

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zopinox 7,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää tsopiklonia 7,5 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: sakkaroosi 0,45 mg/kalvopäällysteinen tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai melkein valkoinen, päällystetty, kapselin muotoinen (5 x 10 mm), jakourteellinen tabletti, jossa koodi ZCF.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

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

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

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

##### *Pediatriset potilaat*

Tsopiklonia ei pidä käyttää alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, sillä sen tehoa ja turvallisuutta tämän potilasryhmän hoidossa ei ole varmistettu.

Hoidon kesto, ks. kohta 4.4.

##### Antotapa

Valmiste 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

Unilääkkeen annon pitää olla mahdollisimman lyhytaikaista ja tämä on kerrottava alun perin myös potilaalle. Pääsääntöisesti lääkitys saisi kestää enintään neljä viikkoa, johon sisältyy myös lääkityksen asteittainen lopettaminen. Unettomuuden syy on selvitettävä, jos mahdollista, ja taustalla olevat tekijät hoitaa ennen kuin unilääkettä käytetään.

Tsopikloni ei ole ensisijainen lääke psykooseihin liittyvissä unihäiriöissä.

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 motoriikkaa vaativien toimien suorittamista, kuten koneiden käyttöä ja moottoriajoneuvon kuljettamista, erityisesti 12 tunnin ajan tsopiklonin ottamisen jälkeen.

##### Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

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

Jos potilaalle päätetään määrätä Zopinox-valmistetta 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).

##### 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 kanssa.

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

##### Rebound-unettomuus

Ohimenevä oireyhtymä, jonka yhteydessä sedatiiveilla/unilääkkeillä hoitoon johtaneet oireet palaavat voimakkaampina, saattaa ilmetä unilääkehoidon päättyessä. Koska riski tämänkaltaiseen ilmiöön on suurempi äkillisen tsopikloni-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 tsopikloni-hoito ei kuitenkaan aiheuta huomattavaa toleranssin kehittymistä.

### Amnesia

Anterogradista amnesiaa voi ilmetä, etenkin silloin, kun uni katkeaa tai vuoteeseen meno 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 puhelinsittoja, joihin liittyy tapahtuman muistamattomuus, on raportoitu ilmenneen potilailla, jotka ovat ottaneet tsopiklonia eivätkä ole olleet täysin hereillä. Alkoholien 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.

### Itsemurha-alttius ja masennus

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

Useat epidemiologiset tutkimukset osoittavat itsemurhatapausten ja -yritysten lisääntymistä sellaisten potilaiden keskuudessa, joilla on tai ei ole masennusta, joita on hoidettu bentsodiatsepiineilla ja muilla unilääkkeillä, mukaan lukien tsopikloni. Syy-yhteyttä ei ole vahvistettu.

### *Pediatriset potilaat*

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

Zopinox sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

### Yhteiskäyttöä ei suositella:

Alkoholien samanaikaista käyttöä ei suositella. Tsopiklonin 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.

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), tsopiklonin pitoisuudet plasmassa saattavat kohota annettaessa samanaikaisesti CYP3A4-inhibiittoreita, kuten erytromysiiniä, klaritromysiiniä, ketokonatsolia, itrakonatsolia ja ritonaviiria. Annettaessa tsopiklonia samanaikaisesti CYP3A4-inhibiittorin kanssa tsopiklonin annosta saatetaan joutua pienentämään. Kääntäen, tsopiklonin pitoisuudet plasmassa saattavat laskea annettaessa samanaikaisesti CYP3A4-induktoreja, kuten rifampisiinia, karbamatsepiinia, fenobarbitaalia, fenytoiinia ja mäkikuismaa. Tsopiklonin annosta saatetaan joutua suurentamaan annettaessa sitä samanaikaisesti CYP3A4-induktorien kanssa (ks. kohta 4.4).

#### Opioidit:

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, kuten Zopinox-valmisteen, 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.

Mahan tyhjentymisnopeutta muuttavat lääkeaineet voivat vaikuttaa tsopiklonin, kuten muidenkin suun kautta otettavien lääkkeiden imeytymiseen ja vaikutuksen alkamiseen.

## **4.6 Raskaus ja imetys**

Tsopiklonin turvallisuudesta raskauden ja imetyksen aikana on riittämättömästi tietoa.

### Raskaus

Reproduktiotutkimuksia on tehty kolmella eläinlajilla, eikä niissä ole todettu merkkejä tsopiklonin haitallisesta vaikutuksesta sikiöön. Koska reproduktiotutkimukset eläimillä eivät aina ennusta vastetta ihmisellä, tsopiklonin käyttöä raskauden aikana ei suositella.

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

Jos tsopiklonia käytetään kolmen viimeisen raskauskuukauden aikana tai synnytyksen yhteydessä, se voi farmakologisen vaikutuksensa vuoksi aiheuttaa vastasyntyneelle esim. hypotermiaa, hypotoniaa ja hengityslamaa. Pitkäaikainen käyttö raskauden loppuvaiheessa voi aiheuttaa vastasyntyneelle fyysistä riippuvuutta ja altistaa hänet vieroitusoireille.

Hoidon tulisi olla mahdollisimman lyhyt, eikä se saa ylittää 4 viikkoa, mukaan lukien hoidon asteittainen lopettaminen. Jos äiti on säännöllisesti käyttänyt sedatiivisia/hypnoottisia aineita raskauden loppuvaiheessa, voi lapselle syntymän jälkeen ilmaantua fyysisestä riippuvuudesta johtuvia vieroitusoireita.

### Imetys

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakologisten ominaisuuksiensa ja keskushermostovaikutuksiensa vuoksi tsopikloni 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 motorikkaa 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)

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Immuuni-järjestelmä				Angioedeema, anafylaktiset reaktiot	
Psyykkiset häiriöt		Painajaiset, agitaatio	Sekavuus, libidon häiriöt, ärtyvyys, aggressiivisuus, hallusinaatiot		Levottomuus, harhaluulot, vihantunne, käyttäytymishäiriöt (joihin voi liittyä muistinmenetys) ja unissakävely (ks. kohta 4.4), riippuvuus (ks. kohta 4.4), vieroitusoireyhtymä (ks. alla)
Hermosto	Makuhäiriö (kitkerä maku suussa), uneliaisuus (residuaalinen)	Heitehuimaus, päänsärky	Anterogradinen muistinmenetys		Ataksia, parestesia, kognitiiviset häiriöt kuten muistin heikentyminen, huomiokyvyn heikentyminen, puhehäiriöt
Silmät					Kaksoiskuvat
Hengityselimet,			Hengenahdistus		Hengityslama

rintakehä ja välikarsina			(ks. kohta 4.4)		(ks. kohta 4.4)
Ruoansulatus-elimistö	Suun kuivuus	Pahoinvointi			Dyspepsia
Maksa ja sappi				Seerumin transaminaasien ja/tai veren alkalisen fosfataasin lisääntyminen (lievä tai kohtalainen)	
Iho ja ihonalainen kudος			Ihottuma, kutina		
Luusto, lihakset ja sidekudos					Lihasheikkous
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys			
Vammat ja myrkytykset			Kaatuminen (lähinnä iäkkäillä)		

**Vieroitusoireyhtymää** on raportoitu ilmenneen 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, aistiharhat 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 esiintyä kouristuskohtauksia.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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; vaikeammassa 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 lääkehiilen 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 heräämisii, 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 rintamaidossa ja plasmassa. Arvioitu imetettävän lapsen saama 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 (CYP3A4) on pääasiallinen isoentsyymi, 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 (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 %).

#### Eriyispotilasryhmät

*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 pitkäaikaikäikäytössä. Tsopikloni poistuu hemodialyysissä. Hemodialyysi on kuitenkin hyödytön yliannostuksen hoidossa tsopiklonin suuren jakaantumistilavuuden 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**

#### Tablettiydin

Mannitoli  
Maissitärkkelys  
Povidoni  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi  
Sakkarosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Polysorbaatti 80  
Glyseroli 85 %  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C alkuperäisessä pakkauksessa, koska valmiste on herkkä valolle ja kosteudelle.

#### **6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot**

PVC/PVDC/alumiiniläpipäinopakkaus, 10 tabl.

HDPE-muovitolkki, 30 ja 100 tabl.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Oyj  
Orionintie 1  
02200 Espoo

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

13303

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.7.1998  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.3.2008

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.6.2018