

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zopiclone Grindeks 3,75 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Zopiclone Grindeks 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Zopiclone Grindeks 7,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3,75 mg, 5 mg tai 7,5 mg tsopiklonia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää sisäkorvapunaa A (E124) 0,0017 mg uuskokkiinia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Zopiclone Grindeks 3,75 mg tabletit ovat valkoisia pyöreä, kaksoiskuperia, merkitsemättömiä kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 5 mm.

Zopiclone Grindeks 5 mg tabletit ovat sinisiä pyöreä, kaksoiskuperia, merkitsemättömiä kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 6 mm.

Zopiclone Grindeks 7,5 mg tabletit ovat valkoisia pyöreä, toiselta puolelta kuperia ja toiselta puolelta jakourteellisia, merkitsemättömiä kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 7 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tsopikloni on tarkoitettu aikuisten unettomuuden lyhytaikaiseen hoitoon.

Bentsodiatsepiinien ja bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkeaineiden käyttö on aiheellista vain, kun hoidettava häiriö on vaikea, toimintakykyä haittaava tai aiheuttaa potilaalle voimakasta ahdistusta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt. Annoksena on käytettävä pienintä tehokasta annosta.

Tavanomainen aloitusannos on 5 mg kerta-annoksena ennen nukkumaanmenoa. Annosta ei saa ottaa uudestaan saman yön aikana. Potilaille, jotka eivät reagoi tähän annokseen, annos voidaan suurentaa 7,5 mg:aan.

Annos ei saa ylittää 7,5 mg:aa vuorokautta kohden.

Hoidon kesto

Hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt (muutamasta päivästä 2 viikkoon), eikä hoito mukaan lukien sen asteittainen lopettaminen saa ylittää 4 viikkoa. Hoidon jatkaminen tätä pidempään saattaa olla tarpeen joissakin tapauksissa. Potilaan tila on tällöin ensin arvioitava uudelleen, sillä riippuvuuden ja väärinkäytön riski kasvaa annoksen suurentuessa ja hoidon pidentyessä (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Tavanomainen aloitusannos iäkkäille potilaille on 3,75 mg. Annos voidaan myöhemmin tarvittaessa suurentaa 5 mg:aan ja sen jälkeen tarvittaessa enintään 7,5 mg:aan.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikka tsopiklonin tai sen metaboliittien ei ole havaittu kumuloituvan munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, tällaisten potilaiden hoito on suositeltavaa aloittaa 3,75 mg:n annoksella.

Maksan vajaatoiminta tai krooninen hengitysvajaus

Hoito on aloitettava 3,75 mg:n annoksella. Annos voidaan myöhemmin tarvittaessa suurentaa 5 mg:aan ja sen jälkeen tarvittaessa enintään 7,5 mg:aan.

Pediatriset potilaat

Zopiclone Grindeks -valmistetta ei saa antaa alle 18 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille. Tsopiklonin turvallisuutta ja tehoa tässä ikäryhmässä ei ole varmistettu.

Antotapa

- Suun kautta.
- Tabletti on otettava illalla ennen nukkumaanmenoa.
- Tabletit on otettava pystyasennossa, koska makuuasennossa ottaminen saattaa viivästyttää imeytymistä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Uniapneaoireyhtymä
- Myasthenia gravis
- Vaikea hengitysvajaus
- Aiemmin ilmennyt kompleksinen unikäyttäytyminen tsopiklonin käytön jälkeen (ks. kohta 4.4)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Unettomuuden syy on tutkittava huolellisesti ennen tsopiklonihoidon aloittamista.

Zopiclone Grindeks -valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on esiintynyt alkoholin väärinkäyttöä, huumeiden käyttöä tai lääkkeiden päihdekäyttöä. Samanaikaista alkoholin nauttimista on vältettävä.

Riippuvuus

Hoito sedatiivisilla ja hypnoottisilla lääkeaineilla, kuten tsopiklonilla, saattaa johtaa fyysiseen tai psyykkiseen riippuvuuteen näistä lääkeaineista tai niiden väärinkäyttöön.

Riippuvuuden ja väärinkäytön riski kasvaa annoksen suurentuessa ja hoidon pidentyessä. Lisäksi riippuvuuden ja väärinkäytön riski on suurempi, jos potilaalla on esiintynyt alkoholin väärinkäyttöä, huumeiden käyttöä tai lääkkeiden päihdekäyttöä, tai jos tsopiklonia otetaan yhdessä alkoholin tai muiden psykotrooppisten aineiden kanssa.

Fyysisessä riippuvuudessa hoidon äkillinen lopettaminen saattaa aiheuttaa vieroitusoireita, kuten unettomuutta, päänsärkyä, lihaskipua, vaikeaa ahdistusta, jännittyneisyyttä, kiihtyneisyyttä, sekavuutta ja ärtyneisyyttä. Vaikeissa tapauksissa saattaa esiintyä depersonalisaatiota, derealisaatiota, hyperakusaa, raajojen puutumista ja kihelmöintiä, yliherkkyttä valolle, melulle ja fyysiselle kosketukselle, aistiharhoja tai epileptisiä kohtauksia.

Vieroitusoireita saattaa ilmaantua päivien kuluessa hoidon lopettamisesta. Lyhytvaikutteisia bentsodiatsepiineja käytettäessä oireita saattaa ilmaantua myös annosten välillä, etenkin suuria annoksia käytettäessä.

Rebound-unettomuus

Ohimenevä oireyhtymä, jossa sedatiivisilla ja hypnoottisilla lääkeaineilla hoidetut oireet palaavat aiempaa voimakkaampina, kun hoito lopetetaan. Tällaisen oireiden uusiutumisen riski on suurempi, jos hoito lopetetaan äkillisesti, etenkin pitkään jatkuneen hoidon jälkeen. Siksi on suositeltavaa, että potilaalle kerrotaan oireiden uusiutumisen riskistä ja että potilasta neuvotaan pienentämään annosta asteittain (ks. myös kohta 4.8 Haittavaikutukset). Vieroitusoireiden riskin pienentämiseksi unilääkehoidon on oltava välikaista tai jaksoittaista.

Hoidon kesto

Hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt (ks. kohta 4.2), eikä hoito mukaan lukien sen asteittainen lopettaminen saa ylittää 4 viikkoa. Hoitoa saa jatkaa tätä pidempään ainoastaan potilaan tilan uudelleen arvioimisen jälkeen. On suositeltavaa, että potilaalle kerrotaan hoidon lyhytaikaisuudesta ennen hoidon alkamista ja että potilaalle selitetään, miten annosta pienennetään asteittain.

Lisäksi on tärkeää kertoa potilaalle rebound-vaikutuksen mahdollisuudesta, jottei potilas huolestu mahdollisista oireista hoidon asteittaisen lopettamisen aikana.

Psykomotoristen toimintojen heikentyminen

Muiden sedatiivisten ja hypnoottisten lääkeaineiden tavoin tsopiklonilla on keskushermostoa lamaavia vaikutuksia. Psykomotoristen toimintojen heikentymistä ilmaantuu todennäköisesti tuntien kuluessa annosta. Psykomotoristen toimintojen – mukaan lukien ajokyvyn – heikentymisen riski on suurentunut

- jos tätä lääkettä otetaan alle 12 tuntia ennen valppautta vaativan tehtävän suorittamista (ks. kohta 4.7)
- jos suositeltu annos ylitetään
- jos lääkettä otetaan samanaikaisesti muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden, alkoholin, laittomien aineiden tai veren tsopiklonipitoisuutta suurentavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Potilaita on neuvottava välttämään vaarallisia tehtäviä, jotka vaativat täyttä valppautta tai lihaskoordinaatiota (esim. koneiden käyttö ja ajaminen), tsopiklonin ottamisen jälkeen, etenkin ottamisen jälkeisten 12 tunnin aikana.

Anterogradinen muistinmenetys

Anterogradista muistinmenetystä saattaa esiintyä, etenkin jos uni keskeytyy tai nukkumaanmeno viivästyy Zopiclone Grindeks -valmisteen ottamisen jälkeen. Anterogradista muistinmenetystä saattaa esiintyä tuntien kuluessa annosta.

Anterogradisen muistinmenetyksen riskin pienentämiseksi potilasta on neuvottava

- ottamaan tabletti juuri ennen nukkumaanmenoa tai kun potilas on jo vuoteessa
- luomaan mahdollisimman hyvät edellytykset täydelle (7–8 tunnin) yöunelle.

Toleranssi

Muutaman viikon toistuva käyttö saattaa heikentää lyhytvaikutteisten bentsodiatsepiinien ja bentsodiatsepiinin kaltaisten lääkeaineiden hypnoottista vaikutusta. Tsopiklonin osalta huomattavaa toleranssin kehittymistä ei ole kuitenkaan havaittu enintään 4 viikon pituisessa hoidossa.

Unissakävely ja siihen liittyvä käyttäytyminen

Potilailla, jotka ovat ottaneet ensimmäisen tsopikloniannoksen tai minkä tahansa myöhemmän annoksen on raportoitu unissakävelyä ja siihen liittyvää muuta kompleksista unikäyttäytymistä, kuten unissa ajamista, ruoanlaittoa, syömistä, seksin harrastamista tai puhelujen soittamista, johon liittyy tapahtumien muistamattomuus. Potilaat eivät yleensä muista tällaisia tapahtumia.

Potilaat, joilla esiintyy kompleksista unikäyttäytymistä, saattavat loukkaantua vakavasti tai loukata muita tapahtuman aikana. Tällaiset vammat saattavat johtaa kuolemaan.

Samanaikainen alkoholin tai muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden käyttö tai suurimman suositellun tsopikloniannoksen ylittäminen saattaa suurentaa tällaisen käyttäytymisen riskiä. Hoidon lopettamista on harkittava vakavasti, jos potilas raportoi tällaista käyttäytymistä (ks. kohta 4.5).

Muut psyykkiset ja paradoksaaliset reaktiot

Bentsodiatsepiinien ja bentsodiatsepiinin kaltaisten lääkeaineiden käytön aikana saattaa esiintyä reaktioita, kuten levottomuutta, kiihtyneisyyttä, ärtyneisyyttä, aggressiivisuutta, harhaluuloisuutta, raivoa, painajaisia, aistiharhoja, psykoosia, epäasiallista käyttäytymistä ja muita käyttäytymishäiriöitä. Mikäli tällaisia reaktioita esiintyy, lääkevalmisteen käyttö on lopetettava. Näitä reaktioita esiintyy yleisemmin iäkkäillä potilailla.

Itsemurha / masennus / vaikea masennusjakso

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu itsemurha-ajatusten, itsemurhayritysten ja itsemurhien ilmaantuvuuden lisääntymistä masennusta sairastavilla ja sairastamattomilla potilailla, jotka ovat saaneet bentsodiatsepiineja tai muita unilääkkeitä, mukaan lukien tsopiklonia. Syy-yhteyttä ei ole kuitenkaan varmistettu.

Muiden unilääkkeiden tavoin tsopiklonia ei ole tarkoitettu masennuksen hoitoon, ja se saattaa jopa peittää masennuksen oireita (mikä saattaa lisätä itsemurhan riskiä masennuspotilailla).

Potilaat, joilla on vaikea masennusjakso

Bentsodiatsepiineja ja bentsodiatsepiinin kaltaisia lääkevalmisteita ei saa määrätä monoterapiana potilaille, joilla on vaikea masennusjakso, sillä taustalla oleva masennus saattaa silloin edetä ja muuttua pitkäaikaiseksi, mikä lisää itsemurhan riskiä.

Itsemurhariskin vuoksi näille potilaille on mahdollisen tahallisen yliannostuksen välttämiseksi käytettävä pienintä mahdollista tsopikloniannosta.

Samanaikaisen opioidien käytön riskit

Zopiclone Grindeks -valmisteen samanaikainen käyttö opioidien kanssa saattaa aiheuttaa sedaatiota ja johtaa hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Näiden riskien vuoksi sedatiiveja, kuten bentsodiatsepiineja ja bentsodiatsepiinin kaltaisia lääkkeitä, mukaan lukien Zopiclone Grindeks -valmistetta, saa määrätä samanaikaisesti opioidien kanssa ainoastaan sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät ole mahdollisia. Jos Zopiclone Grindeks -valmistetta päätetään määrätä samanaikaisesti opioidien kanssa, on käytettävä pienintä mahdollista tehokasta annosta ja lyhintä mahdollista hoidon kestoa (ks. myös yleiset annossuositukset kohdassa 4.2).

Potilasta on seurattava huolellisesti hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On myös erittäin suositeltavaa neuvoa potilaita ja heidän mahdollisia hoitajiaan kiinnittämään huomiota tällaisiin merkkeihin ja oireisiin (ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Annoksen pienentäminen on suositeltavaa (ks. kohta 4.2). Bentsodiatsepiineja ei saa käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, sillä ne saattavat aiheuttaa enkefalopatian (ks. kohta 4.3).

Hengitysvajaus

Annoksen pienentäminen on suositeltavaa potilaille, joilla on krooninen hengitysvajaus, hengityslaman riskin vuoksi.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen pienentäminen on suositeltavaa (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät potilaat

Annoksen pienentäminen on suositeltavaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.2). Tsopiklonin lihaksia rentouttava vaikutus lisää kaatumisriskiä, etenkin iäkkäillä potilailla yöllä ylösnousemisen yhteydessä.

Pediatriiset potilaat

Zopiclone Grindeks -valmistetta ei saa antaa alle 18 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille. Tsopiklonin turvallisuutta ja tehoa tässä ikäryhmässä ei ole varmistettu.

Apuaineet

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

5 mg:n kalvopäällysteiset tabletit sisältävät uuskokkiinia A (E124), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

Alkoholi

Zopiclone Grindeks -valmisteen samanaikaista käyttöä alkoholin kanssa ei suositella. Alkoholi voi voimistaa valmisteen sedatiivista vaikutusta. Tämä vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta

Keskushermostoa lamaavat lääkkeet

Samanaikaista käyttöä keskushermostoa lamaavien lääkkeiden, kuten neuroleptien, unilääkkeiden, anksiolyyttien/sedatiivien, masennuslääkkeiden, huumaavien kipulääkkeiden, epilepsialääkkeiden, nukutusaineiden ja sedatiivisten antihistamiinien, kanssa on harkittava huolellisesti, sillä tsopiklonin keskushermostoa lamaava vaikutus saattaa voimistua tällaisessa yhteiskäytössä.

Huumaavien kipulääkkeiden tapauksessa saattaa lisäksi esiintyä euforian voimistumista, mikä voi vahvistaa psyykkistä riippuvuutta.

Opioidit

Opioidien samanaikainen käyttö sedatiivien, kuten bentsodiatsepiinien ja bentsodiatsepiinin kaltaisten lääkkeiden, mukaan lukien Zopiclone Grindeks -valmisteen, kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi.

Samanaikaisen hoidon annostusta ja kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

CYP3A4:n estäjät / CYP3A4:n indusoijat

Koska tsopikloni metaboloituu CYP3A4-välitteisesti, tsopiklonin pitoisuus plasmassa saattaa suurentua samanaikaisessa käytössä CYP3A4:n estäjien, kuten makrolidiantibioottien, atsolien, HIV-proteasiinien estäjien tai greippimehun, kanssa. Tsopikloniannoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen samanaikaisessa käytössä CYP3A4:n estäjien kanssa.

Tsopiklonin pitoisuus plasmassa saattaa vastaavasti pienentyä samanaikaisessa käytössä CYP3A4:n indusoijien, kuten fenobarbitaalin, fenytoiinin, karbamatsepiinin, rifampisiinin tai mäkikuismaa sisältävien valmisteiden, kanssa. Tsopikloniannoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen.

Erytromysiini

Erytromysiinin vaikutusta tsopiklonin farmakokinetiikkaan on tutkittu terveillä tutkittavilla.

Erytromysiinin läsnäolo suurentaa tsopiklonin AUC-arvoa 80 %:lla, todennäköisesti koska erytromysiini estää CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien lääkkeiden metaboliaa. Tämä saattaa voimistaa tsopiklonin hypnoottista vaikutusta.

Itrakonatsoli

Samanaikainen anto itrakonatsolin (joka estää CYP3A4-välitteistä metaboliaa) kanssa suurentaa tsopiklonin biologista hyötyosuutta noin 70 %:lla.

Rifampisiini

Rifampisiini indusoi voimakkaasti tsopiklonin metaboliaa, todennäköisesti CYP3A4:n välityksellä.

Rifampisiini pienentää tsopiklonin pitoisuutta plasmassa noin 80 %:lla ja heikentää tsopiklonin vaikutusta merkittävästi psykomotorisilla testeillä mitattuna.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tsopiklonin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia.

Tsopikloni läpäisee istukan.

Laajat, kohorttitutkimuksista kerätyt tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa epämuodostumien esiintymiseen ensimmäisen raskauskolmanneksen aikaisen bentsodiatsepiineille tai bentsodiatsepiinin kaltaisille lääkeaineille altistuksen jälkeen. Joissakin tapaus-verrokkitutkimuksissa raportoitiin kuitenkin huuli-suulakihalkion ilmaantuvuuden lisääntymistä, joka liittyi bentsodiatsepiinien käyttöön raskauden aikana.

Tapauksia, joissa sikiön liikkuminen ja sykevaihdelu vähentyivät, on kuvattu toisen ja/tai kolmannen raskauskolmanneksen aikaisen bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinin kaltaisten lääkeaineiden käytön jälkeen.

Bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinin kaltaisten lääkeaineiden, mukaan lukien tsopiklonin, antoon raskauden loppuvaiheessa tai synnytyksen aikana on liittynyt vastasyntyneeseen kohdistuvia vaikutuksia, kuten hypotermiaa, hypotoniaa, syömisvaikeuksia (velton lapsen oireyhtymä) ja hengityslamaa, jotka johtuvat lääkevalmisteen farmakologisesta vaikutuksesta. Vaikeita vastasyntyneen hengityslamatapauksia on raportoitu.

Vastasyntyneille, joiden äidit ovat käyttäneet sedatiivisia ja hypnoottisia lääkeaineita toistuvasti raskauden loppuvaiheessa, on myös saattanut kehittyä fyysinen riippuvuus, jolloin syntymän jälkeiset vieroitusoireet ovat mahdollisia.

Vastasyntyneen asianmukainen postnataalikauden aikainen seuranta on suositeltavaa.

Kun Zopiclone Grindeks -valmistetta määrätään naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, potilasta on neuvottava keskustelemaan lääkärin kanssa lääkityksen lopettamisesta, mikäli hän aikoo tulla raskaaksi tai epäilee olevansa raskaana.

Imetys

Tsopikloni erittyy ihmisillä äidinmaitoon. Vaikka tsopiklonin pitoisuus äidinmaidossa on pieni, käyttöä imettäville naisille on vältettävä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tsopiklonilla saattaa olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Reaktiokyky saattaa olla heikentynyt tsopiklonihoidon aikana. Tämä on huomioitava valppautta tai motorista tarkkuutta vaativissa tehtävissä (esim. ajaminen), etenkin tsopiklonin ottamisen jälkeisten 12 tunnin aikana. Riskien minimoimiseksi tsopiklonin ottamisen jälkeen on suositeltavaa levätä vähintään 12 tuntia ennen ajamista, koneiden käyttöä tai työskentelyä korkeissa paikoissa.

Reaktiokyvyn heikentymisen riski on vielä suurempi samanaikaisessa alkoholin tai muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden käytössä. Myös riittämätön uni suurentaa riskiä. Potilaita on kehoitettava välttämään alkoholia ja muita psykotrooppisia aineita tsopiklonihoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Noin 10 %:lla hoitoa saavista potilaista esiintyy haittavaikutuksia. Yleisimmät haittavaikutukset ovat usein ohimenevä karvas maku suussa, jota esiintyy noin 4 %:lla potilaista, sekä annoksesta riippuvainen uneliaisuus.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Haittavaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa seuraavien yleisyysluokkien mukaan: 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 ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Nämä haittavaikutukset ovat riippuvaisia sekä annoksesta että potilaan yksilöllisestä herkkydestä.

Elinjärjestelmä-luokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä				Angioedeema, anafylaktiset reaktiot	
Psyykkiset häiriöt		Kiihtyneisyys, painajaiset	Sekavuus, libidon häiriöt, ärtyneisyys, aggressiivisuus, aistiharhat, masennus*		Levottomuus, harhaluulot, kiukkuisuus, poikkeava käyttäytyminen (mahdollisesti muistinmenetykseen liittyvä), kompleksinen unikäyttäytyminen mukaan lukien unissakävely (ks. kohta 4.4), psykoosi, fyysinen ja psyykkinen riippuvuus, vieroitusoireyhtymä**
Hermosto	Makuhäiriö (karvas/ metallinen maku suussa), uneliaisuus	Vireystason lasku, päänsärky, huimaus	Anterogradinen muistinmenetys		Ataksia, parestesia, kognitiiviset häiriöt, kuten muistin heikentyminen, tarkkaavuushäiriö, puhehäiriö
Silmät					Kaksoiskuvat
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus		Hengitys lama
Ruoansulatus-elimistö	Suun kuivuminen	Pahoinvointi, huonovointisuus, vatsakipu			Dyspepsia, oksentelu
Maksa ja sappi				Seerumin transaminaasien ja/ tai veren alkalisen fosfataasin nousu (lievä tai kohtalainen)	
Iho ja ihonalainen kudος			Allergiset ihoreaktiot (mukaan lukien ihottuma, kutina, nokkosihottuma)		
Luusto, lihakset ja sidekudos					Lihashyökkäys

Elinjärjestelmä-luokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Vaikeus nousta ylös aamuisin, voimattomuus (astenia)			
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatit			Kaatuminen (pääasiassa iäkkäillä potilailla, ks. kohta 4.4)		

* Taustalla olevan masennuksen oireet saattavat korostua bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinin kaltaisten lääkeaineiden käytön aikana.

** Tsopiklonin käyttö saattaa aiheuttaa fyysisen riippuvuuden jo tavallisia hoitoannoksia käytettäessä, ja hoidon lopettaminen saattaa aiheuttaa vieroitusoireita tai rebound-vaikutuksen (ks. kohta 4.4). Myös psyykinen riippuvuus on mahdollista. Väärinkäyttöä on esiintynyt.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Tsopiklonin lopettamisen jälkeistä vieroitusoireyhtymää on raportoitu (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset). Vieroitusoireet vaihtelevat, ja niitä voivat olla univaikeudet, ahdistus, vapina, hikoilu, kiihtyneisyys, sekavuus, päänsärky, palpitaatio, takykardia, delirium, painajaiset, aistiharhat ja ärtyneisyys. Hyvin harvinaisissa tapauksissa on esiintynyt kouristuskohtauksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [www-fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Toksisuus

Toksisuuden suhteen esiintyy suurta yksilöllistä vaihtelua. 5 mg on aiheuttanut lievän myrkytyksen 1½-vuotiailla lapsilla. Noin 30 mg on aiheuttanut keskivaikkeen myrkytyksen 6-vuotiailla lapsilla. 22,5–50 mg on aiheuttanut lievän myrkytyksen aikuisilla ja 40 mg lievän myrkytyksen iäkkäillä henkilöillä. > 50 –> 100 mg on aiheuttanut lievän tai keskivaikkeen myrkytyksen aikuisilla. 100 mg on aiheuttanut syvän tajuttomuuden aikuisilla. 187 mg alkoholiin yhdistettynä on aiheuttanut vaikean myrkytyksen aikuisilla.

Oireet

Yliannostus ilmenee yleensä eriasteisena keskushermostolamana, joka voi vaihdella uneliaisuudesta koomaan (iäkkäillä henkilöillä keskushermostolama voi joskus jatkua pitkään). Lievissä tapauksissa oireita voivat olla voimattomuus, uneliaisuus, sekavuus, letargia ja tajuttomuus, joita ennen tai joiden jälkeen esiintyy joskus kiihtyneisyyttä ja aistiharhoja. Vakavammassa tapauksissa oireita voivat olla ataksia, lihasheikkous (hypotonia), hypotensio, methemoglobinemia, hengityslama (pääasiassa yhteiskäytössä alkoholin tai keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kanssa) ja kooma. Muut riskitekijät, kuten samanaikainen sairaus tai heikkokuntoisuus, saattavat pahentaa oireita ja hyvin harvinaisissa tapauksissa johtaa kuolemaan.

Hoito

Hoitona suositellaan oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa asianmukaisessa kliinisessä ympäristössä. Hengitystoimintaan ja verenkiertoelinten toimintaan on kiinnitettävä huomiota.

Mahahuuhtelusta ja lääkehilestä on hyötyä vain, jos niitä käytetään pian lääkkeen ottamisen jälkeen. Flumatseniilia voidaan käyttää vastalääkkeenä lievittämään keskushermosto- ja hengityslamaa. Sen käyttö on aiheellista pääasiassa vaikeissa myrkytyksissä intubaation ja hengityshoidon välttämiseksi. Tällöin on huomioitava, että flumatseniilin vaikutuksen kesto on lyhyempi kuin tsopiklonin. Hemodialyysistä ei ole hyötyä yliannostuksen hoidossa tsopiklonin suuren jakautumistilavuuden vuoksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Unilääkkeet, bentsodiatsepiinin kaltaiset lääkeaineet, ATC-koodi: N05CF01

Tsopikloni on syklopyrroloneihin kuuluva bentsodiatsepiinin kaltainen unilääke. Se on farmakologisilta ominaisuuksiltaan hypnootti, sedatiivi, anksiolyytti, antikonvulsantti ja lihasrelaksantti. Tsopiklonilla on suuri affiniteetti GABA_A-makromolekyylireseptorikompleksissa sijaitsevaan sitoutumiskohtaan, jossa se indusoi tiettyjä konformaatiomuutoksia ja tehostaa välittäjäaine GABA:n normaalia toimintaa. Tsopiklonin vaikutus alkaa nopeasti (noin 30 minuutin kuluessa), ja se lyhentää nukahtamisaikaa, pidentää unen kestoa ja vähentää heräilyä yön aikana. REM-unen ja syvän unen (vaiheet III ja IV) määrät pysyvät normaaleina suositeltua annosta käytettäessä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tsopiklonin biologinen hyötyosuus on noin 80 %. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5–2 tunnin kuluessa. Pitoisuus on 3,75 ml:n annoksella noin 30 ng/ml ja 7,5 mg:n annoksella noin 60 ng/ml. Imeytyminen on samanlaista naisilla ja miehillä, eikä ruoka vaikuta imeytymiseen. Imeytyminen saattaa viivästyä, jos tsopikloni niellään makuuasennossa.

Jakautuminen

Tsopikloni jakautuu nopeasti verenkierrosta. Jakautumistilavuus on 1,3 l/kg. Proteiineihin sitoutuminen on noin 45-prosenttista ja ei-saturoituvaa. Imettävän äidin ottamasta annoksesta alle 1 % voidaan odottaa kulkeutuvan äidinmaidon välityksellä imetettävään vauvaan.

Biotransformaatio

Toistuva anto ei johda kumuloitumiseen, ja yksilöiden välinen vaihtelu vaikuttaa olevan vähäistä. Suuri osa tsopiklonista metaboloituu maksassa dekarboksylaation kautta. Noin 11 % muuntuu N-oksidsopikloniksi, joka ei ole yhtä aktiivinen kuin kanta-aine ja jolla ei ole kliinistä merkitystä. Noin 15 % muuntuu inaktiiviseksi N-desmetyylitsopikloniksi. Metaboliittien näennäiset puoliintumisajat ovat noin 4,5 ja 7,4 tuntia.

Eliminaatio

Tsopiklonin pieni munuaispuhdistuma (keskimäärin 8,4 ml/min) verrattuna plasmapuhdistumaan (232 ml/min) osoittaa tsopiklonin eliminoituvan pääasiassa metaboloitumalla.

Puoliintumisaika on aikuisilla 5 tuntia ja iäkkäillä potilailla 7 tuntia. Iäkkäillä potilailla tehdyissä tutkimuksissa

tsopiklonin ei havaittu kumuloituvan toistuvien annosten jälkeen. Maksakirroosia sairastavilla potilailla plasmapuhdistuma on noin 40 % pienempi hitaamman metylaatioprosessin vuoksi, ja annosta on siksi pienennettävä näille potilaille. Munaisen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole havaittu tsopiklonin (joka läpäisee myös dialyysikalvon) tai sen metaboliittien kumuloitumista pitkäaikaiskäytössä.

Noin 80 % tsopikloniannoksesta erittyy virtsaan, pääasiassa konjugoimattomina metaboliitteina (N-oksidi- ja N-dimetyylijohtoksina). Noin 16 % erittyy ulosteeseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa mainittujen tietojen lisäksi ei ole olemassa muita lääkkeen määräämisen kannalta olennaisia prekliinisiä tietoja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Maissitärkkelys

Hypromelloosi (tyyppi 2910) (E464)

Kalsiumvetyfosfaatti (E341)

Natriumtarkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Magnesiumstearaatti (E572)

Tabletin kalvopäällyste

5 mg:n tabletit:

Makrogolipoly(vinyylialkoholi)oksaskopolymeeri (E1209)

Talkki (E553b)

Titaanidioksidi (E171)

Glyserolimonokaprylokapraatti (E471)

Poly(vinyylialkoholi) (E1203)

Indigokarmiini (E132)

Uuskokkiini (E124)

Kinoliinikeltainen (E104)

3,75 mg:n ja 7,5 mg:n tabletit:

Makrogolipoly(vinyylialkoholi)oksaskopolymeeri (E1209)

Talkki (E553b)

Titaanidioksidi (E171)

Glyserolimonokaprylokapraatti (E471)

Poly(vinyylialkoholi) (E1203)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10, 20, 30 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC//alumiini-läpipainopakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitteilyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AS GRINDEKS

Krustpils iela 53

Rīga, LV-1057

Latviassa

Puh: +371 67083205

Sähköposti: grindeks@grindeks.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

3,75 mg kalvopäällysteiset tabletit: 41374

5 mg kalvopäällysteiset tabletit: 41375

7,5 mg kalvopäällysteiset tabletit: 41376

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.09.2024.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zopiclone Grindeks 3,75 mg filmdragerade tabletter
Zopiclone Grindeks 5 mg filmdragerade tabletter
Zopiclone Grindeks 7,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 3,75 mg, 5 mg eller 7,5 mg zopiklon.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 5 mg filmdragerad tablett innehåller koschenillrött A (E124) 0,0017 mg.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Zopiclone Grindeks 3,75 mg är vita runda bikonvexa filmdragerade tabletter med slät yta. Tabletten är cirka 5 mm i diameter.

Zopiclone Grindeks 5 mg är blåa runda bikonvexa filmdragerade tabletter med slät yta. Tabletten är cirka 6 mm i diameter.

Zopiclone Grindeks 7,5 mg är vita runda filmdragerade tabletter, konvexa på ena sidan och med brytskåra med fördjupning på den andra. Ytan är slät och tabletten är cirka 7 mm i diameter. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zopiklon är avsett för korttidsbehandling av sömnbesvär hos vuxna.

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser är endast indicerade när sjukdomen är svår, handikappande eller orsakar personen stort obehag.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Behandlingstiden bör vara så kort som möjligt. Lägsta möjliga effektiva dos ska väljas.

Startdosen är vanligen 5 mg som engångsdos vid sänggåendet och bör inte tas igen under samma natt. För patienter som inte svarar på denna dos kan dosen ökas till 7,5 mg.

Dosen ska inte överstiga 7,5 mg per dag.

Behandlingslängd

Behandlingstiden bör vara så kort som möjligt (några dagar till 2 veckor) och inte längre än 4 veckor, inklusive nedtrappningen. I vissa fall kan det vara nödvändigt att förlänga behandlingen utöver den maximala behandlingsperioden. Detta bör dock inte göras utan omvärdering av patientens status, eftersom risken för beroende eller missbruk ökar med dos och behandlingstid (se även avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Äldre

Den vanliga startdosen är 3,75 mg för äldre. Dosen kan sedan höjas till 5 mg och vid behov upp till 7,5 mg.

Nedsatt njurfunktion

Även om ingen ackumulering av zopiklon eller dess metaboliter har setts hos patienter med njurinsufficiens, rekommenderas att behandling av patienter med nedsatt njurfunktion inleds med en dos på 3,75 mg.

Nedsatt leverfunktion eller respiratorisk insufficiens

Behandlingen ska inledas med en dos på 3,75 mg. Dosen kan sedan höjas till 5 mg och vid behov upp till 7,5 mg.

Pediatrik population

Zopiclone Grindeks ska inte användas av barn och ungdomar under 18 år. Säkerhet och effekt för zopiklon i denna åldersgrupp har inte fastställts.

Administreringssätt

- För oral användning.
- Tabletten ska tas före sänggåendet på kvällen.
- Tabletterna ska tas med kroppen i upprätt läge, eftersom absorptionen kan fördröjas om patienten ligger ned.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår leverinsufficiens
- Sömnapné syndrom
- Myastenia gravis
- Svårt nedsatt respiratorisk funktion
- Tidigare komplexa sömnbeteenden som uppträtt efter intag av zopiklon (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Innan behandling med zopiklon påbörjas bör bakomliggande orsaker till sömnbesvär utredas noggrant.

Zopiclone Grindeks ska användas med försiktighet hos patienter med tidigare alkohol- eller läkemedelsmissbruk. Samtidig alkoholkonsumtion ska undvikas.

Beroende

Behandling med lugnande/hypnotiska medel, såsom zopiklon, kan leda till utveckling av fysiskt och psykiskt beroende eller missbruk av dessa produkter.

Beroenderisken ökar allteftersom dosen och behandlingstiden ökar. Risken för beroende och missbruk är också större hos patienter med tidigare alkohol- eller läkemedelsmissbruk samt om zopiklon tas tillsammans med alkohol eller andra psykofarmaka.

Om fysiskt beroende uppkommer kan en plötsligt avbruten behandling leda till abstinenssymtom, sömnproblem, huvudvärk, muskelsmärta, svår ångest, spänningar, agitation, förvirring och irritabilitet. I svåra fall kan följande symtom uppträda: depersonalisation, överklighetskänsla, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud och beröring, hallucinationer eller epileptiska anfall.

Abstinenssymtomen kan uppträda flera dagar efter avslutad behandling. För kortverkande bensodiazepiner, särskilt om de ges i höga doser, kan symtom även uppträda under tiden mellan doserna.

Reboundfenomen

Ett övergående syndrom där de symtom som föranledde behandling med lugnande/hypnotika återkommer i förstärkt form vid utsättande av behandling. Risken att dessa symtom uppstår är större vid abrupt utsättning, särskilt efter långtidsbehandling med sömnmedel. Därför rekommenderas att patienten informeras om detta och att dosen reduceras gradvis (se även avsnitt 4.8 Biverkningar). Behandling med sömntabletter bör vara tillfällig eller intermittent för att minska risken för abstinens.

Behandlingslängd

Behandlingstiden bör vara så kort som möjligt (se avsnitt 4.2) och inte längre än 4 veckor, inklusive nedtrappningen. Denna period bör endast överskridas efter omvärdering av patientens status. Det kan vara fördelaktigt att i början av behandlingen informera patienten om att behandlingen är kortvarig och att förklara exakt hur dosen gradvis ska minskas.

Det är också viktigt att uppmärksamma att rebound-effekt kan förekomma, så att patienten inte i onödan oroar sig över dessa symtom när behandlingen trappas ned.

Psykomotorisk funktionsnedsättning

Som alla andra sedativa/sömnmedel har zopiklon CNS-depressiva effekter. Förändringar i psykomotoriska funktioner kommer sannolikt att uppträda inom några timmar efter intag. Risken för psykomotorisk funktionsnedsättning, inklusive förmågan att framföra fordon, ökar i följande situationer:

- Intag av läkemedlet mindre än 12 timmar före en aktivitet som kräver vakenhet (se avsnitt 4.7),
- Överskridande av rekommenderad dos,
- Samtidig administrering med andra CNS-dämpande medel, alkohol, illegala substanser eller andra läkemedel som ökar koncentrationen av zopiklon i blodet (se avsnitt 4.5).

Patienter bör varnas att delta i farliga aktiviteter som kräver full vakenhet eller motorisk koordination (t.ex. att använda maskiner eller framföra fordon) efter att ha tagit zopiklon, särskilt under de första 12 timmarna efter intag.

Anterograd amnesi

Anterograd amnesi kan uppstå, särskilt om sömnen avbryts eller om sänggåendet försenas efter intag av Zopiclone Grindeks. Anterograd amnesi kan uppträda inom några timmar efter administrering.

För att minska risken för anterograd amnesi bör patienten rådats att:

- ta tablettens omedelbart före sänggåendet eller när patienten befinner sig sängen,
- skapa de mest gynnsamma förutsättningarna för en hel natts sömn (7-8 timmar).

Tolerans

Den hypnotiska effekten av kortverkande bensodiazepiner och bensodiazepinliknande medel kan minska efter upprepad användning under några veckor. För zopiklon har dock ingen uttalad tolerans inträffat under en behandlingsperiod på upp till 4 veckor.

Sömnambulism och liknande beteenden

Sömngång och andra komplexa sömnbeteenden, såsom att köra bil, laga och äta mat, ha sex eller ringa telefonsamtal i sömnen, utan att minnas händelsen efteråt, har rapporterats för patienter som tagit den första eller någon efterföljande dos av zopiklon och har inte varit riktigt vaken. Patienterna minns vanligen inte dessa händelser.

Patienter kan skadas allvarligt eller skada andra under komplexa sömnbeteenden. Sådana skador kan ha dödlig utgång.

Användning av alkohol och andra CNS-dämpande medel tillsammans med zopiklon kan öka risken för sådant beteende. Likaså om den maximala rekommenderade dosen överskrids. Utsättning av behandlingen bör starkt övervägas för patienter som rapporterar sådant beteende (se avsnitt 4.5).

Andra psykiatriska och paradoxala reaktioner

Reaktioner som rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, raseri, mardrömmar, hallucinationer, psykosor, olämpligt beteende och andra beteendestörningar kan uppstå under

behandling med bensodiazepiner och bensodiazepinliknande medel. I detta fall måste läkemedelsbehandlingen avbrytas. Dessa reaktioner förekommer oftare hos äldre.

Självmod/depresion/svår depressiv sjukdom

Vissa epidemiologiska studier visar en ökad förekomst av självmordstankar, självmordsförsök och självmord hos patienter med eller utan depresion, och som behandlas med bensodiazepiner och andra hypnotika, inklusive zopiklon. Något orsakssamband har dock inte fastställts.

Liksom för andra hypnotika utgör inte zopiklon en behandling av depresion och kan till och med maskera depresionssymtom (självmord kan utlösas hos dessa patienter).

Hos personer med svår depressiv sjukdom:

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande läkemedel ska inte förskrivas som monoterapi, eftersom det kan medföra att den underliggande depresionen utvecklas och blir ihållande, vilket leder till en ökad risk för självmord.

På grund av suicidrisken hos dessa patienter bör lägsta möjliga dos av zopiklon ges till dessa patienter för att undvika risken för avsiktlig överdosering.

Risker med samtidig användning av opioider

Samtidig användning av Zopiclone Grindeks och opioider kan resultera i sedering, andningsdepresion, koma och dödsfall. På grund av dessa risker bör förskrivning av lugnande medel, såsom bensodiazepiner och liknande läkemedel som Zopiclone Grindeks, i kombination med opioider reserveras för patienter för vilka alternativ behandling inte är möjlig. Vid beslut om att förskriva Zopiclone Grindeks i kombination med opioider ska lägsta effektiva dos ges och behandlingstiden vara så kort som möjligt (se även allmän dosrekommendation i avsnitt 4.2).

Patienterna bör följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepresion och sedering. Därför rekommenderas starkt att patienter och deras vårdgivare (i tillämpliga fall) informeras, så att de är medvetna om dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

En reducerad dos rekommenderas, se avsnitt 4.2. Bensodiazepiner är inte indicerade för behandling av patienter med svår leverinsufficiens, eftersom de kan utlösa encefalopati (se avsnitt 4.3).

Andningsnedsättning

En lägre dos rekommenderas för patienter med kronisk andningsinsufficiens på grund av risken för andningsdepresion.

Nedsatt njurfunktion

En reducerad dos rekommenderas (se avsnitt 4.2).

Äldre

Äldre patienter ska ges en reducerad dos (se avsnitt 4.2). Det finns risk för fall, särskilt för äldre när de stiger upp på natten. Detta beror på zopiklons muskelavslappande effekt.

Pediatrik population

Zopiclone Grindeks ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år. Säkerhet och effekt för zopiklon för denna grupp har inte fastställts.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, det vill säga det är näst intill ”natriumfritt”.

5 mg filmdragerad tablett innehåller koschenillrött A (E124) som kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte:

Alkohol

Samtidigt intag av alkohol rekommenderas inte. Zopiclone Grindeks sedativa/lugnande effekt kan förstärkas när läkemedlet kombineras med alkohol. Detta påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Interaktion - måste tas med försiktighet

CNS-dämpande medel

Kombination med andra CNS-depressiva medel, såsom neuroleptika, hypnotika, anxiolytika/sedativa, antidepressiva, narkotiska medel analgetika, antiepileptika, anestetika och sedativa antihistaminer bör noggrant övervägas eftersom zopiklons dämpande effekt på det centrala nervsystemet kan öka i kombination med dessa medel.

Narkotiska analgetika kan även ge förstärkt eufori, vilket kan leda till ökad risk för psykologiskt beroende.

Opioider

Samtidig användning av sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel som Zopiclone Grindeks och opioider, ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av additiv CNS-depressiv effekt. Doseringen och kombinationsbehandlingsens längd bör begränsas (se avsnitt 4.4).

CYP3A4-hämmare/CYP3A4-inducerare

Zopiklon metaboliseras via CYP3A4. Därför kan plasmanivåerna av zopiklon öka om det ges tillsammans med CYP3A4-hämmare, såsom makrolidantibiotika, azoler, HIV-proteashämmare eller grapefruktjuice. Dosreduktion av zopiklon kan behövas om det ges tillsammans med CYP3A4-hämmare.

Omvänt kan plasmanivåerna av zopiklon minska om de ges tillsammans med CYP3A4-inducerare, som fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, rifampicin eller produkter som innehåller johannesört. Zopiklondosen kan behöva höjas.

Erytromycin

Effekten av erytromycin på zopiklons farmakokinetik har studerats hos friska försökspersoner. AUC för zopiklon ökar med 80 % i närvaro av erytromycin, troligen på grund av att erytromycin hämmar metabolismen av läkemedel som metaboliseras av CYP 3A4. Som en konsekvens kan zopiklons hypnotiska effekt förstärkas.

Itrakonazol

Om zopiklon administreras tillsammans med itraconazol (som hämmar CYP 3A4-medierad metabolism) ökar zopiklons biotillgänglighet med cirka 70 %.

Rifampicin

Rifampicin inducerar starkt zopiklons metabolism, sannolikt via CYP 3A4. Dess plasmakoncentration minskar med cirka 80 % och dess effekt på psykomotoriska tester minskar avsevärt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av zopiklon under graviditet rekommenderas inte.

Djurstudier indikerar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller reproduktionstoxicitet.

Zopiklon passerar placentan.

En stor mängd data om gravida kvinnor (över 1 000 graviditetsutfall) som samlats in från kohortstudier har inte visat bevis för förekomsten av missbildningar efter exponering för bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande substanser under graviditetens första trimester. Vissa fall-kontrollstudier rapporterade dock en ökad förekomst av läpp- och gomspalt i samband med användning av bensodiazepiner under graviditet.

Fall av minskad fosterrörelse och hjärtfrekvensvariabilitet hos fostret har beskrivits efter administrering av bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande substanser under andra och/eller tredje trimestern.

Administrering av bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande substanser, inklusive zopiklon, under sen graviditet eller under förlossningen har associerats med effekter på det nyfödda barnet, såsom hypotermi, hypotoni, ätsvårigheter ("floppy infant syndrome") och andningsdepression, på grund av läkemedlets farmakologiska verkan. Fall av allvarlig neonatal andningsdepression har rapporterats.

Dessutom kan spädbarn till mödrar med kroniskt intag av lugnande medel/sömnmedel under sen graviditet ha utvecklat fysiskt beroende och kan löpa risk att utveckla postnatala abstinenssymtom.

Lämplig övervakning av spädbarnet under postnatalperioden rekommenderas.

Om Zopiclone Grindeks förskrivs till kvinnor i barnafödande ålder, ska de informeras om att diskutera utsättande av läkemedlet läkare om de planerar att skaffa barn eller om misstänker graviditet.

Amning

Zopiklon utsöndras i bröstmjolk, även om koncentrationen av zopiklon i bröstmjolk är låg, måste användning hos ammande mödrar undvikas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zopiklon kan ha en påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Under behandling med zopiklon kan reaktionsförmågan minska. Detta bör övervägas när vakenhet krävs, t.ex. när du kör bil eller utför precisionsarbete, särskilt under de första 12 timmarna efter administrering av zopiklon. För att minimera dessa risker rekommenderas en oavbruten viloperiod på minst 12 timmar mellan intag av zopiklon och körning, användning av maskiner eller arbete på höjd.

Dessutom ökar risken vid samtidigt intag av alkohol eller andra CNS-dämpande medel. Risken är ännu större när sömnen varit otillräcklig. Patienter bör uppmanas att undvika alkohol och andra psykoaktiva substanser när de tar zopiklon.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Cirka 10 % av de behandlade patienterna upplever någon form av biverkning. Den vanligaste biverkningen är en bitter smak, ofta övergående, som förekommer hos cirka 4 % av patienterna i kliniska prövningar, följt av dåsighet, vilken är dosberoende.

Biverkningar i tabellform

Biverkningsfrekvenserna rankas i tabellen nedan: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Dessa effekter är relaterade både till den intagna dosen och patientens individuella känslighet.

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet				Angioödem, anafylaktiska reaktioner	
Psykiska störningar		Agitation, mardrömmar	Förvirringstillstånd, libidostörningar, irritabilitet, aggression, hallucinationer, depression*		Rastlöshet, vanföreställningar, ilska, onormalt beteende (möjligen associerat med minnesförlust) och komplexa sömnbeteenden inklusive somnambulism (se avsnitt 4.4), psykos, fysiskt och psykiskt beroende, abstinenssyndrom**
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi (bitter/metallisk smak), dåsighet	Minskad vakenhet, huvudvärk, yrsel	Anterograd amnesi		Ataxi, parestesi, kognitiva störningar som minnesstörning, uppmärksamhetsstörning, talstörning
Ögon					Diplopi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné		Andningsdepression
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Illamående, sjukdomskänsla, buksmärta			Dyspepsi, kräkning
Lever och gallvägar				Ökning av serumtransaminaser och/eller alkaliskt fosfat i blodet (lindrig eller måttlig)	
Hud och subkutan vävnad			Allergiska hudreaktioner (inklusive utslag, klåda, urtikaria)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv					Muskelsvaghet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Svårigheter att stiga upp på morgonen, trötthet (asteni)			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			Fall (främst hos äldre, se avsnitt 4.4)		

* Befintlig depression kan visa sig vid användning av bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser.

** Användning av zopiklon kan leda till fysiskt beroende även vid terapeutiska doser, och utsättande av behandling kan orsaka abstinenssymtom eller reboundfenomen (se avsnitt 4.4). Psykiskt beroende kan också förekomma. Missbruk har förekommit.

Beskrivning av valda biverkningar

Abstinenssyndrom har rapporterats efter utsättning av zopiklon (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet). Abstinenssymtom varierar och inkluderar sömnsvårigheter, ångest, tremor, svettning,

agitation, förvirring, huvudvärk, hjärklappning, takykardi, delirium, mardrömmar, hallucinationer och irritabilitet. I mycket sällsynta fall har även epileptiska anfall förekommit.

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

Toxicitet

Stora individuella variationer. 5 mg till 1-åring gav lindrig intoxikation. Ca 30 mg till 6-åring gav måttlig intoxikation. 22,5-50 mg till vuxna samt 40 mg till åldring gav lindrig intoxikation. >50- >100 mg till vuxna gav lindrig till måttlig intoxikation. 100 mg till vuxna gav djup medvetslöshet. 187 mg samt alkohol till vuxna gav allvarlig intoxikation.

Symtom

Överdoser ger vanligen olika grader av dämpning av det centrala nervsystemet (hos äldre ibland mycket långvarig), från dåsighet till koma. I lindriga fall är symtomen trötthet, dåsighet, somnolens, förvirring, letargi, medvetslöshet som ibland föregås eller följs av agitation och hallucinationer. I allvarligare fall förekommer ataxi, muskelsvaghet, hypotoni, methemoglobinemi, andningsdepression (främst i kombination med alkohol eller CNS-dämpande medel) och koma.

Andra riskfaktorer, såsom annan sjukdom eller det försvagade tillståndet hos patienten, kan bidra till symtomens svårighetsgrad och kan i mycket sällsynta fall leda till dödlig utgång.

Behandling

Symtomatisk och stödjande behandling i adekvat klinisk miljö rekommenderas. Andning och kardiovaskulära funktioner bör övervakas. Ventrikelsköljning eller aktivt kol är effektivt endast om det utförs strax efter intag. Flumazenil som antidot kan vara effektivt för att lindra CNS- och andningsdepression. Det är främst indicerat vid allvarlig förgiftning för att undvika intubering och respiratorvård. Observera att effektdurationen av flumazenil är kortare än för zopiklon. Hemodialys är inte av värde vid behandling av överdosering, då zopiklon har en stor distributionsvolym.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sömnmedel och lugnande medel, bensodiazepinbesläktade medel, ATC-kod: N05CF01

Zopiklon är ett benzodiazepinliknande hypnotiskt medel som tillhör gruppen cyklopyrroloner. De farmakologiska egenskaperna är: hypnos, sedering, ångstdämpning, kramplösning, muskelavslappning. Zopiklon har hög affinitet till bindningsstället inom det makromolekylära GABA_A-receptorkomplexet, där det inducerar specifika konformationsförändringar och förstärker den normala transmissionen av signalsubstansen GABA i CNS. Zopiklon har en snabbt insättande effekt (inom cirka 30 minuter), förkortar insomningstiden, förlänger sömndurationen och minskar antalet uppvaknanden under natten. Mängden REM-sömn och djupsömn (stadium III och IV) bibehålls vid den rekommenderade dosering.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den biologiska tillgängligheten av zopiklon är ca 80 %. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 1,5-2 timmar och är cirka 30 ng och 60 ng/ml efter en dos på 3,75 mg respektive 7,5 mg. Absorptionen är densamma hos kvinnor och män och påverkas inte av samtidigt födointag. Absorptionen kan fördröjas om zopiklon intas liggande.

Distribution

Zopiklon distribueras snabbt från blodbanan. Distributionsvolymen är 1,3 l/kg och proteinbindningsgraden är ca 45 % och inte mättnadsbar. Mindre än 1 % av dosen som intas av modern kan förväntas nå ett diande spädbarn via modersmjölken.

Metabolism

Ingen ackumulering sker efter upprepad dosering och individuella skillnader förefaller obetydliga. Zopiklon metaboliseras i hög grad i levern genom dekarboxylering. Ca 11 % omvandlas till N-oxid-zopiklon, som är mindre aktiv än modersubstansen, och utan klinisk betydelse. Ca 15 % omvandlas till inaktivt N-desmetyl-zopiklon. De synbara halveringstiderna är ca 4,5 respektive 7,4 timmar.

Eliminering

Zopiklons låga njurclearance (i genomsnitt 8,4 ml/minut) i jämförelse med plasmaclearance (232 ml/minut) tyder på att zopiklon i huvudsak elimineras genom metabolism.

Halveringstiden är 5 timmar, ökad till 7 timmar hos äldre. I olika försök med äldre patienter, har ingen ackumulering av zopiklon observerats i plasma efter upprepad dosering. Plasmaclearance är reducerat med ca 40 % hos patienter med levercirros på grund av den långsammare metyleringsprocessen och därför bör dosen anpassas för dessa patienter. Hos patienter med njurinsufficiens har ingen ackumulering av zopiklon, som också passerar dialysmembran, eller dess metaboliter detekterats efter förlängd administrering.

Ca 80 % av allt zopiklon utsöndras i urinen, i huvudsak i form av okonjugerade metaboliter (N-oxid och N-dimetylderivat). Ca 16 % utsöndras i avföringen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga ytterligare prekliniska säkerhetsuppgifter av betydelse för förskrivaren annat än de som nämns i andra avsnitt i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Majsstärkelse

Hypromellos (typ 2910) (E464)

Kalciumvätefosfat (E341)

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Magnesiumstearat (E572)

Filmdragering

5 mg tabletter:

Makrogol poly(vinylalkohol) ymp-sampolymer (E1209)

Talk (E553b)

Titandioxid (E171)

Glycerolmonokaprylokaprat (E471)

Poly(vinylalkohol) (E1203)

Indigotin (E132)
Koschenillrött A (E124)
Kinolingult (E104)

3,75 mg och 7,5 mg tabletter:

Makrogol poly(vinylalkohol) ymp-sampolymer (E1209)
Talk (E553b)
Titandioxid (E171)
Glycerolmonokaprylokaprat (E471)
Poly(vinylalkohol) (E1203)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10, 20, 30 eller 100 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC//aluminiumblister.
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

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53
Rīga, LV-1057
Lettland
Telefon: +371 67083205
E-post: grindeks@grindeks.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

3,75 mg filmdragerade tabletter:	41374
5 mg filmdragerade tabletter:	41375
7,5 mg filmdragerade tabletter:	41376

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN.

11.09.2024.