

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 haittaava tai erityisen rasittava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annos aikuisille on 3,75-7,5 mg otettuna välittömästi ennen nukkumaanmenoa. Vanhuksille, heikkokuntoisille potilaille sekä 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 ilmaantuu 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.

Tole ranssi:

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 lopettaessa epätodennäköistä. Potilaat voivat kuitenkin hyötyä hoidon lopettamisesta asteittain.

Rebound-unettomuus:

Ohimenevä tilanne jossa ne oireet, jotka johtivat hoitoon bentsodiatsepiineilla tai niiden kaltaisilla aineilla, ilmaantuvat korostuneena hoidon lopettamisen jälkeen. Koska vieroitusoireiden ja rebound-unettomuuden riski on suurempi pitkäkestoisien 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 morfiinjohdosten (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, fenytoiinia 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 kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

4.6 Fertiliteetti, 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 muistinmenetykset) 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					kaksoiskuvat
Ruuansulatuselimistö	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					lihasteikkous
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		väsytys			

Vammat ja myrkytykset			Kaatuminen (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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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.

Imetyksen 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 puoliintumisaikat 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.

Erityispopulasryhmät

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 rintarauhaskarsinomaan, 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 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

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

10, 20, 30, 90 ja 100 tablettia PVC/PVdC/Aläpipainopakkauksessa.
Kaikkia pakkauskojoja 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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

20087

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.10.2005/6.6.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.10.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ZOPITIN 7,5 mg, filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 7,5 mg zopiklon.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Filmdragerad tablett.
Ljusblå, kapselformad, konvex, filmdragerad tablett med brytskåra. Längd 10,0 mm och bredd 5,0 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Kortvarig behandling av sömnlöshet.

Zopiklon, bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande substanser är endast indicerade när sömnlösheten är svårartad, handikappande eller utsätter individen för extremt obehag.

4.2 Doser och administreringsätt

Dosen för vuxna är 3,75-7,5 mg strax före sänggående. Behandlingen av äldre eller försvagade patienter bör inledas med en dos på 3,75 mg. Behandling av patienter med lever- eller njurinsufficiens eller andningsinsufficiens ska inledas med en dos på 3,75 mg. En enkeldos får inte överskrida 7,5 mg. Zopiklon ska inte användas av barn och ungdomar under 18 år.

Behandling med zopiklon bör vara så kortvarig som möjligt. Behandlingstiden varierar vanligtvis från några dagar upp till 2 veckor, med ett maximum på 4 veckor inklusive nedtrappningsfasen. Behovet av förlängd eller permanent läkemedelsbehandling ska noggrant utvärderas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Myasthenia gravis.

Svår sömnapné. Allvarlig andningssvikt.

Svår leversvikt.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet bör iaktas vid behandling av äldre eller patienter som har eller har haft en psykisk sjukdom eller drogberoende, samt vid behandling av patienter med nedsatt leverfunktion, svår nedsatt njurfunktion eller akut andningsinsufficiens (se avsnitt 4.2).

Eftersom den hypnotiska effekten av zopiklon uppträder snabbt (inom 15 till 20 minuter), bör läkemedlet tas omedelbart före sänggåendet.

Zopiklon är inte indicerat för primär behandling av sömnlöshet vid psykos eller svåra former av depression. I dessa fall, liksom vid sömnlöshet, måste den underliggande sjukdomen behandlas först. Psykiatriska och paradoxala reaktioner har rapporterats i samband med användning av zopiklon (se avsnitt 4.8).

Tolerans:

Den effekten av zopiklon och liknande substanser kan minska efter upprepad användning under flera veckor. För zopiklon har dock ingen uttalad tolerans uppträtt under en behandlingstid på upp till 4 veckor.

Risker vid samtidig användning av opioider:

Samtidig användning av Zopitin och opioider kan orsaka sedation, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker kan sedativa medel, såsom bensodiazepiner och motsvarande läkemedel, såsom Zopitin, endast ordineras samtidigt för patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är lämpliga. Om Zopitin ordineras samtidigt med opioider, ska lägsta effektiva dos ordineras och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se även avsnitt 4.2 för allmänna dosrekommendationer).

Patienten ska uppföljas för tecken och symtom på andningsdepression och sedation. Det rekommenderas starkt att instruera patienten och patientens anhöriga att observera dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Beroende:

Användning av zopiklon kan leda till utveckling av fysiskt och psykiskt beroende. Risken för beroende ökar vid högre doser och förlängd behandling. Tidigare alkohol- eller drogberoende bör beaktas i riskbedömningen. Vid misstanke om beroende rekommenderas gradvis nedtrappning av dosen för att förhindra abstinenssymtom. Abstinenssymtom kan inkludera huvudvärk, muskelsmärter, extrem ångest, spänning, rastlöshet, förvirring och irritabilitet. I svåra fall kan derealisation, depersonalisation, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteter, överkänslighet mot ljus, ljud och beröring, hallucinationer eller epileptiska anfall förekomma.

Det är osannolikt att abstinenssymtom uppstår efter avslutad behandling när behandlingstiden inte överskrider fyra veckor. Patienter kan utnyttja om användning avslutas genom gradvis minskning av dosen.

Rebound-sömnlöshet:

Då behandlingen med sömnmedel avslutas kan ett förbigående syndrom förekomma, där de symptom som ledde till behandlingen med bensodiazepiner eller motsvarande läkemedel återkommer i svårare form än innan behandlingen.

Eftersom risken för utsättningsymtom eller reboundsymtom är större efter ett abrupt avbrytande av behandlingen, särskilt vid långvarig behandling, rekommenderas det att dosen minskas gradvis (se avsnitt 4.8).

Amnesi:

Anterograd amnesi kan förekomma. För att minska risken för anterograd amnesi ska patienten ta tablett strax före sänggående. Patienten bör också säkerställa att det är möjligt att få en hel natts sömn (7–8 timmar).

Andra psykiska och paradoxala reaktioner:

Rastlöshet, agitation, irritation, aggressivitet, vanföreställningar, hatkänsla, mardrömmar, hallucinationer, osakligt beteende och andra skadliga effekter på beteendet har förekommit vid användning sedativa/hypnotiska medel, såsom zopiklon. Zopiklonbehandlingen ska avbrytas om ovannämnda symtom förekommer. Dessa reaktioner är mer sannolika hos äldre personer (se avsnitt 4.8).

Somnambulism och liknande beteenden:

Sömngång och beteenden associerade med det, såsom att köra bil i sömnen, laga mat och äta eller telefonsamtal utan att minnas det efteråt, har rapporterats för patienter som tagit zopiklon och inte varit helt 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 zopiklonbehandlingen ska övervägas för patienter som rapporterar ett sådant beteende.

Behandlingstid:

Behandlingstiden av zopiklon bör begränsas till fyra veckor inklusive nedtrappningsfasen för att förhindra beroende (se avsnitt 4.2). Det är viktigt att informera patienten om att behandlingen kommer att bli kortvarig och att abstinenssymtom är möjliga.

Användning för barn och ungdomar

Zopiklon ska inte användas hos barn och unga under 18 år eftersom dess effekt och säkerhet inte har fastställts i denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den hypnotiska effekten av zopiklon förstärkas när det används tillsammans med alkohol. Samtidig användning av alkohol och zopiklon rekommenderas inte.

Samtidig användning av andra läkemedel som påverkar centrala nervsystemet, såsom andra sömnmedel, antipsykotiska, anxiolytika, antidepressiva läkemedel, antiepileptika, sederande antihistaminer eller narkotiska analgetika inklusive opioider och morfinderivat (starka smärtstillande medel, läkemedel för substitutionsbehandling och vissa hostmediciner) öka den CNS-depressiva effekten av zopiklon.

Läkemedel som påverkar magtömningshastigheten kan påverka absorptionen av zopiklon. Zopiklon metaboliseras i levern via cytochrom P450-enzymsystemet (främst via CYP3A4 och CYP2C8). Samtidig administrering av CYP3A4- eller CYP2C8-inhibitorer, såsom ketokonazol, erytromycin, klaritromycin, itraconazol, ritonavir och nefatsodon, reducerar elimineringen av zopiklon och effekten av zopiklon kan förstärkas.

Erytromycin försnabbar absorptionen av zopiklon och den hypnotiska effekten av zopiklon kan komma snabbare.

Läkemedel som inducerar CYP3A4, som rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin och produkter som innehåller johannesört, kan minska plasmanivåerna av zopiklon. En dosökning av zopiklon kan då behövas.

Opioider

På grund av den additiva, dämpande effekten på centrala nervsystemet, ökar samtidig användning av sedativa medel, såsom bensodiazepiner och motsvarande läkemedel, såsom Zopitin, med opioider, risken för sedation, andningsdepression, koma och död. Doseringen och behandlingstiden för samtidig behandling ska begränsas (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Behandling med zopiklon ska avslutas om kvinna i fertil ålder planerar att bli gravid eller om hon misstänker att hon är gravida.

Graviditet

Zopiklon passerar placentan. Användning av zopiklon under graviditet bör undvikas.

Djurexperimentella data talar ej för ökad risk för fosterskada men det finns inte tillräckligt med data rörande zopiklon för att bedöma dess säkerhet under graviditet och amning hos människa.

Om zopiklon används under graviditetens tre sista månader eller under förlossningen kan man, på grund av läkemedlets farmakologiska verkan, förvänta sig effekter på det nyfödda barnet, såsom hypotermi, muskelhypotoni och andningsdepression.

Amning

Zopiklon och dess metaboliter passerar över i bröstmjölk. Metabolismen av zopiklon är långsammare hos nyfödda och dess dämpande effekt på centrala nervsystemet kan vara mer skadlig än hos vuxna. Zopiklon ska inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av sedation kan zopiklon ha en skadlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienten ska undvika att framföra fordon och andra aktiviteter som kräver god vakenhet under 8 timmar efter att ha tagit zopiklon tills de individuella effekterna av behandlingen är kända.

4.8 Biverkningar

I kliniska studier har biverkningar i samband med användning av zopiklon vanligtvis varit milda och sällan resulterat i att behandlingen avbröts.

Biverkningar är listade efter klassificering och frekvens. Följande frekvensklassificering har använts:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			generaliserade allergiska reaktioner	angioödem, anafylaktiska reaktioner	
Psykiska störningar		mardrömmar, agitation	förvirring, störningar i libido, irritation, aggressivitet, hallucinationer, rebound sömnlöshet eller försämring av sömnlöshet, förvärring av depression		rastlöshet, vanföreställningar, hatkänsla, beteendestörningar (som kan förknippas med amnesi) och sömngång (se avsnitt 4.4), beroende (se avsnitt 4.4) utsättningsyndrom (se nedan)
Centrala och perifera nervsystemet	dysgeusi (bitter eller metallisk smak i munnen), sömnhet (residual)	huvudvärk, yrsel	anterograd amnesi		ataxi
Ögon					dubbelseende
Magtarmkanalen	muntorrhet	illamående, kräkningar, dyspepsi			
Lever och gallvägar				höjning av serumtransaminaser eller alkaliska fosfataser (mild till måttlig)	
Hud och subkutan vävnad			utslag, klåda		
Muskuloskeletala					muskelsvaghet

systemet och bindväv					
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället		trötthet			
Skador och förgiftningar			fall (främst hos äldre)		

Behandlingen måste avbrytas om psykiska biverkningar, som är vanliga hos äldre, uppstår.

Abstinenssyndrom har rapporterats vid avslutad användning av zopiklon (se avsnitt 4.4). Abstinenssymtomen är varierande och kan inkludera rebound-sömnlöshet, muskelsmärta, ångest, tremor, svettning, rastlöshet, förvirring, huvudvärk, hjärklappningar, takykardi, delirium, mardrömmar och irritation. I svåra fall kan följande symtom förekomma: derealisation, depersonalisation, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteter, överkänslighet mot ljus, oljud och beröring, hallucinationer. I mycket sällsynta fall kan krampanfall förekomma.

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 via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtomen på överdosering förekommer vanligtvis som förlamningssymtom av olika grad i centrala nervsystemet: sömnhet, dåsigheit, ataxi och letargi beroende på hur stor överdoseringen är. Överdoser är vanligtvis inte livsfarlig, om man inte samtidigt använt andra medel som dämpar centrala nervsystemet, såsom alkohol. Andra riskfaktorer, såsom samtidig sjukdom och patientens svaga kondition, kan förvärra symtomen och mycket sällan leda till död.

Medicinskt kol ska ges omedelbart, om det är lämpligt. Magsköljning eller användning av medicinskt kol är nyttigt endast omedelbart efter överdosering. Särskilt andnings- och kardiovaskulära funktioner ska övervakas noga. Flumazenil kan vara en nyttig antidot. Hemodialys hjälper inte.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Bensodiazepinbesläktade medel

ATC-kod: N05CF01

Zopiklon är ett sömnmedel som tillhör cyklopyrrolongruppen. Zopiklons effekter har samband med dess agonistiska verkan på GABA_A-receptorkomplexet som modulerar öppnandet av kloridjonkanalen. Zopiklon har en tydlig hypnotisk och lugnande effekt, men till skillnad från bensodiazepiner har den en svag anxiolytisk, antikonvulsiv och muskelavslappande effekt vid kliniskt relevanta doser. Dess effekt börjar 15–20 minuter efter intag av läkemedlet.

Zopiklon har påvisats förkorta insomningstiden, minska nattliga uppvaknanden, öka sömnens varaktighet och förbättra kvaliteten av både sömnen och uppvaknandet. Enligt vissa studier har zopiklon endast en mindre effekt på sömnens normala fysiologiska struktur. Terapeutiska doser av zopiklon påverkar inte andning, hjärtfunktion eller cirkulation. Risken för försvagandet av

psykomotoriska funktioner eller minskad vakenhet är små på morgonen efter intag.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Zopiklon absorberas snabbt. De maximala koncentrationerna, som är ca 30 ng/ml efter en dos på 3,75 mg och 60 ng/ml efter en dos på 7,5 mg, uppnås efter 1,5–2 timmar. Det finns ingen skillnad i absorptionen mellan könen. Födointag har ingen betydande effekt på absorptionen av zopiklon.

Distribution

Läkemedlet distribueras snabbt i blodcirkulationen. Bindningen till plasmaproteiner är liten (cirka 45 %) och omättad. Interaktioner som beror på proteinbindning är mycket osannolika.

Distributionsvolymen hos vuxna är 1,2-1,6 l/kg.

Under amning är koncentrationen av zopiklon samma i bröstmjölk och plasma. Den mängd som ett barn som ammas får är uppskattningsvis högst 1 % av den dagliga dosen som modern får.

Metabolism

Zopiklon metaboliseras i levern via tre huvudsakliga vägar. Individuella variationer verkar vara små. De viktigaste metaboliterna är aktivt N-oxidderivatet och inaktivt N-desmetylm metaboliten. De antagna halveringstiderna för dessa enligt urinbestämningar är 4,5 timmar och 7,4 timmar. Hos djur har man inte ens vid stora doser upptäckt någon enzyminduktion. Vid upprepad administrering en gång dagligen sker ingen kumulering av zopiklon eller dess metaboliter.

Eliminering

Vid rekommenderade doser är halveringstiden för eliminering av oförändrat zopiklon cirka 5 timmar. Jämfört med plasmaclearance (232 ml/min) tyder den ringa njurclearancen av oförändrat zopiklon (i genomsnitt 8,4 ml/min) på att zopiklonclearance främst sker via metabolism. Zopiklon och dess metaboliter elimineras huvudsakligen via urinen (c. 80 %) främst som fria metaboliter (N-oxid- och N-desmetylderivat). Cirka 5 % av den administrerade dosen av zopiklon utsöndras oförändrad i urinen. Zopiklon utsöndras också i saliv, vilket kan orsaka metallisk smak i munnen som biverkning.

Speciella patientgrupper

I flera olika studier på frisk äldre patienter observerades ej någon ackumulering av läkemedlet i kroppen.

Vid nedsatt njurfunktion har ej någon ackumulering av zopiklon eller dess metaboliter påvisats efter långvarig administrering.

Hos patienter med levercirrhos gör den långsamma demetyleringsprocessen att plasmaclearance av zopiklon fördröjs med ca 40 %. Därför ska dosen justeras för dessa patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta toxiciteten för zopiklon är låg. LD50 av oralt administrerat zopiklon är ca 3 g/kg hos möss och 800 mg/kg hos råttor. Höga doser av zopiklon orsakade tillväxthämning och viktminskning hos råttor i subkroniska toxicitetsstudier. I toxicitetsstudier med upprepad dosering utförda på råttor och hund framkallades hepatotoxiska effekter. I några studier påvisades anemi hos hund. En ökad frekvens av bröstcancer hos råtthonor har tillskrivits förhöjda serumnivåer av 17-beta-estradiol. En ökad frekvens av tyreoidtumörer i råttor förknippades med förhöjda serumnivåer av TSH. I människa har zopiklon ingen effekt på tyreoidhormoner. Studier på hanråttor har visat att mycket höga doser av zopiklon försämrar spermiekvalitet hos råttor. Studier på råttor har inte visat fosterskadande effekter. Zopiklon har inte visat sig ha någon negativ inverkan på fertiliteten vid studier på kanin. Zopiklon har inte visat sig ha någon negativ inverkan på spermiernas volym, koncentration, motilitet eller morfologi i långvariga kliniska provningar (7,5 mg i 84 dagar).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan:

Pregelatiniserad stärkelse,
Kalciumvätefosfatdihydrat,
Magnesiumstearat,
Mikrokristallin cellulosa,
Vattenfri kiseldioxid, kolloidal.

Filmdrageringen:

Makrogol 4000,
Polyvinylalkohol,
Talk,
Indigokarmin (E 132),
Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10, 20, 30, 90 och 100 tabletter (blisterförpackning PVC/PVdC/Al).
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vitabalans Oy, Varastokatu 8, 13500 Tavastehus

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20087

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

24.10.2005/6.6.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

5.10.2023