

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zopitabs 7,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 7,5 mg tsopiklonia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: 0,57 mg laktoosimonohydraattia tabletin kalvopäällysteessä. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella yksi jakouurre.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tilapäinen ja lyhytaikainen unettomuus, varsinkin jos se ilmenee nukahtamisvaikeuksina, toistuvina yöllisinä heräämisinä tai liian varhaisina aamuheräämisinä.

Hoito tsopiklonilla, kuten bentsodiatsepiineilla tai niiden kaltaisilla lääkeaineilla on aiheellinen vain, jos unettomuus on vaikea-asteinen, toimintakykyä haittaava tai erityisen rasittava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suositusannos on 7,5 mg (1 tabletti) juuri ennen nukkumaan menoa.

Lievästä, tilapäisestä unettomuudesta kärsivillä ja erityisesti iäkkäillä tai heikkokuntoisilla potilailla 3,75 mg – 5 mg on riittävä annos.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta, krooninen hengitysvaje

Aloituserä annokseksi suositellaan 3,75 mg (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Zopitabs-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot tehosta ja turvallisuudesta puuttuvat (ks. kohta 4.4)

Hoidon kesto

Ks. kohta 4.4.

Antotapa

Vain suun kautta. Tabletit on nieltävä imeskelemättä tai pureskelematta niitä.

Lääkevalmiste on otettava juuri ennen nukkumaan menoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Myasthenia gravis.

Hengitysvajaus.

Vaikea uniapneaoireyhtymä.

Vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Unilääkkeen käytön tulisi olla mahdollisimman lyhytaikaista ja tämä tulisi kertoa myös potilaalle jo hoidon alussa. Pääsääntöisesti lääkitys saisi kestää enintään neljä viikkoa, johon aikaan sisältyy myös lääkityksen asteittainen lopettaminen. Tsopikloni ei ole ensisijainen lääke psykooseihin liittyvissä unihäiriöissä.

Riippuvuus

Sedatiivien/unilääkkeiden, kuten tsopiklonin käyttö voi johtaa fyysisen ja psyykkisen riippuvuuden kehittymiseen tai väärinkäyttöön.

Riippuvuuden ja väärinkäytön riskiä lisäävät seuraavat seikat:

- annos ja hoidon kesto
- aiempi alkoholin ja/tai lääkkeiden väärinkäyttö
- yhteiskäyttö alkoholin tai muiden psykotrooppisten lääkkeiden

Kun fyysinen riippuvuus on kehittynyt, hoidon äkillisestä lopettamisesta seuraa vieroitusoireita..

Rebound-unettomuus

Ohimenevä oireyhtymä, jonka yhteydessä sedatiiveilla/unilääkkeillä hoitoon johtaneet oireet palaavat voimakkaampina, saattaa esiintyä unilääkehoidon päättyessä. Koska riski tämänkaltaiseen ilmiöön on suurempi äkillisen tsopiklonihoidon keskeyttämisen jälkeen, erityisesti pitkäaikaishoidossa, suositellaan annoksen asteittaista pienentämistä ja potilaan neuvontaa (ks. myös kohta 4.8).

Toleranssi

Toistuva käyttö aiheuttaa muiden unilääkkeiden tehon heikentymistä. Korkeintaan neljän viikon jaksoina tsopiklonihoito ei kuitenkaan aiheuta huomattavaa toleranssin kehittymistä.

Amnesia

Anterogradista amnesiaa voi esiintyä, etenkin silloin kun uni katkeaa tai vuoteeseen meno tabletin ottamisen jälkeen viivästyy.

Anterogradisen amnesian mahdollisuuden vähentämiseksi potilaiden tulisi huolehtia siitä, että

- tabletti otetaan juuri ennen nukkumaanmenoa
- täyden yön keskeytymätön nukkuminen on mahdollista.

Muut psykiatriset ja paradoksaaliset reaktiot

Levottomuutta, kiihtyneisyyttä, ärtyisyyttä, aggressiivisuutta, harhaluuloja, vihaisuutta, painajaisia, aistiharhoja, epäsovivaa käyttäytymistä ja muita haitallisia vaikutuksia käyttäytymiseen tiedetään esiintyneen käytettäessä sedatiivia/hypnoottista ainetta kuten tsopiklonia. Jos tällaista esiintyy, tsopiklonin käyttö on lopetettava. Tällaiset vaikutukset ovat todennäköisempiä iäkkäillä (ks. kohta 4.8).

Unissakävely ja siihen liittyvä käyttäytyminen

Tsopiklonia käyttäneillä potilailla, jotka eivät ole olleet täysin hereillä, on raportoitu unissakävelyä ja siihen liittyvää käyttäytymistä, kuten unessa tapahtuvaa auton ajamista, ruoan valmistamista ja syömistä tai puheluiden soittamista, joita potilas ei jälkeensä muista. Alkoholin ja muiden keskushermostoa lamaavien aineiden käyttäminen samanaikaisesti tsopiklonin kanssa vaikuttaa suurentavan tällaisen käyttäytymisen riskiä, samoin kuin jos tsopiklonia otetaan suositeltua enimmäisannosta suurempina annoksina. Jos potilas ilmoittaa tällaisesta käyttäytymisestä, tsopiklonin käytön lopettamista on harkittava.

Masennus

Kuten muutkaan unilääkkeet, tsopikloni ei sovi depression hoitoon ja se voi jopa peittää depression oireita.

Pediatriset potilaat

Tsopiklonin turvallista ja tehokasta annosta lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

Apuaineet

Zopitabs sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteiskäyttöä ei suositella:

Alkoholin samanaikaista käyttöä ei suositella. Tsopiklonin sedatiivinen vaikutus voi voimistua kun valmistetta käytetään alkoholin kanssa..

Yhteisvaikutus otettava huomioon:

- Samanaikainen käyttö keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa.
- Keskushermostoa lamaavan vaikutuksen voimistuminen on mahdollista käytettäessä samanaikaisesti psykoosilääkkeitä, muita unilääkkeitä, anksiolyyttejä tai sedatiiveja, masennuslääkkeitä, euforisoivia analgeetteja, epilepsialääkkeitä, anestesia-aineita ja väsyttäviä antihistamiineja.
- Euforisoivien kipulääkkeiden samanaikainen käyttö voi myös lisätä euforiaa ja psyykkistä riippuvuutta.

Erytromysiinin vaikutusta tsopiklonin farmakokinetiikkaan on tutkittu 10 terveellä tutkittavalla. Tsopiklonin AUC-arvo suureni 80 % käytettäessä erytromysiiniä samanaikaisesti, mikä osoittaa, että erytromysiini saattaa estää CYP 3A4:n kautta metaboloituvien lääkkeiden metaboliaa. Sen seurauksena tsopiklonin hypnoottinen vaikutus saattaa voimistua.

Koska tsopikloni metaboloituu sytokromi P450 (CYP) 3A4 -isoentsyymien kautta (ks. kohta 5.2), tsopiklonin pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua annettaessa samanaikaisesti CYP3A4:n estäjiä, kuten erytromysiiniä, klaritromysiiniä, ketokonatsolia, itrakonatsolia ja ritonaviiria. Annettaessa tsopiklonia samanaikaisesti CYP3A4:n estäjän kanssa, tsopiklonin annosta saattaa olla tarpeen pienentää. Tsopiklonin pitoisuudet plasmassa saattavat vastaavasti pienentyä annettaessa samanaikaisesti CYP3A4:n indusoreja, kuten rifampisiiniä, karbamatsepiinia, fenobarbitaalia, fenytoiinia ja mäkikuismaa. Tsopiklonin annosta saattaa olla tarpeen suurentaa annettaessa sitä samanaikaisesti CYP3A4:n indusorien kanssa.

Rifampisiini saattaa heikentää tsopiklonin hypnoottista vaikutusta nopeuttamalla sen metaboliaa.

Lääkkeet, jotka vaikuttavat ruoansulatuskanavan motiliteettiin, voivat vaikuttaa tsopiklonin, kuten muidenkin suun kautta otettavien lääkkeiden, imeytymiseen ja vaikutuksen alkamiseen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Tsopiklonin turvallisuudesta raskauden ja imetyksen aikana ihmisellä ei ole riittävästi tietoa.

Raskaus

Lisääntymistutkimuksia on tehty kolmella eläinlajilla, eikä niissä ole todettu merkkejä tsopiklonin haitallisesta vaikutuksesta sikiöön.

Koska eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset eivät aina ennusta vastetta ihmisellä, tsopiklonin käyttöä raskauden aikana ei suositella.

Jos tsopiklonia määrätään hedelmällisessä iässä olevalle naiselle, häntä on kehotettava ottamaan yhteyttä lääkäriin lääkkeen käytön lopettamiseksi, mikäli hän suunnittelee tai epäilee raskautta.

Tsopikloni läpäisee istukan. Jos tsopiklonia käytetään kolmen viimeisen raskauskuukauden aikana tai synnytyksen yhteydessä, tsopikloni voi farmakologisen vaikutuksensa vuoksi aiheuttaa vastasyntyneelle hypotermiaa, hypotoniaa ja hengityslamaa. Äidin pitkäaikainen käyttö raskauden loppuvaiheessa saattaa aiheuttaa vastasyntyneelle fyysistä riippuvuutta ja altistaa vastasyntyneen vieroitusoireille.

Jos äiti on säännöllisesti käyttänyt sedatiivisia/hypnoottisia aineita raskauden loppuvaiheessa, voi lapselle syntymän jälkeen ilmaantua fyysisestä riippuvuudesta johtuvia vieroitusoireita.

Imetys

Tsopikloni ja sen metaboliitit erittyvät rintamaitoon. Tsopiklonia ei saa käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakologisten ominaisuuksiensa ja keskushermostovaikutustensa vuoksi tsopikloni vaikuttaa haitallisesti ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Reaktiokyky saattaa olla heikentynyt erityisesti silloin, jos unen määrä ei ole ollut riittävä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaan 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).

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä				Angioedeema, anafylaktiset reaktiot	
Psyykkiset häiriöt		Painajaiset, agitaatio	Sekavuus, libidon häiriöt, ärtyisyys, aggressiivisuus, hallusinaatiot		Kiihtyneisyys, harhaluulot, vihantunne, käyttäytymishäiriöt (joihin voi liittyä muistinmenetyks) ja unissakävely (ks. kohta 4.4), riippuvuus (ks. kohta 4.4), vierotusoire-

					yhtymä (ks. alla)
Hermosto	Makuhäiriö (kitkerä maku suussa), uneliaisuus (residuaalinen)	Heitehuimaus, päänsärky	Anterio-gradinen muistinmenetys		Ataksia
Silmät					Kaksoiskuvat
Ruoansulatus-elimistö	Suun kuivuus	Pahoinvointi, oksentelu, dyspepsia			
Maksa ja sappi				Seerumin transaminaasien tai veren alkalisin fosfataasin lisääntyminen (lievä tai kohtalainen)	
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottuma, kutina		
Luusto, lihakset ja sidekudos					Lihashyökkäykset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys			
Vammat ja myrkytykset			Kaatuminen (lähinnä iäkkäillä)		

Vieroitusoireyhtymä

Vieroitusoireyhtymää on raportoitu tsopiklonin käytön lopettamisen yhteydessä (ks. kohta 4.4). Vieroitusoireet vaihtelevat ja niihin saattaa kuulua rebound-unettomuus, lihaskipu/lihaskrampit, ahdistuneisuus, vapina, hikoilu, kiihtyneisyys, sekavuus, päänsärky, sydämentykytykset, sydämen tiheälyöntisyys, hourailu, painajaiset ja ärtyisyys. Vaikea-asteisissa tapauksissa saattaa esiintyä: derealisaatiota, depersonalisaatiota, herkkäkuuloisuutta, raajojen tunnottomuutta ja kihelmöintiä, yliherkkyyttä valolle, äänille ja fyysiselle kosketukselle, aistiharhoja. Hyvin harvinaisissa tapauksissa voi esiintyä kouristuskohtauksia.

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

FI-00034 Fimea

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannoksen oireet ilmenevät yleensä eriasteisina keskushermoston lamaantumisoireina vaihdellen uneliaisuudesta syvään tajuttomuuteen yliannostuksen suuruuden mukaan. Lievissä tapauksissa oireita ovat uneliaisuus, sekavuus ja horrostila; vaikea-asteisemmissä tapauksissa oireita saattavat olla ataksia, hypotonia, hypotensio, methemoglobinemia, hengityslama ja tajuttomuus. Yliannos ei yleensä ole hengenvaarallinen, ellei samanaikaisesti ole otettu muita keskushermostoa lamaavia aineita, esim. alkoholia. Muut riskitekijät, kuten samanaikainen sairaus ja potilaan heikko kunto, voivat pahentaa oireiden vaikeusastetta ja johtaa erittäin harvoin kuolemaan.

Hoito

Oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa asianmukaisessa kliinisessä ympäristössä suositellaan, jolloin erityisesti hengitys- ja kardiovaskulaaritoimintoja tulee seurata tarkoin. Lääkehiilen käytöstä ja mahahuuhtelusta on hyötyä vain heti yliannostuksen ottamisen jälkeen. Hemodialyysi ei auta, koska tsopiklonin jakaantumistilavuus on suuri. Flumatseniili voi olla hyödyllinen antidootti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Unilääkkeet, bentsodiatsepiinin kaltaiset lääkkeaineet
ATC-koodi: N05CF01

Tsopikloni on syklopyrroloniryhmään kuuluva unilääke. Se on farmakologisilta ominaisuuksiltaan hypnootti, sedatiivi, anksiolyytti, antikonvulsantti ja lihasrelaksantti. Nämä vaikutukset liittyvät kloridi-ionikanavien aukeamista säätelevien GABA_A-makromolekyylikompleksiin kuuluvien keskushermostoreseptoreiden spesifiseen stimulaatioon.

Tsopiklonin on todettu lyhentävän nukahtamisaikaa, vähentävän yöllisiä heräämisiä, lisäävän unen kestoja ja parantavan sekä unen että heräämisen laatua. Sen vaikutus alkaa nopeasti, 15–20 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta.

Tutkituilla ja suositelluilla annoksilla tsopiklonin vaikutukset muodostavat tietyn EEG-profiilin, joka poikkeaa bentsodiatsepiinien EEG-profiilista. Unettomuudesta kärsivillä potilailla tsopikloni vähentää unen ensimmäistä vaihetta ja lisää toista vaihetta, säilyttäen tai pidentäen samalla syvän unen vaiheita (III ja IV) ja REM-unta.

Objektiivisessa vierotusoireita polysomnografialla kartoittavassa tutkimuksessa ei havaittu merkittävää rebound-unettomuutta annoksella 7,5 mg, kun lääkityksen kesto oli enintään 28 vrk. Rebound-unettomuutta on kuvattu useilla potilailla annoksen pienentämisen tai annon lopettamisen jälkeen; heillä annos on ollut useimmiten 15 mg tai enemmän, pienellä osalla kuitenkin vain 7,5 mg. Muut tutkimukset ovat myös osoittaneet, että tsopiklonin hypnoottiselle teholle ei ole kehittynyt huomattavaa toleranssia edes 17 viikon hoitajaksojen jälkeen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tsopikloni imeytyy nopeasti. Huippupitoisuudet, jotka ovat 30 ng/ml 3,75 mg:n annoksen ja 60 ng/ml 7,5 mg:n annoksen jälkeen, saavutetaan 1,5–2 tunnin kuluttua. Imeytymisessä ei ole eroa sukupuolten välillä. Ruoan nauttiminen ei vaikuta tsopiklonin imeytymiseen.

Jakautuminen

Valmiste jakautuu nopeasti verenkiertoon. Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (noin 45 %) ja kyllästymätöntä. Proteiiniin sitoutumisesta johtuvat interaktiot ovat erittäin epätodennäköisiä. Jakautumistilavuus on 91,8–104,6 litraa.

Imetyksen aikana tsopiklonin kineettinen profiili on samanlainen rintamaidossa ja plasmassa. Imetettävän lapsen saama arvioitu määrä on enintään 1,0 % äidille annettavasta vuorokausiannoksesta.

Biotransformaatio

Kerran vuorokaudessa toistuvasti annettaessa ei tapahdu tsopiklonin eikä sen metaboliittien kumuloitumista.

Yksilöiden väliset vaihtelut näyttävät vähäisiltä.

Ihmisillä tsopikloni metaboloituu pääosin kahdeksi päämetaboliitiksi, N-oksiditsopikloniksi (farmakologisesti aktiivinen eläimillä) ja N-desmetyylitsopikloniksi (ei farmakologista vaikutusta eläimillä). *In vitro* -tutkimus osoitti, että sytokromi P450 (CYP) 3A4 on pääasiallinen isoenzyymi, joka osallistuu tsopiklonin metaboloitumiseen molemmiksi metaboliiteiksi, ja että CYP2C8 osallistuu myös N-desmetyylitsopiklonin muodostumiseen. Niiden oletettavat puoliintumisajat (virtsamääritysten perusteella) ovat 4,5 tuntia ja 7,4 tuntia. Eläimillä ei ole todettu entsyymi-induktiota suuriakaan annoksia käytettäessä.

Eliminaatio

Suositteluja annoksia käytettäessä muuttumattoman tsopiklonin eliminaation puoliintumisaika on noin 5 tuntia.

Verrattuna plasmapuhdistumaan (232 ml/min) muuttumattoman tsopiklonin vähäinen munuaispuhdistuma (keskiarvo 8,4 ml/min) viittaa siihen, että tsopiklonin puhdistuma tapahtuu pääasiassa metabolian kautta. Tsopiklonia eliminoituu virtsaan (n. 80 %) vapaina metaboliitteina (N-oksidi- ja N-desmetyyli johdos) ja ulosteeseen (n. 16 %).

Erityispopulaatioryhmät

Iäkkäillä ei eri tutkimuksissa ole todettu lääkeaineen kumuloitumista plasmaan toistuvaa annostusta käytettäessä lukuun ottamatta maksa-aineenvaihdunnan vähäistä heikkenemistä ja eliminaation puoliintumisajan pitenemistä n. 7 tuntiin.

Munuaisten vajaatoiminnassa ei ole todettu tsopiklonin eikä sen metaboliittien kumuloitumista pitkäaikaiskäytössä. Tsopikloni poistuu hemodialyysissä. Hemodialyysi on kuitenkin hyödytön yliannostuksen hoidossa tsopiklonin suuren jakaantumistilavuuden vuoksi (ks. 4.9).

Kirroosipotilailla tsopiklonin plasmapuhdistuma vähenee n. 40 % suhteessa demetylaation vähenemiseen. Siksi annostusta on muutettava näillä potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Muuta lääkärin kannalta olennaista prekliinistä tietoa ei ole sen lisäksi, mitä valmisteyhteenvedossa muuten on sanottu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

kalsiumvetyfosfaatti, vedetön
perunatärkkelys
magnesiumstearaatti
piidioksidi
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Kalvopäällyste

Opadry 33G28707 valkoinen, joka sisältää:

- hydroksipropyylimetyyliselluloosaa (hypromelloosia)
- titaanidioksidia (E 171)
- laktoosimonohydraattia
- polyetyleeniglykolia 3000 (Makrogolia)
- triasetiinia

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkaus.

Pakkauskoot: 10, 30 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Latvia

Puh.: +371 67083205

Fax: +371 67083505

S-posti: grindeks@grindeks.lv

8. MYYNTILUVAN NUMERO

21646

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.03.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.1.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.9.2013