

## 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:

5 mg tabletti:

Yksi tabletti sisältää 21 mg laktoosimonohydraattia.

7,5 mg tabletti:

Yksi tabletti sisältää 32 mg laktoosimonohydraattia

Yksi tabletti sisältää 60 mg vehnätärkkelystä

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).

#### *Pediatriiset 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
- Unissakävely ja siihen liittyvä käytös tsopiklonihoidon yhteydessä, katso kohta 4.

### **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 motoriikkaa 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, epänormaalia käytöstä, delirium 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. Nämä oireet voi ilmetä heti hoidon alussa tai myöhemmässä vaiheessa. Tsopiklonihoito on keskeytettävä, jos edellä mainittuja oireita ilmenee. Alkoholin ja muiden keskushermostoon vaikuttavien rauhoittavien lääkkeiden käyttö, kuten myös tsopiklonin käyttö maksimiannoksen ylittävillä annoksilla, näyttää lisäävän tällaista käyttäytymistä.

- 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 laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### Imovane sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”

#### Imovane sisältää gluteenia (vain 7,5 mg)

Tämä lääkevalmiste sisältää vain hyvin vähäisiä määriä gluteenia (vehnätärkkelyksestä). On hyvin epätodennäköistä, että tämän valmisteen käytöstä aiheutuisi haittaa keliakiaa sairastaville potilaille. Potilaiden, joilla on vehnäallergia ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Yksi tabletti sisältää enintään 6 mikrogrammaa gluteenia.

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

#### Yhteiskäyttöä ei suositella:

- Alkoholi

Alkoholin samanaikaista käyttöä ei suositella. Imovane-valmisteen 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, karbamatsepiinia, 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-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.

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 seuranta postnataalikauden aikana suositellaan.

Jos Imovane-valmistetta määrätään hedelmällisessä iässä olevalle naiselle, häntä on kehotettava 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 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
Immuunijärjestelmä				Angioedeema, anafylaktiset reaktiot	
Psyykkiset häiriöt		Painajaiset, agitaatio	Sekavuus, libidon häiriöt, ärtyvyys, aggressiivisuus, hallusinaatiot		Levottomuus, delirium, 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, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus (ks. kohta 4.4)		Hengityslama (ks. kohta 4.4)
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuus	Pahoinvointi			Dyspepsia

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tunteaton</b>
Maksa ja sappi				Seerumin transaminaasien ja/tai veren alkalisen fosfataasin lisääntyminen (lievä tai kohtalainen)	
Iho ja ihonalainen kudokset			Ihottuma, kutina		
Luusto, lihakset ja sidekudos					Lihashäikköisyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys			
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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 eriaikaisina 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 kardiiovaskulaaritoimintoja 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 lääkkeet, ATC-koodi: N05CF01

Tsopikloni on syklopyrroloniryhmään kuuluva unilääke. Se on farmakologisilta ominaisuuksiltaan hypnootti, sedatiivi, anksiolyytti, antikonvulsantti ja lihasrelaksantti. Nämä vaikutukset liittyvät kloridionikanavien 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-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-okside- ja N-demetyyli johdos) ja ulosteen mukana (n. 16 %).

#### Erytispotilasryhmät

*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 pitkäaikaiskäytössä. Tsopikloni poistuu hemodialysissä. 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 (vain 5 mg)

Vehnätärkkelys (vain 7,5 mg)

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**

5 mg: Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

7,5 mg Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

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

7,5 mg: 10, 14, 28, 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  
Revontulenkkuja 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**

8.11.2022

## **PRODUKTRESUMÉ**

### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

IMOVANE 5 mg filmdragerad tablett  
IMOVANE 7,5 mg filmdragerad tablett

### **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

1 tablett innehåller 5 mg eller 7,5 mg zopiklon.

### Hjälpämnen med känd effekt:

5 mg tablett:

1 tablett innehåller 21 mg laktosmonohydrat

7,5 mg tablett:

1 tablett innehåller 32 mg laktosmonohydrat

1 tablett innehåller 60 mg vetestärkelse.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELSFORM**

Filmdragerad tablett.

5 mg: Tabletten är rund, Ø 7 mm, bikonvex, vit, filmdragerad.

7,5 mg: Tabletten är oval, 10 mm x 5 mm, vit, filmdragerad med brytskåra.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Imovane är avsett för kortvarig behandling av sömnlöshet hos vuxna.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Lägsta effektiva dos ska användas. Dosen ska tas på en gång, och läkemedlet får inte tas på nytt under samma natt.

Vanligtvis 5–7,5 mg före sänggående. Den vanliga dosen för vuxna är 7,5 mg.

För personer som lider av tillfällig sömnlöshet och särskilt för äldre eller försvagade patienter är 3,75–5 mg ofta en tillräcklig dos.

Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt och får inte överskrida fyra veckor som inkluderar även den gradvisa nedtrappningen av läkemedlet. I vissa fall kan det vara nödvändigt att förlänga behandlingstiden. Då får den maximala behandlingstiden inte förlängas utan en omvärdering av patientens tillstånd, eftersom risken för missbruk och beroende ökar vid förlängd behandling (se avsnitt 4.4).

*Nedsatt njur- och leverfunktion, kronisk andningssvikt*

Rekommenderad initial dos 3,75 mg (se avsnitt 5.2).

*Pediatrisk population*

Imovane ska inte användas för barn och ungdomar under 18 år, eftersom dess effekt och säkerhet inte har fastställts vid behandling av denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

Imovane är enbart avsett för oral användning.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

- Myastheia gravis
- Andningssvikt
- Svår sömnapné
- svårt nedsatt leverfunktion
- Sömngång och annat liknande beteende i samband med användning av zopiklon, se avsnitt 4.4

#### 4.4 Varningar och försiktighet

- Andningsdepression

Sömnmedel kan orsaka andningsdepression, och därför ska försiktighet iaktas när zopiklon ordineras för en patient med nedsatt andningsfunktion (se avsnitt 4.8).

- Nedsatt psykomotorisk funktion

Liksom andra sedativa medel/sömnmedel har zopiklon en dämpande effekt på centrala nervsystemet.

Risken för nedsatt psykomotorisk funktion, inklusive förmåga att framföra fordon, ökar om zopiklon tas mindre än 12 timmar före en aktivitet som kräver vakenhet, en större dos än rekommenderad dos tas eller om zopiklon tas samtidigt med andra CNS-dämpande läkemedel eller med alkohol (se avsnitt 4.5). Patienten ska uppmanas att undvika aktiviteter som kräver vakenhet eller motorik, såsom användning av maskiner och framförande av motorfordon, särskilt 12 timmar efter intag av zopiklon (se avsnitt 4.9).

- Risker vid samtidig användning av opioider

Samtidig användning av Imovane och opioider kan orsaka sedation, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker kan sedativa medel, såsom bensodiazepiner och motsvarande läkemedel, såsom Imovane, endast ordineras samtidigt för patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är lämpliga.

Om Imovane 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 missbruk eller fysiskt och psykiskt beroende.

Risken för beroende ökar vid högre doser och förlängd behandling. Risken för missbruk och beroende är också större hos patienter som tidigare haft psykiska störningar eller missbrukat alkohol, droger eller läkemedel. Särskild försiktighet ska iaktas vid användning av zopiklon för patienter som missbrukar eller missbrukat eller är eller har varit beroende av alkohol, droger eller läkemedel.

Efter utveckling av fysiskt beroende orsakar plötsligt avslutad behandling abstinenssymtom, såsom huvudvärk, muskelvärk, kraftig ångest, spänning, rastlöshet, förvirring och irritation. I svåra fall kan derealisation, depersonalisation, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteter, överkänslighet mot ljus, ljud och beröring, hallucinationer eller epileptiska anfall förekomma.

- Rebound-sömlöshet

Övergående syndrom, vid vilket symtom som lett till behandling av sedativa medel/sömnmedel återkommer som kraftigare, kan förekomma efter avslutad behandling med sömnmedel. Eftersom risken för detta är större efter plötsligt avslutad behandling med Imovane, särskilt vid långvarig behandling, rekommenderas gradvis nedtrappning av dosen och rådgivning för patienten (se även avsnitt 4.8).

- Tolerans

Upprepad användning orsakar minskad effekt av andra sömnläkemedel. I högst fyra veckors perioder orsakar Imovane dock inte signifikant utveckling av tolerans.

- Amnesi

Anterograd amnesi kan förekomma särskilt när sömnen avbryts eller sänggåendet försenas efter intag av tablett.

För att minska risken för anterograd amnesi ska patienten se till att

- ta tablett strax före sänggåendet
- det är möjligt att få en hel natts sömn.

- Andra psykiska och paradoxala reaktioner

Rastlöshet, agitation, irritation, aggressivitet, vanföreställningar, hatkänsla, mardrömmar, hallucinationer, onormalt beteende, delirium 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).

- Sömngång och annat liknande beteende

Sömngång och annat liknande beteende, såsom bilkörning, matlagning, ätande och telefonsamtal i sömnen, som personen inte kommer ihåg efteråt, har rapporterats hos patienter som har tagit zopiklon och inte har varit helt vakna. Dessa symptom kan förekomma genast i början av behandlingen eller i ett senare skede. Zopiklonbehandlingen ska avbrytas om ovannämnda symtom förekommer. Användning av alkohol och andra lugnande läkemedel som påverkar centrala nervsystemet, såsom zopiklon, vid doser som överskrider den maximala dosen, verkar öka ett sådant beteende.

- Självmordsbenägenhet, självmordsförsök, självmord och depression

Såsom andra sömnmedel lämpar sig inte Imovane för behandling av depression och kan till och med dölja symtom på depression.

Vissa epidemiologiska studier tyder på att självmordsbenägenhet, -försök och självmordsfall har ökat hos sådana patienter som har eller inte har depression och som har behandlats med bensodiazepiner eller andra sömnmedel, såsom zopiklon. Orsakssambandet har inte fastställts.

- Användning för barn och ungdomar

Imovane ska inte användas för barn och ungdomar under 18 år, eftersom dess effekt och säkerhet inte har fastställts vid behandling av denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

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

#### Imovane innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

#### Imovane innehåller gluten (endast 7,5 mg)

Detta läkemedel innehåller små mängder gluten (från vetestärkelse). Det är mycket osannolikt att det ger problem vid glutenintolerans (celiaki). Patienter med veteallergi ska inte använda detta läkemedel.

En tablett innehåller högst 6 mikrogram gluten.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

##### Samtidig användning rekommenderas inte:

- Alkohol

Samtidig användning av alkohol rekommenderas inte. Den sedativa effekten av Imovane kan framhävas när det används tillsammans med alkohol. Detta påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

##### Interaktionen ska beaktas:

- Samtidig användning av andra läkemedel som dämpar centrala nervsystemet

Det är möjligt att den dämpande effekten på centrala nervsystemet framhävs vid samtidig användning av neuroleptika, andra sömnmedel, anxiolytika/sedativa medel, antidepressiva medel, euforiserande analgetika, antiepileptika, anestetika och tröttande antihistaminer.

Samtidig användning av euforiserande smärtstillande medel kan också öka eufori och psykiskt beroende.

- CYP450-hämmare och -inducerare

Effekten av erytromycin på zopiklons farmakokinetik har studerats hos 10 friska försökspersoner. Zopiklons AUC-värde ökade med 80 % vid samtidig användning av erytromycin, vilket påvisar att erytromycin kan hämma metabolismen av läkemedel som metaboliseras via CYP3A4-isoenzym. Detta kan leda till att zopiklons hypnotiska effekt ökar.

Eftersom zopiklon metaboliseras via cytokrom P450 (CYP) 3A4-isoenzym (se avsnitt 5.2), kan zopiklonkoncentrationen i plasma öka vid samtidig administrering av CYP3A4-hämmare, såsom erytromycin, klaritromycin, ketokonazol, itrakonazol och ritonavir. Vid samtidig administrering av zopiklon och CYP3A4-hämmare kan zopiklondosen behöva minskas. Omvänt kan zopiklonkoncentrationen i plasma minska vid samtidig administrering av CYP3A4-inducerare, såsom rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin och johannesört. Zopiklondosen kan behöva ökas vid samtidig administrering av CYP3A4-inducerare (se avsnitt 4.4).

- Opioider

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

Rifampicin kan minska den hypnotiska effekten av zopiklon genom att snabba upp dess metabolism.

Läkemedel som påverkar matsmältningskanalens motilitet kan påverka hur zopiklon och andra orala läkemedel absorberas och när deras effekt börjar.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Användning av zopiklon rekommenderas inte under graviditet.

Djurstudier har inte visat några direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter.

Zopiklon passerar placentan.

En stor mängd data om gravida kvinnor (över 1 000 graviditeter) samlade från kohortstudier har inte visat att exponering för bensodiazepiner eller liknande medel under graviditetens första trimester skulle orsaka missbildningar. I vissa fall-referensstudier rapporterades dock ökade fall av läpp-gomspalt vid användning av bensodiazepiner under graviditet.

Fall av minskade fosterrörelser och variationer i hjärtrytm har rapporterats när bensodiazepiner eller liknande medel har använts under den andra och/eller tredje trimestern.

Användning av bensodiazepiner eller liknande medel, såsom zopiklon, i slutskedet av graviditeten eller under förlossningen har förknippats med effekter på den nyfödda, såsom hypotermi, hypotoni, matningssvårigheter och andningsdepression, som beror på läkemedlets farmakologiska effekter. Svåra fall av andningsdepression hos nyfödda har rapporterats. Om modern regelbundet har använt sedativa/hypnotiska medel i slutskedet av graviditeten, kan abstinenssymtom som beror på fysiskt beroende förekomma hos barnet efter födseln. Lämplig övervakning av den nyfödda rekommenderas under den postnatale perioden.

Om Imovane ordinerats för en kvinna i fertil ålder, ska kvinnan uppmanas att kontakta läkaren för att avsluta användningen av läkemedlet om kvinnan planerar att skaffa barn eller misstänker att hon är gravid.

#### Amning

Även om zopiklonkoncentrationen i bröstmjölk är mycket liten, ska zopiklon inte användas under amning.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

På grund av sina farmakologiska egenskaper och effekter på centrala nervsystemet kan Imovane ha en skadlig inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Reaktionsförmågan kan vara nedsatt särskilt om man inte har sovit lika många timmar som vanligt.

Risken för nedsatt psykomotorisk funktion, inklusive förmåga att framföra fordon, ökar om

- zopiklon tas mindre än 12 timmar före en aktivitet som kräver vakenhet
- man tar en större dos än den rekommenderade dosen
- zopiklon tas samtidigt med andra läkemedel som dämpar centrala nervsystemet eller ökar zopiklonkoncentrationen i blodet eller med alkohol (se avsnitt 4.5).

Patienten ska uppmanas att undvika aktiviteter som kräver vakenhet eller motorik, såsom användning av maskiner och framförande av motorfordon, särskilt 12 timmar efter intag av zopiklon.

### **4.8 Biverkningar**

Följande frekvensklasser har använts i tillämpliga delar:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); 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				Angioödem, anafylaktiska reaktioner	
Psykiska störningar		Mardrömmar, agitation	Förvirring, störningar i libido, irritation,		Rastlöshet, delirium, vanföreställning

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			aggressivitet, hallucinationer		ar, hatkänsla, beteendestörningar (som kan förknippas med amnesi) och sömngång (se avsnitt 4.4), beroende (se avsnitt 4.4), abstinenssyndrom (se nedan)
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi (bitter smak i munnen), sömnighet (residual)	Yrsel, huvudvärk	Anterograd amnesi		Ataxi, parestesi, kognitiva störningar såsom nedsatt minne, nedsatt observationsförmåga, talstörningar
Ögon					Dubbelseende
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Andnöd (se avsnitt 4.4)		Andningsdepression (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Illamående			Dyspepsi
Lever och gallvägar				Förhöjt transaminas i serum och/eller alkaliskt fosfat i blodet (milt eller måttligt)	
Hud och subkutan vävnad			Hudutslag, klåda		
Muskuloskeletala systemet och bindväv					Muskelsvaghet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			Fall (närmast hos äldre)		

**Abstinenssyndrom** har rapporterats vid avslutad användning av Imovane (se avsnitt 4.4). Abstinenssymtomen är varierande och kan inkludera rebound-sömnlöshet, muskelsmärta, ångest, tremor, svettning, rastlöshet, förvirring, huvudvärk, hjärtklappningar, takykardi, delirium, mardrömmar och irritation. I svåra fall kan följande symtom förekomma: derealisation, depersonalisation, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteter, överkänslighet mot ljus, ljud 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 till:

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, Biverkningsregistret, PB 55, 00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom:

Symtomen på överdosering förekommer vanligtvis som förlamningssymtom av olika grad i centrala nervsystemet. Dessa varierar från sömnhet till djup medvetslöshet beroende på hur stor överdoseringen varit. Vid lindriga fall inkluderar symtomen sömnhet, förvirring och letargi; vid svåra fall kan symtomen inkludera ataxi, hypotoni, hypotension, methemoglobinemi, andningsdepression och medvetslöshet. 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.

### Behandling:

Symtomatisk behandling som stödjer vitalfunktionerna i lämplig klinisk omgivning rekommenderas. Särskilt andnings- och kardiovaskulära funktioner ska övervakas noga. Magsköljning eller användning av medicinskt kol är nyttigt endast omedelbart efter överdosering. Hemodialys hjälper inte eftersom zopiklons distributionsvolym är stor. Flumazenil kan vara en nyttig antidot.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Bensodiazepinbesläktade medel, ATC-kod: N05CF01

Zopiklon är ett sömnmedel som tillhör cyklopyrrolongruppen. Till sina farmakologiska egenskaper är zopiklon ett hypnotikum, sedativ, anxiolytikum, antikonvulsant och muskelrelaxant. Dessa effekter förknippas med en specifik stimulering av CNS-receptorer som tillhör GABA<sub>A</sub>-makromolekylkomplexet som reglerar öppningen av kloridjonkanaler.

Zopiklon har påvisats förkorta insomningstiden, minska nattliga uppvaknanden, öka sömnens varaktighet och förbättra kvaliteten av både sömnen och uppvaknandet. Dess effekt börjar snabbt 15–20 minuter efter intag av läkemedlet.

Vid studerade och rekommenderade doser bildar zopiklons effekter en viss EEG-profil som avviker från bensodiazepinernas EEG-profil. Hos patienter som lider av sömnlöshet minskar zopiklon sömnens I-fas och ökar II-fasen genom att bevara eller förlänga faserna av djup sömn (III och IV) och REM-sömn.

I en objektiv studie som kartlade abstinenssymtom genom polysomnografi upptäcktes ingen signifikant rebound-sömlöshet vid en dos om 7,5 mg, när behandlingen pågick i högst 28 dagar. Rebound-sömlöshet har beskrivits efter minskning av dosen eller avslutad administrering hos flera patienter; hos dessa patienter har dosen vanligtvis varit 15 mg eller mer, hos en liten del dock enbart 7,5 mg. Andra studier har också visat att ingen signifikant tolerans utvecklades mot zopiklons hypnotiska effekt under en 17 veckor lång behandlingsperiod.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Zopiklon absorberas snabbt. De maximala koncentrationerna, som är 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 är 91,8–104,6 liter.

Under amning är den kinetiska profilen av zopiklon samma i bröstmjolk och plasma. Den mängd som ett barn som ammas får är uppskattningsvis högst 1,0 % av den dagliga dosen som modern får.

### Metabolism

Vid upprepad administrering en gång dagligen sker ingen kumulering av zopiklon eller dess metaboliter. Individuella variationer verkar vara små.

Hos människor metaboliseras zopiklon främst till två huvudmetaboliter: N-oxidzopiklon (farmakologiskt aktiv hos djur) och N-desmetylzopiklon (ingen farmakologisk effekt hos djur). En *in vitro* -studie visade att cytokrom-P450 (CYP3A4) är det främsta isoenzymet som deltar i metabolismen av zopiklon till båda metaboliterna och att CYP2C8 även deltar i bildningen av N-desmetylzopiklon. 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.

### 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 elimineras via urinen (c. 80 %) främst som fria metaboliter (N-oxid- och N-demetylderivat) och via avföringen (c. 16 %).

### Speciella populationer:

*Hos äldre* har ingen kumulering av läkemedlet i plasma vid upprepad dosering konstaterats i olika studier, förutom en lindrigt nedsatt levermetabolism och förlängd halveringstid för eliminering till c. 7 timmar.

*Vid nedsatt njurfunktion* har ingen kumulering av zopiklon eller dess metaboliter konstaterats vid långtidsanvändning. Zopiklon elimineras vid hemodialys. Hemodialys är dock till ingen nytta vid behandling av överdosering på grund av den stora distributionsvolymen av zopiklon (se avsnitt 4.9).

*Hos cirrospatienter* minskar plasmaclearance med c. 40 % i relation till minskning av demetylering. Därför ska dosen justeras för dessa patienter.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga andra prekliniska uppgifter som är väsentliga för läkaren, förutom de uppgifter som anges annars i produktresumén.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Kärna:

Laktosmonohydrat

Kalciumvätefosfatdihydrat

Majsstärkelse (endast 5 mg)

Vetestärkelse (endast 7,5 mg)

Natriumstärkelseglykolat

Magnesiumstearat.

Filmdragering:

Hypromellos

Titandioxid (färgämne E171)

Makrogol 6000 (endast 7,5 mg).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

5 mg: Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

7,5 mg: Inga särskilda anvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

5 mg: 10 och 30 tabletter (blisterförpackningar PVC/aluminium).

7,5 mg: 10, 14, 28, 30 och 100 tabletter (blisterförpackningar PVC/aluminium).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sanofi Oy

Norrskensgränd 1

02100 Esbo

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5 mg: 11416

7,5 mg: 9514

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

5 mg: 1994-03-28

7,5 mg: 1987-07-22

Datum för den senaste förnyelsen:

2009-11-10

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

8.11.2022