

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZOPITIN 7,5 mg, kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää tsopiklonia 7,5 mg.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.
Vaaleansininen, kapselinmuotoinen, kupera, jakourteellinen tabletti, jonka pituus on 10,0 mm ja leveys on 5,0 mm. Tabletti voidaan puolittaa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Unettomuuden lyhytaikainen hoito.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annos aikuisille on 3,75-7,5 mg otettuna välittömästi ennen nukkumaanmenoa. Vanhuksille, heikkokuntoisille potilaille sekä vaikeaa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville sekä hengitysvajauspotilaille aloitusannos on 3,75 mg. 7,5 mg:n kerta-annosta ei tulisi ylittää.
Valmistetta ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.

Tsopiklonihoidon tulee olla mahdollisimman lyhytaikainen, yleensä muutamasta päivästä kahteen viikkoon. Pisin suositeltu käyttöaika on 4 viikkoa, mihin aikaan sisältyy myös lääkehoidon asteittainen lopettaminen. Lääkehoidon pitkittymisen tai pysyväksi muodostumisen tarve on arvioitava huolellisesti.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Myasthenia gravis.
Vaikea uniapnea. Vaikea hengitysvajaus.
Vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityistä varovaisuutta on noudatettava annosteltaessa tsopiklonia vanhuksille tai potilaille, joilla on tai on ollut jokin psyykinen sairaus tai lääkeriippuvuus, maksan vajaatoiminta tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai akuutti hengitysvajaus, ks. kohta 4.2.

Koska tsopiklonin hypnoottinen vaikutus ilmautuu nopeasti (15-20 minuutissa), lääke tulisi ottaa välittömästi ennen nukkumaanmenoa.

Tsopikloni ei ole indisoitu unettomuuden primaarihoidoksi psykoosissa eikä vaikeassa depressiossa. Näissä tapauksissa kuten myös unettomuudessa taustalla oleva sairaus on hoidettava ensin.

Tsopiklonihoidossa on raportoitu psykiatrisia ja paradoksaalisia reaktioita, ks. kohta 4.8.

Toleranssi:

Bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkeaineiden teho saattaa hieman heiketä useiden viikkojen käyttöjakson aikana. Kuitenkaan neljän viikon hoitojakson aikana tsopiklonin ei ole todettu aiheuttavan toleranssia.

Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit:

Zopitinin ja opioidien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä, kuten bentsodiatsepiineja ja vastaavanlaisia lääkkeitä, kuten Zopitinia, voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä Zopitinia 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).

Lääkeriippuvuus:

Lääkeriippuvuuden mahdollisuutta ei voi etukäteen täysin sulkea pois. Riski saattaa lisääntyä suurilla annoksilla ja hoidon pitkittyessä. Aikaisempi alkoholi- tai lääkeriippuvuus on otettava huomioon riskiä arvioitaessa. Epäiltäessä lääkeriippuvuutta tsopiklonin käyttö suositellaan lopetettavaksi asteittain, jottei vieroitusoireita ilmaantuisi. Vieroitusoireina saattaa esiintyä päänsärkyä, lihaskipua, voimakasta ahdistuneisuutta, jännittyneisyyttä, levottomuutta, sekavuutta ja ärtyneisyyttä. Vakavissa tapauksissa saattaa esiintyä seuraavia oireita: derealisaatiota, depersonalisaatiota, kuulon herkistymistä, raajojen puutuneisuutta ja pistelyä, valoherkkyyttä, herkistymistä melulle ja kosketukselle, hallusinaatioita tai epileptisiä kohtauksia.

Kun hoitojakso on korkeintaan 4 viikkoa, on vieroitusoireiden esiintyminen hoitoa lopetettaessa epätodennäköistä. Potilaat voivat kuitenkin hyötyä hoidon lopettamisesta asteittain.

Rebound-uneettomuus:

Ohimenevä tilanne jossa ne oireet, jotka johtivat hoitoon bentsodiatsepiineilla tai niiden kaltaisilla aineilla, ilmaantuvat korostuneena hoidon lopettamisen jälkeen. Koska vieroitusoireiden ja rebound-uneettomuuden riski on suurempi pitkäkestoisen hoidon tai hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen, suositellaan hoidon lopettamista asteittain.

Amnesia:

Anterogradista amnesiaa voi esiintyä. Tämän ehkäisemiseksi tabletti tulee ottaa vain juuri ennen nukkumaanmenoa. Potilaan tulisi huolehtia, että 7-8 tunnin keskeytyksetön nukkuminen on mahdollista.

Muut psyykkiset ja paradoksaaliset reaktiot

Levottomuutta, agitaatiota, ärtyvyyttä, aggressiivisuutta, harhaluuloja, vihantunnetta, painajaisia, hallusinaatiota, epäasiallista käytöstä ja muita haitallisia käyttäytymiseen liittyviä vaikutuksia tiedetään esiintyneen käytettäessä sedatiivia/hypnoottista ainetta kuten tsopiklonia. Tsopiklonihoito pitää keskeyttää, mikäli edellä mainittuja oireita ilmenee. Nämä reaktiot ovat todennäköisempiä iäkkäillä (ks. kohta 4.8).

Unissakävely ja siihen liittyvä käytös

Unissakävely ja muu siihen liittyvä käyttäytyminen, kuten auton ajaminen unessa, ruoan valmistaminen ja syöminen tai puhelinsoitot, joihin liittyy tapahtuman muistamattomuus, on raportoitu potilailla, jotka ovat ottaneet tsopiklonia eivätkä ole olleet täysin hereillä. Alkoholin ja muiden keskushermostoon vaikuttavien rauhoittavien lääkkeiden käyttö, kuten myös tsopiklonin käyttö maksimiannoksen ylittävillä annoksilla näyttää lisäävän tällaista käyttäytymistä. Tsopiklonihoidon keskeyttämistä on harkittava potilailla, joilla on raportoitu tällaista käyttäytymistä.

Hoidon kesto:

Tsopiklonihoitojakso tulisi rajoittaa riippuvuuden ehkäisemiseksi neljään viikkoon, ks. kohta 4.2, mihin aikaan sisältyy myös lääkeshoidon asteittainen lopettaminen. Potilasta on hyvä informoida hoidon lyhytkestoisuudesta sekä mahdollisista vieroitusoireista.

Käyttö lapsille ja nuorille

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Alkoholi lisää tsopiklonin hypnoottista vaikutusta. Alkoholin ja tsopiklonin samanaikaista käyttöä tulee välttää.

Muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkeaineiden, kuten muiden unilääkkeiden, antipsykoottien, anksiolyyttien, antidepressanttien, epilepsialääkkeiden, väsyttävien antihistamiinien, tai narkoottisten analgeettien mukaan lukien opiaattien ja morfiinijohdosten (analgeeteissa, yskänlääkkeissä ja vieroitushoidoissa) samanaikainen käyttö lisää tsopiklonin keskushermostoa lamaavaa vaikutusta.

Mahan tyhjentymisnopeutta muuttavat lääkeaineet voivat vaikuttaa tsopiklonin imeytymiseen.

Tsopikloni metaboloituu maksan sytokromaalisen P450 entsyymijärjestelmän vaikutuksesta (pääasiassa CYP3A4 ja CYP2C8). Näitä entsyymejä inhiboivat lääkeaineet, kuten ketokonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, itrakonatsoli, ritonaviiri ja nefatsodoni, hidastavat tsopiklonin eliminaatiota ja saattavat voimistaa sen vaikutusta.

Erytromysiini nopeuttaa tsopiklonin imeytymistä ja voi aikaistaa hypnoottista vaikutusta.

Tsopiklonipitoisuudet saattavat laskea annettaessa samanaikaisesti CYP3A4 induktoreja, kuten rifampisiinia, karbamatsopiinia, fenobarbitaalia, fenytoinia ja mäkikuismaa. Tsopikloniannosta voidaan tällöin joutua nostamaan.

Opioidit

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

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Tsopiklonin käyttö pitäisi lopettaa, mikäli fertiili-ikäinen nainen suunnittelee tai epäilee raskautta.

Raskaus

Tsopikloni läpäisee istukan. Lääkkeen käyttöä raskauden aikana tulee välttää. Vaikka tsopiklonin ei eläinkokeissa ole todettu aiheuttavan sikiövaurioita, sen turvallisuudesta raskauden ja imetyksen aikana ei ole riittävästi kliinistä kokemusta.

Jos tsopiklonia käytetään kolmen viimeisen raskauskuukauden aikana tai synnytyksen yhteydessä, voi lääke aiheuttaa vastasyntyneelle hypotermiaa, hypotoniaa ja hengityslamaa.

Imetys

Tsopikloni ja sen metaboliitit erittyvät äidinmaitoon. Vastasyntyneellä tsopiklonin metabolia on hitaampaa ja sen keskushermostoa lamaava vaikutus saattaa olla haitallisempaa kuin aikuisilla käytettäessä. Tsopiklonia ei tule käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tsopikloni vaikuttaa sedaation takia haitallisesti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaan on syytä välttää moottoriajoneuvon kuljettamista ja muita erityistä tarkkaavaisuutta vaativia tehtäviä ainakin 8 tunnin ajan tsopiklonin ottamisesta kunnes hoidon yksilölliset vaikutukset ovat selvillä.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa tsopiklonin käyttöön liitetyt haittavaikutukset ovat useimmiten olleet lieviä ja harvoin johtaneet hoidon keskeytymiseen.

Raportoidut haittavaikutukset elinryhmittäin ja frekvensseittäin:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			yleistyneet allergiset reaktiot	angioödeema, anafylaktiset reaktiot	
Psyykkiset häiriöt		painajaiset, agitaatio	sekavuus, libidon häiriöt, ärtyvyys, aggressiivisuus, hallusinaatiot, rebound-unettomuus tai unettomuuden paheneminen, depression voimistuminen		levottomuus, harhaluulot, vihantunne, käyttäytymishäiriöt (joihin voi liittyä muistinmenetyks) ja unissakävely (ks. kohta 4.4), riippuvuus (ks. kohta 4.4), vieroitusoireyhtymä (ks. alla)
Hermosto	makuhäiriö (kitkerä tai metallinen maku suussa), uneliaisuus (residuaalinen, seuraavana aamuna)	päänsärky, huimaus	anterogradinen amnesia		ataksia
Silmät					kaksokuvat
Ruansulatuselimistö	suun kuivuminen	pahoinvointi, oksentelu, dyspepsia			
Maksa ja sappi				lievä tai kohtalainen seerumin transaminaasien tai alkalisien fosfataasin nousu	
Ihon- ja ihonalainen kudokset			ihottuma, kutina		
Luusto, lihakset ja sidekudos					lihasheikkous
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		väsytys			
Vammat ja			Kaatuminen		

myrkytykset			(lähinnä iäkkäillä)		
-------------	--	--	---------------------	--	--

Hoito täytyy lopettaa psyykkisten haittavaikutusten ilmentyessä, jotka ovat yleisiä vanhojen ihmisten keskuudessa.

Vieroitusoireyhtymää on raportoitu tsopiklonin käytön lopettamisen yhteydessä (ks. kohta 4.4). Vieroitusoireet vaihtelevat ja niihin saattaa kuulua rebound-unettomuus, lihaskipu, ahdistus, vapina, hikoilu, levottomuus, sekavuus, päänsärky, sydämentykytykset, sydämen tiheälyöntisyys, hourailu, painajaiset ja ärtyneisyys. Vaikeissa tapauksissa voi esiintyä seuraavia oireita: derealisaatio, depersonalisaatio, hyperakuusi, puutuminen, pistelyä raajoissa, yliherkkyys valolle, melulle tai kosketukselle, hallusinaatiot. Erittäin harvinaisissa tapauksissa voi esiintyä kouristuskohtauksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet ilmenevät eriasteisina keskushermoston lamaantumisoireina: uneliaisuus, tokkuraisuus, ataksia ja tajuttomuus yliannoksen suuruuden mukaan. Yliannos ei yleensä ole hengenvaarallinen, ellei siihen ole yhdistetty muita keskushermostoa lamaavia aineita (alkoholi mukaanlukien). Muut riskitekijät, kuten samanaikainen sairaus ja potilaan heikko kunto, voivat pahentaa oireita ja johtaa erittäin harvoin kuolemaan.

Yliannostuksen hoitona on mahdollisimman pikainen lääkehiilen anto. Mahahuuhtelusta tai lääkehiilen käytöstä on hyötyä vain heti yliannoksen ottamisen jälkeen. Potilaan hengitys-, sydän- ja verenkiertotoimintoihin tulee kiinnittää erityistä huomiota. Tsopiklonin vaikutuksia voidaan kumota flumatseniililla. Hemodialyysistä ei ole todettu olevan apua.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: bentsodiatsepiinin kaltaiset lääkeaineet

ATC-koodi: N05CF01

Tsopikloni on syklopyrroloniryhmään kuuluva unilääke. Se edistää inhibitorisen kloridi-ionikanavan aukeamista GABA-A-bentsodiatsepiinireseptorikompleksin stimulaation kautta. Tsopiklonilla on selvä hypnoottinen ja sedatiivinen vaikutus, mutta kliinisesti käytettävillä annoksilla sillä on bentsodiatsepiineista poiketen heikko anksiolyyttinen, antikonvulsivinen ja lihaksia relaksoiva vaikutus. Sen vaikutus alkaa 15-20 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta.

Tsopiklonin on todettu lyhentävän nukahtamisaikaa, vähentävän yöllisiä heräämisiä, lisäävän unen kestoa ja parantavan sekä unen että heräämisen laatua. Joidenkin tutkimusten mukaan tsopiklonilla on vain vähäinen vaikutus unen normaaliin fysiologiseen rakenteeseen. Terapeuttiset tsopikloniannokset eivät vaikuta hengitykseen, sydämen toimintaan tai verenkiertoon. Vaikutukset psykomotoriseen suoriutumiseen tai vireystilaan lääkkeen ottoa seuraavana aamuna ovat vähäiset.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Tsopikloni imeytyy nopeasti. Huippupitoisuudet, jotka ovat keskimäärin 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 aikuisella on 1,2-1,6 l/kg.

Imeytyksen aikana tsopiklonin pitoisuudet rintamaidossa ja plasmassa ovat samaa tasoa. Arvioitu imetettävän lapsen saama määrä on enintään 1 % äidille annettavasta vuorokausiannoksesta.

Metabolia

Tsopikloni metaboloituu maksassa kolmea pääasiallista tietä. Yksilöiden välinen vaihtelu on vähäistä. Tärkeimmät metaboliitit ovat aktiivinen N-oksidi johdos ja inaktiivinen N-desmetyylimetaboliitti. Niiden puoliintumisajat virtsamääritysten perusteella ovat 4,5 tuntia ja 7,4 tuntia. Eläimillä ei ole todettu entsyymi-induktiota suuriakaan annoksia käytettäessä. Kerran vuorokaudessa toistuvasti annettaessa ei tapahdu tsopiklonin eikä sen metaboliittien kumuloitumista.

Eliminaatio

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

Verrattuna plasmapuhdistumaan (232 ml/min) muuttumattoman tsopiklonin vähäinen munuaispuhdistuma (keskimäärin 8,4 ml/min) viittaa siihen, että tsopiklonin puhdistuma tapahtuu pääasiassa metabolian kautta. Tsopikloni ja sen metaboliitit eliminoituvat pääasiassa virtsateitse (n. 80 %), lähinnä vapaina metaboliitteina (N-oksidi- ja N-desmetyyli johdos). Vain noin 5 % tsopiklonista erittyy muuttumattomana virtsaan. Tsopiklonia erittyy myös sylkeen, mikä selittää haittavaikutuksena esiintyvän metallisen maun suussa.

Erytispotilasryhmät

Terveillä vanhuksilla ei eri tutkimuksissa ole todettu lääkeaineen kumuloitumista elimistöön.

Munuaisten vajaatoiminnassa ei ole todettu tsopiklonin eikä sen metaboliittien kumuloitumista pitkäaikaikäikäytössä.

Maksakirroosipotilailla tsopiklonin plasmapuhdistuma vähenee n. 40 % suhteessa desmetylaation vähenemiseen. Annostusta on pienennettävä maksan vajaatoiminnassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tsopiklonin akuutti toksisuus on vähäinen. Suun kautta annosteltuna tsopiklonin LD50 on noin 3 g/kg hiirellä ja 800 mg/kg rotalla. Subkroonisissa toksisuustutkimuksissa korkeat annokset aiheuttivat rotilla kasvun hidastumista ja painonlaskua. Sekä koirilla että rotilla on suurilla annoksilla todettu palautuvaa maksatoksisuutta, koirilla myös aneemisuutta. Naarasrotilla todettiin lisääntynyt riski rintarauhaskarsinoomaan, joka yhdistettiin nousseisiin 17-beta-estradioli -tasoihin.

Kilpirauhaskasvaimien lisääntynyt ilmaantuvuus yhdistettiin kohonneisiin TSH-tasoihin. Ihmisillä ei tsopiklonin ole todettu vaikuttavan kilpirauhasen toimintaan. Erittäin korkeiden tsopikloniannosten on todettu heikentävän urosrottien sperman laatua. Tsopikloni ei ole aiheuttanut rottakokeissa sikiövaurioita. Kaniineilla aine ei vaikuta fertiiliteettiin. Pitkäkestoisissa (7,5 mg 84 päivän ajan) kliinisissä tutkimuksissa tsopikloni ei vaikuttanut ejakulaatin tilavuteen, siittiöiden määrään, liikkuvuuteen tai morfologiaan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin:

Esigelatinoitu tärkkelys,
Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti,
Magnesiumstearaatti,
Mikrokiteinen selluloosa,
Vedetön kolloidinen piidioksidi.

Päällyste:

Makrogoli 4000,
Polyvinyylialkoholi,
Talkki,
Indigokarmiini (E 132),
Titaanidioksidi (E 171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi(-tyypit) ja pakkauskoko(-koot)

Zopitin 7,5 mg: 10, 20, 30 ja 100 tablettia PVC/PVdC/Al läpipainopakkauksessa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vitabalans Oy, Varastokatu 8, 13500 Hämeenlinna
Puh: 03 615600
Fax: 03 6183130

8. MYYNTILUVAN NUMERO

20087

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.10.2005/6.6.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.3.2020