

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zopiklon Mylan 5 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg tsopiklonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20,5 mg laktoosia (vedetön laktoosi).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Valkoinen pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 7 mm. Tabletin toisella puolella on merkintä ”Z05” ja toisella puolella ”G”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tilapäiset ja lyhytkestoiset unihäiriöt aikuisilla. Kroonisten unihäiriöiden tukihoitoon aikuisille rajoitetun ajan.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Tavallinen aloitusannos on 5 mg tsopiklonia. Tabletti otetaan juuri ennen nukkumaanmenoa. Jos potilas ei vastaa tähän annokseen, on käytettävä 7,5 mg:n tabletteja. Iäkkäiden potilaiden hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta annosta.

Hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt eikä se saa kestää pidempään kuin 4 viikkoa sisältäen annoksen asteittaisen pienentämisen. Hoitoaikaa voidaan pidentää vain potilaan tilan uudelleenarvioinnin jälkeen.

Iäkkäät

Iäkkäiden potilaiden hoito aloitetaan annoksella 3,75 mg. Annosta voidaan tämän jälkeen suurentaa 5 mg:aan ja tarvittaessa 7,5 mg:aan (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville suositellaan 3,75 mg:n aloitusannosta, vaikkei tsopiklonin tai sen metaboliittien kertymistä munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elimistöön ole osoitettu.

Maksan vajaatoiminta

Hoito aloitetaan annoksella 3,75 mg. Annosta voidaan tämän jälkeen suurentaa 5 mg:aan ja tarvittaessa 7,5 mg:aan.

Krooninen hengityksen vajaatoiminta

Hoito aloitetaan annoksella 3,75 mg. Annosta voidaan tämän jälkeen suurentaa 5 mg:aan ja tarvittaessa 7,5 mg:aan.

Pediatriset potilaat

Tsopiklonia ei saa käyttää alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille. Tsopiklonin tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletti otetaan juuri ennen nukkumaanmenoa. Tablettia ei saa ottaa makuuasennossa, koska se saattaa hidastaa imeytymistä.

4.3 Vasta-aiheet

Tsopikloni on vasta-aiheinen potilailla, joilla on

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- vaikea maksan vajaatoiminta
- uniapneaoireyhtymä
- myasthenia gravis
- hengitysvajaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Unihäiriöt voivat johtua psyykkisestä tai somaattisesta sairaudesta. Tämä on otettava huomioon, kun selvitetään pitkäaikaisen unihäiriön syytä. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt, hänellä on hengitysvajaus, hän on iäkäs tai hänen yleisilansansa on heikentynyt. Tsopiklonia on käytettävä varoen myös, jos potilaalla on esiintynyt alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä. Varovaisuutta on noudatettava myös silloin, jos potilas saa samanaikaisesti muita psyykenlääkkeitä. Alkoholin käyttöä hoidon aikana on vältettävä.

Riippuvuus

Sedatiivisen/hypnoottisen lääkeaineen, kuten tsopiklonin, käyttö voi johtaa fyysiseen ja psyykkiseen riippuvuuteen tai väärinkäyttöön. Tämä riski suurenee annoksen kasvaessa ja hoidon pidentyessä. Riski on myös suurempi, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä ja jos tsopiklonia käytetään yhdessä alkoholin tai muiden psyykenlääkkeiden kanssa. Kun fyysinen riippuvuus on kehittynyt, tsopiklonin käytön äkillinen lopettaminen aiheuttaa vieroitusoireita. Näitä voivat olla päänsärky, sydämentykytys, lihaskipu, äärimmäinen ahdistuneisuus, vapina, hikoilu, kiihtyneisyys, jännittyneisyys, levottomuus, sekavuus, painajaiset ja ärtyneisyys. Vaikeissa tapauksissa oireina voi olla myös derealisaatio, depersonalisaatio, hyperakusia, raajojen tunnottomuus ja pistely, yliherkkyys valolle, äänille ja fyysiselle kosketukselle, takykardia, delirium, hallusinaatiot tai epileptiset kohtaukset.

Rebound-unettomuus

Hoidon päättyminen voi aiheuttaa ohimenevän oireyhtymän, jossa alun perin sedatiivisella/hypnoottisella lääkeaineella hoitoa vaativat oireet palaavat voimakkaampina. Näiden oireiden ilmaantumisen riski on suurempi, jos hoito lopetetaan äkillisesti, etenkin pitkäkestoisen hoidon jälkeen. Potilaalle täytyy kertoa tästä mahdollisuudesta ja pienentää annosta asteittain (ks. kohta 4.8). Unilääkehoidon pitää olla tilapäistä tai

jaksottaista altistumisriskin pienentämiseksi.

Anterogradinen amnesia

Anterogradista amnesiaa voi esiintyä, etenkin jos uni keskeytyy tai nukkumaanmeno viivästyy tsopiklonin ottamisen jälkeen.

Anterogradisen amnesian riskin vähentämiseksi potilaan on:

- otettava tabletit juuri ennen nukkumaanmenoa
- varmistettava täyden yön (7-8 tuntia) toteutuminen.

Toleranssi

Tsopiklonin teho voi heiketä toistuvassa käytössä.

Unissakävely ja siihen liittyvä käytös

Unissakävelyä ja muuta siihen liittyvää käyttäytymistä, kuten auton ajaminen unessa, ruoan valmistaminen ja syöminen tai puhelinsoitot, joihin liittyy tapahtuman muistamattomuus, on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka ovat ottaneet tsopiklonia eivätkä ole olleet täysin hereillä. Alkoholin ja muiden keskushermostoon vaikuttavien rauhoittavien lääkkeiden käyttö yhdessä tsopiklonin kanssa, kuten myös tsopiklonin käyttö maksimiannoksen ylittävillä annoksilla, näyttää lisäävän tällaista käyttäytymistä. Jos tällaista käyttäytymistä ilmenee, tsopiklonin käytön lopettamista on vakavasti harkittava (ks. kohta 4.5).

Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Tsopiklonin ja opioidien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä, kuten bentsodiatsepiineja ja vastaavanlaisia lääkkeitä, kuten tsopikloni, voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä tsopiklonia samanaikaisesti opioidien kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen (ks. myös yleiset annossuositukset kohdassa 4.2).

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Muut psyykkiset ja paradoksaaliset reaktiot

Katso kohta 4.8. Tottumisriski on otettava huomioon tätä lääkettä määrättäessä.

Levottomuutta, agitaatiota, ärtyneisyyttä, aggressiivisuutta, harhaluuloja, raivokohtauksia, painajaisia, hallusinaatioita, psykoosia, epäasiallista käytöstä ja muita vaikutuksia käyttäytymiseen tiedetään ilmenneen tsopiklonia käytettäessä. Jos tällaista ilmenee, lääkkeen käyttö on keskeytettävä. Nämä reaktiot ovat todennäköisempiä iäkkäillä.

Erityisryhmät

Tsopiklonia ei suositella ensisijaiseksi lääkkeeksi psykoosien hoitoon.

Tsopiklonia ei saa käyttää ainoana hoitona masennuksen tai siihen liittyvän ahdistuneisuuden hoitoon, koska se voi peittää masennuksen oireita (näiden potilaiden itsemurhariski voi suurentua).

Iäkkäät

Iäkkäiden potilaiden annosta pitää pienentää.

Krooninen hengityksen vajaatoiminta

Hengityslaman riskin vuoksi suositellaan pienempää annosta potilaille, joilla on krooninen hengitysvajaus.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan pienempää annosta.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan pienempää annosta.

Tsopiklonia ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (enkefalopatian riski) (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Tsopiklonia ei saa käyttää alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille. Tsopiklonin tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Zopiklon Mylan sisältää laktoosia

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei suositella:

Samanaikaista alkoholin käyttöä ei suositella. Alkoholi saattaa voimistaa tsopiklonin sedatiivista vaikutusta. Tämä vaikuttaa potilaan ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

Edellyttää harkintaa:

Yhteiskäyttöä muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa, kuten neuroleptit, hypnootit, anksiolyytit/sedatiivit, masennuslääkkeet, narkootiset analgeetit, epilepsialääkkeet, anesteetit ja sedatiiviset antihistamiinit on harkittava tarkkaan, koska tällöin tsopiklonin keskushermostoa lamaava vaikutus voi tehostua.

Opioidit:

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, kuten tsopiklonin, samanaikainen käyttö opioidien kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Yhdistelmät, jotka saattavat edellyttää annoksen muuttamista

Terveillä koehenkilöillä, jotka saivat erytromysiiniä ennen tsopiklonihoidon aloittamista, mitattiin suurempia tsopiklonipitoisuuksia plasmassa ja sen unettava vaikutus oli voimakkaampi kuin verrokeilla.

Tsopiklonin AUC-arvo suurenee 80 % käytettäessä samanaikaisesti erytromysiiniä, mikä osoittaa, että erytromysiini voi estää CYP3A4-isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden metaboliaa.

Koska tsopikloni metaboloituu CYP3A4-entsyymien kautta, tsopiklonin pitoisuus plasmassa voi suurentua ja siten sen vaikutus voi voimistua, jos sitä käytetään samanaikaisesti CYP3A4-entsyymiä estävien lääkkeiden, kuten makrolidiantibioottien (esim. erytromysiini, klaritromysiini), atsoliryhmän sieni-infektio- ja HIV-lääkkeiden (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli) ja HIV-proteaasin estäjien (erityisesti kun niitä annetaan ritonaviirin ja kobisistaatin kanssa) sekä greippimehun, kanssa. Samanaikainen itrakonatsolin (estää CYP3A4-välitteistä metaboliaa) anto suurentaa tsopiklonin biologista hyötyosuutta 70 %. Annoksen pienentämistä on harkittava, jos tsopiklonia annetaan samanaikaisesti CYP3A4:n estäjien kanssa.

Tsopiklonin pitoisuus plasmassa voi pienentyä ja siten vaikutus voi heikentyä, jos sitä käytetään samanaikaisesti CYP3A4-entsyymiä indusoivien lääkkeiden, kuten fenobarbitaalin, fenytoiinin, karbamatsepiinin, rifampisiinin ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien valmisteiden kanssa. Tsopiklonin annosta voidaan joutua suurentamaan.

Rifampisiini indusoi voimakkaasti tsopiklonin metaboliaa todennäköisesti CYP3A4:n kautta. Tsopiklonin

pitoisuus plasmassa pienenee noin 80 %, ja sen vaikutus psykomotorisiin testeihin vähenee merkittävästi. Tällöin tsopiklonin annosta täytyy mahdollisesti nostaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja tsopiklonin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeista saadut tulokset eivät viittaa sikiövaurioiden riskin suurenemiseen. Valmiste voi aiheuttaa viimeisen raskauskolmanneksen tai synnytyksen aikana käytettäessä sikiölle ja/tai vastasyntyneelle negatiivisia farmakologisia vaikutuksia, kuten hypotoniaa, hengitysvaikutuksia ja hypotermiaa. Siksi tsopiklonia ei saa käyttää raskausaikana.

Määrättäessä tsopiklonia naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, heitä on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä tsopiklonihoidon lopettamiseksi, mikäli he harkitsevat raskautta tai epäilevät olevansa raskaana.

Jos äiti on käyttänyt bentsodiatsepiineja tai niiden kaltaisia lääkkeitä pitkäaikaisesti raskauden myöhäisessä vaiheessa, lapselle on saattanut kehittyä fyysinen lääkeaineriippuvuus ja vieroitusoireita saattaa esiintyä syntymän jälkeen.

Imetys

Tsopikloni erittyy rintamaitoon. Sitä ei suositella imettäville äideille, vaikka sen pitoisuus rintamaidossa onkin pieni.

Hedelmällisyys

Useissa tutkimuksissa urospuolisilla koe-eläimillä huomattiin hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tsopiklonihoito voi heikentää reaktiokykyä. Tämä on otettava huomioon tarkkaavaisuutta vaativissa tehtävissä, kuten autolla ajettaessa tai tarkkuutta vaativissa tehtävissä. Lääkkeen ottoa seuraavana päivänä voi esiintyä jälkivaikutuksia. Riski suurenee, jos tsopiklonia käytetään samanaikaisesti alkoholin kanssa, ja se suurenee entisestään, jos potilas ei nuku riittävästi. Tästä syystä potilaita on neuvottava välttämään koneiden käyttöä ja autolla ajoa hoidon loppuun asti tai kunnes on varmaa, että suorituskyky on ennallaan.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia esiintyy noin 10 prosentilla hoidetuista potilaista. Tavallisin haittavaikutus on kitkerä maku suussa. Se on usein ohimenevä haittavaikutus, jota esiintyy noin 4 prosentilla potilaista. Toiseksi tavallisin haittavaikutus on uneliaisuus, joka on annoksesta riippuvainen.

Haittavaikutusten yleisyydet ovat seuraavat: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin).

Elinryhmä	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
Immuunijärjestelmä			Angioedeema ja anafylaktiset reaktiot, yliherkkyys		

Elinryhmä	Yleinen ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, < $1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Tunteeton
Psyykkiset häiriöt		Agitaatio, painajaiset	Unissakävely (ks. kohta 4.4), ahdistuneisuus, ärtyisyys, aggressiivisuus, raivokohtaukset, psykoosi, epäasianmukainen käytös, johon voi liittyä muistinmenetyt, aistiharhat, sekavuus, levottomuus, keskittymisvaikeu- det, anterogradinen amnesia, libidon häiriöt		Tunteiden latautuminen, fyysinen riippuvuus, psykkinen riippuvuus (ks. kohta 4.4), harhaluulot
Hermosto	Uneliaisuus, makuainin muutokset (kitkerä/ metallinen maku)	Päänsärky, huimaus		Kouristukset	Heikentynyt valppaus, ataksia
Silmät					Näköhäiriö (kaksoiskuvat)
Ruoansulatuseli- mistö	Suun kuivuminen	Pahoinvointi	Oksentelu, ripuli, dyspepsia		
Iho ja ihonalainen kudos			Eksanteema, kutina, nokkosihottuma, hikoilu		
Luusto, lihakset ja sidekudos					Lihashyökköus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus			Horjuvuus
Tutkimukset			Seerumin transaminaasiarvo- jen tai alkaalisen fosfaasiarvojen lievä tai kohtalainen nousu		
Vammat ja myrkytykset			Kaatuilu (jäkkäillä potilailla on riski kaatua ja saada murtumia)		

Hoidon lopettamisen jälkeen on raportoitu esiintyneen vieroitusoireita (ks. kohta 4.4). Vieroitusoireet vaihtelevat ja niihin kuuluvat unihäiriöt, äärimmäinen ahdistuneisuus, vapina, lihaskipu, jännittyneisyys, levottomuus, voimakas hikoilu, kiihtyneisyys, sekavuus, päänsärky, sydämentykytys, sydämen tiheälyöntisyys, houretila, painajaisunet, aistiharhat ja ärtyneisyys. Vaikeissa tapauksissa oireina voi olla myös derealisaatio, depersonalisaatio, hyperakusia, raajojen tunnottomuus ja pistely, yliherkkyys valolle, äänille ja fyysiselle kosketukselle, takykardia, delirium, hallusinaatiot tai epileptiset kohtaukset.

Uneliaisuutta, tunteiden latistumista, vähentynyttä valppautta, sekavuutta, uupumusta, päänsärkyä, huimausta, lihasheikkoutta, ataksiaa ja kaksoiskuvia esiintyy pääasiassa hoidon alussa ja ne yleensä häviävät hoidon jatkuessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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

Toksisuus

Suuria yksilöllisiä vaihteluita. 5 mg 1½-vuotiaalle on aiheuttanut lievän myrkytyksen. Noin 30 mg 6-vuotiaalle on aiheuttanut keskivaikean myrkytyksen. 22,5 - 50 mg aikuisille ja 40 mg vanhuksille on aiheuttanut lievän myrkytyksen. > 50 - < 100 mg aikuisille on aiheuttanut lievän tai keskivaikean myrkytyksen. 100 mg aikuisille on aiheuttanut syvän tajuttomuuden. 187 mg alkoholin kanssa on aiheuttanut aikuisille vaikean myrkytyksen.

Oireet

Keskushermostolaman oireet voivat yliannoksen suuruuden mukaan vaihdella uneliaisuudesta koomaan. Lievissä tapauksissa oireisiin kuuluvat uneliaisuus, sekavuus ja horrostila; vakavammissa tapauksissa oireisiin saattavat kuulua ataksia, hypotonia, hypotensio, hengityslama ja syvä tajuttomuus. Yliannos ei useimmiten ole hengenvaarallinen, ellei siihen ole yhdistetty muita keskushermostoa lamaavia aineita alkoholi mukaan lukien.

Muut riskitekijät, kuten samanaikainen sairaus ja potilaan heikko kunto, voivat pahentaa oireita ja johtaa erittäin harvoin kuolemaan.

Hoito

Hoito on oireiden mukaista ja keskittyy elintoimintojen, kuten hengityksen ja sydämen toiminnan, seuraamiseen ja tukemiseen. Mahahuuhtelusta tai lääkehiilen käytöstä on hyötyä vain heti yliannoksen ottamisen jälkeen. Flumatseniili voi kumota keskushermoston lamaantumisen ja hengityslaman ja sitä käytetään lähinnä vaikeissa myrkytystapauksissa intubaation ja hengityshoidon välttämiseksi. Huomaa, että flumatseniilin vaikutus kestää lyhemmän ajan kuin tsopiklonin.

Hemodialyysistä ei ole hyötyä, koska tsopiklonin jakautumistilavuus on suuri.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Zopiklon Mylan -tablettien vaikuttava aine tsopikloni kuuluu syklopyrroloneihin, jotka eroavat muista unilääkkeistä rakenteeltaan. Se on farmakologisilta ominaisuuksiltaan hypnootti, sedatiivi, anksiolyytti, antikonvulsantti ja lihasrelaksantti. Tsopiklonilla on suuri affiniteetti makromolekulaarisen GABA_A-reseptorikompleksin sitoutumiskohtiin, joissa se indusoi spesifisiä konformaatiomuutoksia ja vahvistaa GABA-merkkiaineen normaalia välittymistä keskushermostossa. Tsopiklonin vaikutus alkaa nopeasti (noin 30 minuutin kuluessa annosta). Se nopeuttaa nukahtamista, pidentää unen kestoa ja vähentää yöllisiä heräämiskertoja. Jos suositusannostusta noudatetaan, REM-unen ja syvän unen kesto (univaiheet III ja IV) ei muutu.

Toleranssin kehittymistä lääkkeen unettavalle vaikutukselle ei ole osoitettu.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Tsopiklonin biologinen hyötyosuus on noin 80 %. Enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5 - 2 tunnissa, ja se on 3,75 mg:n annoksen jälkeen noin 30 ng/ml ja 7,5 mg:n annoksen jälkeen noin 60 ng/ml. Imeytyminen voi hidastua, jos tsopikloni otetaan makuuasennossa.

Jakautuminen

Tsopikloni jakautuu nopeasti verenkierrosta. Jakautumistilavuus on 1,3 l/kg. Tsopikloni sitoutuu proteiiniin noin 45-prosenttisesti eikä se saturoidu. Alle 1 % äidin ottamasta annoksesta kulkeutuu imeväiseen äidinmaidon välityksellä.

Biotransformaatio

Akkumulaatiota ei tapahdu jatkuvan annostuksen jälkeen ja yksilölliset erot näyttävät olevan pieniä. Suuri osa tsopiklonista metaboloituu maksassa dekarboksyloitumalla. Metaboliaa ei ole täysin kuvattu, noin 15 % annoksesta muuntuu inaktiiviseksi N-desmetyylitsopikloniksi ja noin 11 % N-oksidsitopikloniksi, joka ei ole yhtä aktiivinen kuin kanta-aine ja jolla ei ole kliinistä merkitystä. Näiden puoliintumisajat ovat 7,4 ja 4,5 tuntia, edellä kuvatussa järjestyksessä.

Eliminaatio

Tsopiklonin vähäinen munuaispuhdistuma (noin 8,4 ml/min verrattuna plasmapuhdistumaan, 232 ml/min) osoittaa, että tsopikloni poistuu pääasiassa metaboloitumalla.

Puoliintumisaika on 5 tuntia, mutta iäkkäillä se pitenee noin 7 tuntiin. Iäkkäillä potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa tsopiklonin akkumulaatiota plasmassa ei havaittu jatkuvan annostuksen jälkeen.

Maksakirroosipotilailla hidas demetylaatioprosessi aiheuttaa tsopiklonin plasmapuhdistuman hidastumisen noin 40 % :lla. Tästä syystä annos on sovitettava näille potilaille. Munuaisten vajaatoiminnassa ei havaittu tsopiklonin tai sen metaboliittien akkumulaatiota pitkäaikaisessa annossa. Tsopikloni läpäisee dialyysikalvon.

Tsopiklonista erittyy virtsaan konjugoitumattomina metaboliitteina (N-oksidi- ja N-desmetyyli-johdoksina) noin 80 % ja ulosteisiin noin 16 %. Noin 5 % annetusta tsopikloniannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Valmisteesta ei ole muita turvallisuuden arvioinnin kannalta merkityksellisiä prekliinisiä tietoja kuin mitä muualla tässä valmisteyhteenvedossa on jo esitetty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Laktoosi

Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön

Maissitärkkelys

Povidoni

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10, 30 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia PVdC/Alumiini-läpipainopakkauksissa sekä 100 kalvopäällysteisen tabletin kerta-annos läpipainoliuskossa (100 x 1). Läpipainoliuskat on pakattu koteloon.

100, 250 ja 500 kalvopäällysteistä tablettia polypropeenimuovipurkissa, joissa polypropeenimuovikorkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB

PL 23033

104 35 Tukholma

Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16338

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.5.2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.1.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.11.2019

PRODUKTRESUMÈ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zopiklon Mylan 5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg zopiklon.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 20,5 mg laktos (som vattenfri laktos).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Vita filmdragerade, runda tabletter, 7 mm i diameter märkta ”ZO5” på ena sidan och ”G” på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tillfälliga och kortvariga sömnbesvär hos vuxna. Understödjande terapi, under begränsad tid, vid behandling av kroniska sömnbesvär hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Vanlig begynnelsesdos är 5 mg zopiklon. Tas omedelbart före sänggåendet. Patienter som ej svarar på denna dos bör använda 7,5 mg. Lägsta möjliga dos ska användas vid behandling av äldre patienter.

Behandlingen bör vara så kort som möjligt och ej överstiga 4 veckor, inklusive utsättningsfasen. Förlängning av behandlingstiden ska endast ske efter en ny bedömning av patientens tillstånd.

Äldre

Behandlingen av äldre patienter bör inledas med en dos på 3,75 mg. Dosen kan senare ökas till 5 mg och, vid behov, upp till 7,5 mg (se även avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Trots att man inte sett någon ackumulering av zopiklon eller dess metaboliter hos patienter med njurinsufficiens rekommenderas en initial dos på 3,75 mg till patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Behandlingen bör inledas med en dos på 3,75 mg. Dosen kan senare ökas till 5 mg och, vid behov, upp till

7,5 mg.

Kronisk andningsinsufficiens

Behandlingen bör inledas med en dos på 3,75 mg. Dosen kan senare ökas till 5 mg och, vid behov, upp till 7,5 mg.

Pediatrisk population

Zopiklon Mylan ska inte användas av barn och ungdomar under 18 år. Säkerheten och effekten av zopiklon hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Administreringsätt

För oral användning.

Ska tas omedelbart före sänggåendet. Tabletter bör ej intagas i liggande ställning på grund av att absorptionen då kan fördröjas.

4.3 Kontraindikationer

Zopiklon är kontraindicerat vid:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Svår leverinsufficiens
- Sömnapnésyndrom
- Myastenia gravis
- Andningssvikt.

4.4 Varningar och försiktighet

Sömnsvårigheter kan bero på psykisk eller somatisk sjukdom. Längre tids sömnsvårigheter bör därför utredas med avseende på detta. Särskild försiktighet bör iaktas vid nedsatt leverfunktion, andningsinsufficiens samt vid behandling av äldre eller patienter med nedsatt allmäntillstånd. Zopiklon bör även användas med försiktighet till patienter med alkohol- eller drogmisbruk i anamnesen. Detta gäller även vid samtidig behandling med andra psykofarmaka. Samtidig alkoholkonsumtion bör undvikas.

Beroende

Användning av sedativa/hypnotiska medel, såsom zopiklon, kan leda till ett fysiskt eller psykiskt beroende eller missbruk av detta medel. Risken för beroende eller missbruk ökar med dosen och behandlingstidens längd. Risken för beroende eller missbruk är också större för patienter med alkohol eller drogmisbruk i anamnesen samt om zopiklon kombineras med alkohol eller andra psykofarmaka. När ett fysiskt beroende har utvecklats kommer en abrupt utsättning av zopiklon att leda till utsättningsymtom. Dessa kan visa sig som huvudvärk, hjärtklappning, muskelsmärta, extrem ångest, tremor, svettningar, agitation, spänningstillstånd, rastlöshet, förvirring, mardrömmar och irritabilitet. I svåra fall kan följande symptom uppträda: störd verklighetsuppfattning, depersonalisering, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud och fysisk beröring, takykardi, delirium, hallucinationer eller epileptiska anfall.

Reboundfenomen i form av sömnlöshet

Ett övergående syndrom där de symtom som ledde till att behandlingen med sedativa/hypnotiska medel inleddes återkommer i en svårare form kan inträffa vid utsättandet. Risken för att dessa symtom uppkommer är större vid en abrupt utsättning, särskilt efter längre tids behandling med sömnmedel. Patienten bör informeras om detta och att gradvis minska dosen (se avsnitt 4.8). Behandling med sömnmedel bör vara tillfällig eller intermitterande för att minska risken för utsättningsproblem.

Anterograd amnesi

Anterograd amnesi kan uppkomma, särskilt om sömnen blir avbruten eller om sänggåendet fördröjs efter intag av zopiklon.

För att minska risken för anterograd amnesi, bör patienten:

- ta tablett vid sänggåendet
- försäkra sig om att kunna ha en hel natts sömn (7-8 timmar).

Tolerans

Effekten av zopiklon kan minska efter upprepad användning.

Somnambulism och liknande beteenden

Sömngång och liknande beteenden såsom att köra bil, laga och äta mat och ringa telefonsamtal i sömnen, utan att minnas händelsen efteråt, har rapporterats för patienter som tagit zopiklon och inte varit tillräckligt vakna. Användning av alkohol och andra CNS-depressiva läkemedel tillsammans med zopiklon verkar öka risken för sådant beteende, liksom doser av zopiklon som överstiger den maximala rekommenderade dosen. Avslutande av behandlingen bör starkt övervägas för patienter som rapporterar ett sådant beteende (se avsnitt 4.5).

Risker med samtidig användning av opioider

Samtidig användning av Zopiklon Mylan 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 Zopiklon Mylan med opioider till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Zopiklon Mylan samtidigt med opioider, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden bör vara så kort som möjligt (se även allmänna dosrekommendationer 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 patienten och dess vårdgivare (om relevant) att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Andra psykiatriska och paradoxala reaktioner

Se avsnitt 4.8. Risk för tillvänjning föreligger, vilket bör beaktas vid förskrivning av detta läkemedel. Det är känt att reaktioner såsom rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, raseriutbrott, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, avvikande beteende och andra beteendeeffekter kan inträffa vid användning av zopiklon. Om detta inträffar bör läkemedlet sättas ut. Dessa reaktioner är mer benägna att uppträda hos äldre.

Särskilda patientgrupper

Zopiklon rekommenderas inte som primär behandling vid psykotisk sjukdom.

Zopiklon bör inte användas ensamt för att behandla depression eller ångest i samband med depression, eftersom det kan dölja dessa symtom (självmod kan utlösas hos dessa patienter).

Äldre

Äldre bör ges en reducerad dos.

Kronisk andningsinsufficiens

En reducerad dos rekommenderas för patienter med kronisk andningsinsufficiens pga risken för andningsdepression.

Nedsatt njurfunktion

En reducerad dos rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

En reducerad dos rekommenderas för patienter med nedsatt leverfunktion.

Zopiklon är inte indicerat för att behandla patienter med svår leverinsufficiens (risk för encefalopati) (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population

Zopiklon ska inte användas av barn och ungdomar under 18 års ålder. Säkerhet och effekt av zopiklon hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Zopiklon Mylan innehåller laktos

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Rekommenderas inte:

Samtidig alkoholkonsumtion rekommenderas inte. Den sedativa effekten av zopiklon kan förstärkas när läkemedlet kombineras med alkohol. Detta inverkar på förmågan att köra bil och använda maskiner.

Beakta:

Kombination med andra CNS depressiva medel, såsom neuroleptika, hypnotika, anxiolytika/sedativa preparat, antidepressiva läkemedel, narkotiska analgetika, antiepileptika, anestetika och sedativa antihistaminer ska bara användas efter noggrant övervägande eftersom den suppressiva effekten av zopiklon på det centrala nervsystemet kan öka i kombination med dessa medel.

Opioider:

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

Kombinationer som kan kräva dosanpassning

Hos friska försökspersoner som förbehandlats med erytromycin har högre plasmakoncentration och en mer uttalad hypnotisk effekt av zopiklon jämfört med kontroller observerats. AUC för zopiklon ökar med 80 % i närvaro av erytromycin vilket sannolikt beror på att erytromycin hämmar metabolismen av läkemedel som metaboliseras av CYP3A4.

Eftersom zopiklon metaboliseras via CYP3A4 kan plasmanivåerna och följaktligen aktiviteten av zopiklon öka om det ges samtidigt med läkemedel som inhiberar CYP3A4. Exempel på sådana är makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin, claritromycin); azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, itraconazol); HIV proteashämmare, speciellt vid samtidig användning med ritonavir eller kobicistat; samt grapefruktjuice. Vid samtidig administrering av itraconazol (som hämmar CYP3A4-medierad metabolism) ökar den biologiska tillgängligheten av zopiklon med 70 %. Dosreduktion bör övervägas om zopiklon ges samtidigt med CYP3A4-hämmare.

Plasmanivåerna och följaktligen aktiviteten av zopiklon kan minska vid kombinationsbehandling med andra läkemedel som inducerar CYP3A4, såsom fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, rifampicin och produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*). En dosökning av zopiklon kan då behövas.

Rifampicin inducerar kraftigt metabolismen av zopiklon, sannolikt via CYP3A4. Zopiklons plasmakoncentration minskar med cirka 80 % och dess effekt vid psykomotoriska tester reduceras signifikant. En ökad dos av zopiklon kan behövas under dessa omständigheter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av zopiklon i gravida kvinnor. Data från djurstudier tyder inte på en ökad risk för fosterskada. Under sista trimestern eller vid förlossning finns risk för negativa farmakologiska effekter på fostret och/eller det nyfödda barnet såsom hypotoni, påverkan på andningsfunktion och hypotermi. Under graviditet bör därför zopiklon inte ges.

Om zopiklon förskrivs till kvinnor i fertil ålder bör dessa instrueras att kontakta läkare för att diskutera utsättning av läkemedlet inför en planerad graviditet eller vid misstanke om graviditet.

Spädbarn som är födda av mödrar som kontinuerligt tagit bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande läkemedel under senare delen av graviditeten kan ha utvecklat ett fysiskt beroende och kan riskera att utveckla abstinenssymptom under den postnatale perioden.

Amning

Zopiklon passerar över i bröstmjolk. Zopiklon rekommenderas ej till ammande mödrar trots att koncentrationen i bröstmjolk är låg.

Fertilitet

I flera djurstudier har infertilitet hos handjur påvisats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med zopiklon kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning eller precisionsbetonat arbete. Det finns en risk för att en del av effekten finns kvar dagen efter intag. Risken ökar vid samtidigt intag av alkohol. Vid otillräcklig sömn är risken ännu högre. Patienter rekommenderas därför att inte använda maskiner eller framföra fordon tills behandlingen är avslutad eller tills deras prestationsförmåga har fastställts opåverkad.

4.8 Biverkningar

Ca 10 % av behandlade patienter upplever någon form av biverkning. Den vanligaste biverkningen är en bitter smak, ofta övergående, som uppträder hos ca 4 % av patienterna. Därefter kommer dåsighet som är dosberoende.

Biverkningsfrekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynt a ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Angioödem och/eller anafylaktoida reaktioner, överkänslighet		

Organsystem	Vanliga (≥ 1/100 till < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar		Agitation, mardrömmar	Sömngång (se avsnitt 4.4), ångest, irritabilitet, aggressivitet, raseriutbrott, psykos, opassande beteende eventuellt associerat med amnesi, hallucinationer, konfusion, rastlöshet, koncentrationssvårigheter, anterograd amnesi, libidostörning		Känslomässig avtrubning, fysiskt läkemedelsberoende, psykiskt läkemedelsberoende (se avsnitt 4.4), vanföreställningar
Centrala och perifera nervsystemet	Dåsighet, dysgeusi (bitter/ metallisk smak)	Huvudvärk, yrsel		Kramper	Sänkt vakenhet, ataxi
Ögon					Synrubbingar (dubbelseende)
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Illamående	Kräkning, diarré, dyspepsi		
Hud och subkutan vävnad			Exantem, klåda, urtikaria, svettningar		
Muskuloskeletal systemet och bindväv					Muskelsvaghet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet			Ostadighet
Undersökningar			Mild till måttlig höjning av serumtransaminaser och/eller alkaliska fosfater		
Skador, förgiftningar och behandlings-kompl			Fallolyckor (det finns en risk för fallolyckor och följaktligen frakturer hos äldre)		

Utsättningssymptom har rapporterats vid avslutad behandling (se avsnitt 4.4). Utsättningssymptomen varierar och inkluderar sömnstörningar, extrem ångest, tremor, muskelsmärta, spänningstillstånd, rastlöshet, svettningar, agitation, konfusion, huvudvärk, palpitationer, takykardi, delirium, mardrömmar, hallucinationer och irritabilitet. I svåra fall har följande symptom inträffat: störd verklighetsuppfattning, depersonalisering, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud och fysisk beröring, takykardi, delirium, hallucinationer eller epileptiska anfall.

Dåsighet, känslomässig avtrubning, sänkt vakenhet, förvirring, trötthet, huvudvärk, yrsel, muskelsvaghet, ataxi eller dubbelseende uppträder framförallt vid behandlingens början och upphör vanligen vid upprepad behandling.

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

Toxicitet

Stora individuella variationer. 5 mg till en 1 ½-åring gav lindrig intoxication. Ca 30 mg till en 6-åring gav måttlig intoxication. 22,5–50 mg till vuxna samt 40 mg till åldring gav lindrig intoxication. > 50–< 100 mg till vuxna gav lindrig till måttlig intoxication. 100 mg till vuxna gav djup medvetslöshet. 187 mg samt alkohol till vuxna gav allvarlig intoxication.

Symtom

Överdosis yttrar sig vanligtvis i form av CNS-depression av varierande grad, från dåsighet till koma beroende på mängden av intaget läkemedel. I lindriga fall omfattar symtomen dåsighet, förvirring och letargi; vid allvarigare fall kan symtomen inkludera ataxi, hypotoni, hypotension, andningsdepression och koma. En överdosis bör inte vara livshotande såvida inte läkemedlet intagits i kombination med andra CNS-depressiva läkemedel, inklusive alkohol.

Andra riskfaktorer, såsom komorbiditet eller ett försvagat tillstånd hos patienten, kan bidra till symtomens svårighetsgrad och kan i mycket sällsynta fall leda till dödlig utgång.

Behandling

Behandlingen är symtomatisk och innebär övervakning och stödjande av vitala funktioner, såsom hjärtfunktion och andning. Ventrikelsköljning eller aktivt kol är endast verksamt kort efter intag av läkemedlet. Flumazenil kan häva CNS- och andningsdepression och är främst indicerat vid allvarlig förgiftning för att undvika intubation och respiratorvård. Observera att effektdurationen för flumazenil är kortare än för zopiklon.

Hemodialys är inte av värde då zopiklon har en stor distributionsvolym.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sömnmedel och lugnande medel, bensodiazepinbesläktade medel.
ATC-kod: N05CF01

Den verksamma substansen i Zopiklon Mylan är zopiklon som tillhör gruppen cyklopyrroloner vilka strukturellt skiljer sig från andra hypnotiska medel. De farmakologiska egenskaperna är: hypnotisk, sedativ, anxiolytisk, kramplösande och muskelavslappande. Zopiklon har hög affinitet till bindningsställen inom det makromolekylära GABA_A-receptorkomplexet, där det inducerar specifika konformationsförändringar och förstärker den normala neurotransmissionen av signalsubstansen GABA i det centrala nervsystemet. Zopiklon har en snabbt insättande effekt (inom ca 30 minuter), förkortar insomningstiden, förlänger sömndurationen och minskar antalet uppvaknanden under natten. Mängden REM-sömn och djupsömn (stadium III och IV) bibehålls vid rekommenderad dosering.

Toleransutveckling vad gäller hypnotisk effekt har ej påvisats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den biologiska tillgängligheten av zopiklon är 80 %. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 1,5–2 timmar och är ca 30 ng/ml och 60 ng/ml efter en dos om 3,75 mg respektive 7,5 mg. Absorptionen kan fördröjas om zopiklon intas liggande.

Distribution

Zopiklon distribueras snabbt från blodomloppet. Distributionsvolymen är 1,3 l/kg och proteinbindningsgraden är ca 45 % och inte mättnadsbar. Mindre än 1 % av dosen som intas av modern kan förväntas nå ett ammande spädbarn via bröstmjölken.

Metabolism

Ingen ackumulering sker efter upprepad dosering och individuella skillnader förefaller obetydliga. Zopiklon metaboliseras i hög grad i levern genom dekarboxylering. Metabolismen är ej fullständigt beskriven, ca 15 % omvandlas till inaktivt N-desmetyl-zopiklon och ca 11 % till N-oxid-zopiklon som är mindre aktivt än modersubstansen och utan klinisk betydelse. Halveringstiden är 7,4 timmar respektive 4,5 timmar.

Eliminering

Zopiklons låga njurclearance (i genomsnitt 8,4 ml/minut) i jämförelse med dess plasmaclearance (232 ml/minut) tyder på att zopiklon i huvudsak elimineras genom metabolism.

Halveringstiden är 5 timmar, men ökar till 7 timmar hos äldre personer. Ingen ackumulering av zopiklon i plasma hos äldre patienter efter upprepad dosering under kliniska prövningar har detekterats.

Plasmaclearance är reducerad med ca 40 % hos patienter med levercirros på grund av den långsammare metyleringsprocessen och därför bör dosen avpassas för dessa patienter. Hos patienter med njurinsufficiens har ingen ackumulering av zopiklon (som också passerar dialysmembran) eller dess metaboliter detekterats efter förlängd administrering.

Ungefär 80 % av allt zopiklon utsöndras i urinen, i huvudsak i form av okonjugerade metaboliter (N-oxid-och N-desmetylderivat). Ungefär 16 % utsöndras i faeces. Ca 5 % av given dos zopiklon utsöndras i oförändrad form i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för förskrivaren utöver vad som redan beaktats i andra avsnitt av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktos

Vattenfritt kalciumvätefosfat

Majsstärkelse

Povidon

Magnesiumstearat

Tablettdragering:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger med PVdC/aluminium blister om 10, 30 och 100 filmdragerade tabletter i blister och (100x1) filmdragerade tabletter i endosblister samt 100, 250 och 500 filmdragerade tabletter i plastburk av polypropylen med plastlock av polypropylen.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16338

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21.5.2001
Datum för den senaste förnyelsen: 28.1.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.11.2019