

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMOVANE 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
IMOVANE 7,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 5 mg tai 7,5 mg tsopiklonia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

5 mg: Tabletti on pyöreä, Ø 7 mm, kaksoiskupera, valkoinen, kalvopäällysteinen.  
7,5 mg: Tabletti on soikea, 10 mm x 5 mm, valkoinen, kalvopäällysteinen, jakourteellinen.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Imovane on tarkoitettu aikuisten unettomuuden lyhytaikaiseen hoitoon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Pienintä tehokasta annosta on käytettävä. Annos on otettava yhdellä kertaa, eikä lääkevalmistetta saa ottaa uudestaan saman yön aikana.

Yleensä 5–7,5 mg ennen nukkumaanmenoa. Tavanomainen aikuisten annos on 7,5 mg.  
Lievästä, tilapäisestä unettomuudesta kärsivillä ja erityisesti iäkkäillä tai heikkokuntoisilla potilailla 3,75–5 mg on usein riittävä annos.

Hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt eikä se saa ylittää neljää viikkoa, johon sisältyy myös lääkityksen asteittainen lopettaminen. Joissakin tapauksissa hoidon keston pidentäminen saattaa olla tarpeen, tällöin hoidon enimmäiskesto ei saa pidentää ilman potilaan tilan uudelleen arviointia, koska väärinkäytön ja riippuvuuden riski kasvaa hoidon pitkittyessä (ks. kohta 4.4).

*Munuaisten ja maksan vajaatoiminta, krooninen hengitysvaje*  
Aloitusannokseksi suositellaan 3,75 mg (ks. kohta 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Imovane-valmistetta ei pidä käyttää alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, sillä sen tehoa ja turvallisuutta tämän potilasryhmän hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.4).

Imovane on tarkoitettu otettavaksi vain suun kautta.

### 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

- Hengityslama

Unilääkkeet voivat aiheuttaa hengityslamaa, joten varovaisuutta on noudatettava määrättäessä tsopiklonia potilaalle, jonka hengitystoiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.8).

- Psykomotoristen toimintojen heikentyminen

Muiden sedatiivien/unilääkkeiden tavoin tsopiklonilla on keskushermostoa lamaavia vaikutuksia.

Psykomotoristen toimintojen, kuten myös ajokyvyn, heikentymisen riski kasvaa, jos tsopiklonia otetaan alle 12 tuntia ennen hyvää vireystasoa vaativien toimien suorittamista, otetaan suositusannosta suurempi annos tai tsopiklonia otetaan samanaikaisesti muiden keskushermostoa lamaavien tai veren tsopiklonipitoisuutta lisäävien lääkkeiden tai alkoholin kanssa (ks. kohta 4.5). Potilasta on kehoitettava välttämään hyvää vireystasoa tai motorikkaa vaativien toimien suorittamista, kuten koneiden käyttöä ja moottoriajoneuvon kuljettamista, erityisesti 12 tunnin ajan tsopiklonin ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.9).

- Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Imovane-valmisteen ja opioidien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä, kuten bentsodiatsepiineja ja vastaavanlaisia lääkkeitä, kuten Imovane-valmistetta, voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi.

Jos potilaalle päätetään määrätä Imovane-valmistetta samanaikaisesti opioidien kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen (ks. myös yleiset annossuositukset kohdassa 4.2).

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

- Riippuvuus

Tsopiklonin käyttö saattaa johtaa väärinkäytön tai fyysisen ja psyykkisen riippuvuuden kehittymiseen. Riippuvuuden riski kasvaa annoksen suurentuessa ja hoidon pitkittyessä. Väärinkäytön ja riippuvuuden riski on myös suurempi potilailla, joilla on aiemmin ollut psyykkisiä häiriöitä tai alkoholin, päihteiden tai lääkkeiden väärinkäyttöä. Sellaisten potilaiden, joilla on tai on ollut alkoholin, päihteiden tai lääkkeiden väärinkäyttöä tai riippuvuutta niistä, tsopiklonin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta.

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

- Rebound-unettomuus

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

- Toleranssi

Toistuva käyttö aiheuttaa muiden unilääkkeiden tehon vähenemistä. Korkeintaan neljän viikon jaksoina Imovane-hoito ei kuitenkaan aiheuta huomattavaa toleranssin kehittymistä.

- Amnesia

Anterogradista amnesiaa voi ilmetä, etenkin silloin, kun uni katkeaa tai vuoteeseenmeno tabletin ottamisen jälkeen viivästyy.

Anterogradisen amnesian mahdollisuuden vähentämiseksi potilaiden on huolehdittava siitä, että

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

- Muut psyykkiset ja paradoksaaliset reaktiot

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

- Unissakävely ja siihen liittyvä käytös

Unissakävelyä ja muuta siihen liittyvää käyttäytymistä, kuten auton ajamista unessa, ruoan valmistamista ja syömistä tai puhelinsoittoja, joihin liittyy tapahtuman muistamattomuus, on raportoitu ilmenneen 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 ilmenneen tällaista käyttäytymistä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

- Itsemurha-alttius, itsemurha-yritys, itsemurhat ja masennus

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

Jotkut epidemiologiset tutkimukset viittaavat itsemurha-alttiuden, -yritysten ja itsemurhien lisääntymiseen sellaisten potilaiden keskuudessa, joilla on tai ei ole masennusta, ja joita on hoidettu bentsodiatsepiineilla tai muilla unilääkkeillä, kuten tsopiklonilla. Syy-yhteyttä ei ole vahvistettu.”

- Käyttö lapsille ja nuorille

Imovane-valmistetta ei pidä käyttää alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, sillä sen tehoa ja turvallisuutta tämän potilasryhmän hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

Valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteiskäyttöä ei suositella:

- Alkoholi

Alkoholin samanaikaista käyttöä ei suositella. Imovane-valmisteeseen sedatiivinen vaikutus voi korostua, kun sitä käytetään alkoholin kanssa. Tämä vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### Yhteisvaikutus otettava huomioon:

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

- CYP450-entsyymien inhibiittorit ja induktorit

Erytromysiinin vaikutusta tsopiklonin farmakokinetiikkaan on tutkittu 10 terveellä koehenkilöllä. Tsopiklonin AUC-arvo kasvoi 80 % erytromysiiniä samanaikaisesti käytettäessä, mikä osoittaa, että erytromysiini voi estää niiden lääkkeiden metaboliaa, jotka metaboloituvat CYP3A4-isoentsyymien kautta. Sen seurauksena tsopiklonin hypnoottinen vaikutus saattaa voimistua.

Koska tsopikloni metaboloituu sytokromi P450 (CYP) 3A4-isoentsyymien kautta (ks. kohta 5.2), tsopiklonipitoisuudet plasmassa saattavat suurentua annettaessa samanaikaisesti CYP3A4:n inhibiittoreita, kuten erytromysiiniä, klaritromysiiniä, ketokonatsolia, itrakonatsolia ja ritonaviiria. Annettaessa tsopiklonia samanaikaisesti CYP3A4:n inhibiittorin kanssa tsopiklonin annosta saatetaan joutua pienentämään. Kääntäen, tsopiklonipitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä annettaessa samanaikaisesti CYP3A4:n induktoreita, kuten rifampisiiniä, karbamatsipiinia, fenobarbitaalia, fenytoiinia ja mäkikuismaa. Tsopikloniannosta saatetaan joutua suurentamaan annettaessa sitä samanaikaisesti CYP3A4:n induktorien kanssa (ks. kohta 4.4).

- Opioidit

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

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**

### Raskaus

Tsopiklonin käyttöä raskauden aikana ei suositella.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia.

Tsopikloni läpäisee istukan.

Kohorttitutkimuksista kerätystä suuresta datamäärästä raskaana olevista naisista (yli 1000 raskautta) ei ole saatu todisteita siitä, että altistuminen bentsodiatsepiineille tai bentsodiatsepiinien kaltaisille aineille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana aiheuttaisi epämuodostumien ilmaantumista. Tietyistä tapaus-verrokkitutkimuksista raportoitiin kuitenkin huuli-suulakihalkion esiintyvyyden lisääntymistä käytettäessä bentsodiatsepiineja raskauden aikana.

Tapauksia sikiön liikkeiden vähenemisestä ja sydämensykkeen vaihteluista on kuvattu, kun bentsodiatsepiineja tai niiden kaltaisia aineita on käytetty toisen ja/tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten aineiden kuten tsopiklonin käyttö raskauden loppuvaiheessa tai synnytyksen aikana on yhdistetty vastasyntyneelle aiheutuneisiin vaikutuksiin, kuten hypotermiaan, hypotoniaan, ruokintavaikeuksiin ja hengityslamaan, jotka johtuvat lääkevalmisteen farmakologisista vaikutuksista. Vaikeita tapauksia vastasyntyneen hengityslamasta on raportoitu. Jos äiti on säännöllisesti käyttänyt sedatiivisia/hypnoottisia aineita raskauden loppuvaiheessa, voi lapselle syntymän jälkeen ilmaantua lisäksi fyysisestä riippuvuudesta johtuvia vieroitusoireita. Vastasyntyneen asianmukaista seurantaa postnataalikauden aikana suositellaan.

Jos Imovane-valmistetta määrätään hedelmällisessä iässä olevalle naiselle, häntä on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin lääkkeen käytön lopettamiseksi, jos hän aikoo tulla raskaaksi tai epäilee olevansa raskaana.

#### Imetys

Vaikka tsopiklonipitoisuus äidinmaidossa on hyvin pieni, tsopiklonia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Farmakologisten ominaisuuksiensa ja keskushermostovaikutuksiensa vuoksi Imovane voi vaikuttaa haitallisesti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Reaktiokyky saattaa olla heikentynyt erityisesti silloin, jos ei ole nukkunut normaalia tuntimäärää.

Psykomotoristen toimintojen, kuten myös ajokyvyn, heikentymisen riski kasvaa, jos

- tsopiklonia otetaan alle 12 tuntia ennen hyvää vireystasoa vaativien toimien suorittamista
- otetaan suositusannosta suurempi annos
- tsopiklonia otetaan samanaikaisesti muiden keskushermostoa lamaavien tai veren tsopiklonipitoisuutta lisäävien lääkkeiden tai alkoholin kanssa (ks. kohta 4.5).

Potilasta on kehoitettava välttämään hyvää vireystasoa tai motoriikkaa vaativien toimien suorittamista, kuten koneiden käyttöä ja moottoriajoneuvon kuljettamista, erityisesti 12 tunnin ajan tsopiklonin ottamisen jälkeen.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavia yleisyysluokkia 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 (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
Immuunijärjestelmä				Angioedeema, anafylaktiset reaktiot	
Psyykkiset häiriöt		Painajaiset, agitaatio	Sekavuus, libidon häiriöt, ärtyvyys, aggressiivisuus, hallusinaatiot		Levottomuus, harhaluulot, vihantunne, käyttäytymishäiriöt (joihin voi liittyä muistimene-

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
					tys) ja unissakävely (ks. kohta 4.4), riippuvuus (ks. kohta 4.4), vieroitusoireyhtymä (ks. alla)
Hermosto	Makuhäiriö (kitkerä maku suussa), uneliaisuus (residuaalinen)	Heitehuimaus, päänsärky	Anterogradinen muistinmenetyt		Ataksia, parestesia, kognitiiviset häiriöt kuten muistin heikentyminen, huomiokyvyn heikentyminen, puhehäiriöt
Silmät					Kaksoiskuvat
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus (ks. kohta 4.4)		Hengityslama (ks. kohta 4.4)
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuus	Pahoinvointi			Dyspepsia
Maksa ja sappi				Seerumin transaminaasien ja/tai veren alkalisen fosfataasin lisääntyminen (lievä tai kohtalainen)	
Iho ja ihonalainen kudokset			Ihottuma, kutina		
Luusto, lihakset ja sidekudos					Lihashyökkös
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsytys			
Vammat ja myrkytykset			Kaatuminen (lähinnä iäkkäillä)		

**Vieroitusoireyhtymää** on raportoitu ilmenneen Imovane-valmisteen 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 ilmetä seuraavia oireita: derealisaatio, depersonalisaatio, hyperakuusi, puutuminen ja pistely raajoissa, yliherkkyys valolle, melulle tai kosketukselle, hallusinaatiot. Erittäin harvinaisissa tapauksissa voi ilmetä kouristuskohtauksia.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet:

Yliannostuksen oireet ilmenevät yleensä eriasteisina keskushermoston lamaantumisoireina vaihdellen uneliaisuudesta syvään tajuttomuuteen yliannoksen suuruuden mukaan. Lievissä tapauksissa oireisiin kuuluvat uneliaisuus, sekavuus ja horrostila; vaikeammissa tapauksissa oireisiin saattaa kuulua ataksiaa, hypotoniaa, hypotensiota, methemoglobinemiaa, hengityslamaa ja tajuttomuutta. 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:

Oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa asianmukaisessa kliinisessä ympäristössä suositellaan, jolloin erityisesti hengitys- ja kardiovaskulaaritoimintoja on seurattava tarkoin. Mahahuuhtelusta tai lääkehiljen käytöstä on hyötyä vain heti yliannoksen ottamisen jälkeen. Hemodialyysi ei auta, koska tsopiklonin jakautumistilavuus on suuri. Flumatseniili voi olla hyödyllinen antidootti.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Bentsodiatsepiinin kaltaiset lääkeaineet, 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<sub>A</sub>-makromolekyylikompleksiin kuuluvien keskushermostoreseptoreiden spesifiseen stimulaatioon.

Tsopiklonin on todettu lyhentävän nukahtamisaikaa, vähentävän yöllisiä heräämisiä, lisäävän unen kestoa 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 I-vaihetta ja lisää II-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 annoksen pienentämisen tai annon lopettamisen jälkeen useilla potilailla; 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 seurauksena.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### 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 äidinmaidossa ja plasmassa. Arvioitu imetettävän lapsen saama määrä on enintään 1,0 % äidille annettavasta vuorokausiannoksesta.

### Metabolia

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

Yksilöiden väliset vaihtelut näyttävät vähäisiltä.

Ihmisillä tsopikloni metaboloituu pääosin kahdeksi päämetaboliitiksi, N-oksidsitopikloniksi (farmakologisesti aktiivinen eläimillä) ja N-desmetyylitopikloniksi (ei farmakologista vaikutusta eläimillä). *In vitro* -tutkimus osoitti, että sytokromi-P450 (CYP3A4) on pääasiallinen isoentsyymi, joka osallistuu tsopiklonin metaboloitumiseen molemmiksi metaboliiteiksi, ja että CYP2C8 osallistuu myös N-desmetyylitopiklonin muodostumiseen. Niiden oletettavat puoliintumisaajat 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 (k.a. 8,4 ml/min) viittaa siihen, että tsopiklonin puhdistuma tapahtuu pääasiassa metabolian kautta. Tsopiklonia eliminoituu virtsateitse (n. 80 %) lähinnä vapaina metaboliitteina (N-oksidi- ja N-desmetyyli johdos) ja ulosteen mukana (n. 16 %).

### Erityispopulaatioryhmät

*Iäkkäillä* ei eri tutkimuksissa ole todettu lääkeaineen kumuloitumista plasmaan toistuvaa annostusta käytettäessä lukuun ottamatta maksa-aineenvaihdunnan vähäistä heikkenemistä ja eliminaation puoliintumisaajan 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 jakautumistilavuuden vuoksi (ks. kohta 4.9).

*Kirroosipotilailla* tsopiklonin plasmapuhdistuma vähenee n. 40 % suhteessa demetylaation vähenemiseen. Siksi annostusta on muutettava näille potilaille.

## 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**

Ydin:

Laktoosimonohydraatti  
Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti  
Maissitärkkelys  
Natriumtärkkelysglykolaatti  
Magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (väriaine E171)  
Makrogoli 6000 (vain 7,5 mg).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot**

5 mg: 10 ja 30 tablettia (läpipainopakkaukset PVC/alumiini).  
7,5 mg: 10, 30 ja 100 tablettia (läpipainopakkaukset PVC/alumiini).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sanofi Oy  
Revontulenkuj a 1  
02100 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

5 mg: 11416  
7,5 mg: 9514

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

5 mg: 28.3.1994

7,5 mg: 22.7.1987

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10.11.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.3.2019