Somnambulism (se avsnitt 4.4) Somnambulism och associerade beteenden) Komplexa sömnbeteenden (se avsnitt 4.4) Eufori	Libidostörningar		llska Onormalt beteende Abstinenssymtom Delirium (se avsnitt 4.4) De flesta av dessa psykiska störningar kan relateras till paradoxala reaktioner.
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Sömnighet Huvudvärk Yrsel Fövärrad sömnlöshet Kognitiva störningar såsom anterograd amnesi (amnestiska effekter kan associeras med olämpligt beteende) Dåsighet dagen efter	Parestesi Tremor Uppmärksamhets störningar Talsvårigheter	Sänkt medvetandegrad		
<i>Ögon</i>		Dubbelseende Dimsyn	Synnedstättning		
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>				Andningsdepression	
<i>Magtarmkanalen</i>	Diarré Illamående Kräkningar Buksmärta				
<i>Lever och gallvägar</i>		Förhöjda leverenzymvärden	Hepatocellulär, kolestatisk eller blandad leverskada (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4)		
<i>Metabolism och nutrition</i>		Aptitstörningar			
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Hudutslag Klåda Hyperhidros	Urtikaria		
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Ryggsmärta	Artralgi, myalgi Muskelkramper Nacksmärta Muskelsvaghet			

<i>Infektioner och infestationer</i>	Infektioner i övre och nedre luftvägarna				
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället</i>	Trötthet		Gånggrubbningar Fallolyckor (främst hos äldre patienter och när zolpidem inte tas enligt dosrekommendationerna) (se avsnitt 4.4)		Läkemedelstolerans

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

www.fimea.fi, Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet, Biverkningsregistret PB 55, 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom:

I fall av överdosering med zolpidem ensamt eller i kombination med andra CNS-depressiva medel (inklusive alkohol) har medvetandesänkning från sömnhet till medvetslöshet och även svårare symtom, även dödsfall, rapporterats.

Behandling:

Vid överdosering ska allmänna symtomatiska åtgärder och åtgärder som stödjer vitala funktioner vidtas. Aktivt kol ska ges för att reducera absorptionen av zolpidem. Sederande medel ska inte användas, även om patienten är agiterad. Administrering av flumazenil kan övervägas vid svåra överdoseringssymtom. Flumazenil kan emellertid bidra till uppkomsten av neurologiska symtom (kramper).

Zolpidem är inte dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Bensodiazepinbesläktade medel, ATC-kod: N05CF02

Zolpidem är ett imidazopyridin som selektivt binder till omega1-receptorer, som utgör alfaenheten av GABA-A-receptor-komplexet.

Bensodiazepiner binder icke-selektivt till alla tre omegareceptorer, men zolpidem binder företrädesvis till omega1-receptorn. Modulering av kloridjonkanalen via denna receptor orsakar de specifika sedativa effekterna av zolpidem. Zolpidems selektiva bindning till omega1-receptorerna kan förklara varför muskelavslappande eller antikonvulsiva effekter inte praktiskt taget har setts hos djur vid hypnotiska zolpidemdoser. Dessa effekter ses vanligen hos bensodiazepiner som inte binder selektivt till omega1-receptorer. Zolpidems selektiva bindning till omega1-receptorer kan också förklara bibehållandet av djupsömn (stadium 3 och 4 - slow-wave-sömn) hos människor.

Experimentella studier har visat att zolpidem har sedativa effekter vid lägre doser än vid de doser som behövs för antikonvulsiva, muskelavslappande och anxiolytiska effekter. Dessa effekter kan hävas med flumazenil som är en bensodiazepinantagonist.

Randomiserade prövningar visade endast övertygande evidens för effekt för 10 mg zolpidem.

I en randomiserad, dubbelblind prövning på 462 friska försökspersoner (ej äldre) med övergående sömnlöshet minskade zolpidem 10 mg den genomsnittliga tiden till insomnandet med 10 minuter jämfört med placebo, medan denna tid för zolpidem 5 mg var 3 minuter.

I en randomiserad, dubbelblind prövning på 114 patienter (ej äldre) med kronisk sömnlöshet minskade zolpidem 10 mg den genomsnittliga tiden till insomnandet med 30 minuter jämfört med placebo, medan denna tid för zolpidem 5 mg var 15 minuter. Hos vissa patienter kunde en lägre dos på 5 mg vara effektiv.

Pediatrisk population:

Säkerhet och effekt av zolpidem hos barn under 18 år har inte fastställts. En randomiserad placebokontrollerad studie på 201 barn, i åldrarna 6–17 år med sömnstörningar i samband med ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder), misslyckades med att visa effekt av zolpidem 0,25 mg/kg/dag (max 10 mg/dag) jämfört med placebo. Psykiska störningar och störningar i nervsystemet utgjorde de mest frekventa behandlingsrelaterade biverkningarna som observerades med zolpidem jämfört med placebo och inkluderade yrsel (23,5 % mot 1,5 %), huvudvärk (12,5 % mot 9,2 %) och hallucinationer (7,4 % mot 0 %) (se avsnitt 4.2 och 4.3).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Zolpidem absorberas snabbt och dess hypnotiska effekt börjar snabbt. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 0,5 till 3 timmar. Efter en oral dos är biotillgängligheten ca 70 %, då maximal plasmakoncentration uppnås inom 0,5–3 timmar efter administrering.

Distribution

Den farmakokinetiska profilen för zolpidem är linjär vid terapeutiska doser och förändras inte vid upprepad användning.

Eliminationshalveringstiden i plasma är ca 2,4 timmar (0,7–3,5 timmar). Plasmaproteinbindningen är ca 92 %. Distributionsvolymen hos vuxna är $0,54 \pm 0,02$ l/kg. Hos mycket äldre personer minskar distributionsvolymen till $0,34 \pm 0,05$ l/kg.

Eliminering

Zolpidem elimineras i form av inaktiva metaboliter (levermetabolism), främst i urinen (56 %) och feces (37 %). Det har ingen inducerande effekt på leverenzymerna.

Clearance är minskad hos äldre patienter. Den maximala koncentrationen ökas med ca 50 % utan en signifikant ökning av halveringstiden (ungefär 3 timmar).

Eftersom plasmakoncentrationen av zolpidem är högre än normalt hos äldre och patienter med leverinsufficiens kan doseringen för dessa patientgrupper behöva justeras (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Hos patienter med njurinsufficiens, såväl med som utan dialys, ses en måttlig reduktion av clearance och en ökning av elimineringshalveringstiden (ca 10 timmar). De andra farmakokinetiska parametrarna förändras inte.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska uppgifter som är relevanta för klinisk säkerhet har beskrivits i andra avsnitt i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

laktosmonohydrat

mikrokristallin cellulosa

hypromellos

natriumstärkelseglykolat (typ A)

magnesiumstearat.

Filmdragring:

hypromellos

titandioxid (E171)

makrogol 400.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

7, 14, 20, 28, 100 och 150 tabletter. PVC/aluminiumblistor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Oy

Norrskensgränden 1

02100 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11697

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 augusti 1995

Datum för den senaste förnyelsen: 24 mars 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.12.2021