

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zopiklon Mylan 5 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg tsopiklonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20,5 mg laktoosia (vedetön laktoosi).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Valkoinen pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 7 mm. Tabletin toisella puolella on merkintä ”Z05” ja toisella puolella ”G”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tilapäiset ja lyhytkestoiset unihäiriöt aikuisilla. Kroonisten unihäiriöiden tukihoitoon aikuisille rajoitetun ajan.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Tavallinen aloitusannos on 5 mg tsopiklonia. Tabletti otetaan juuri ennen nukkumaanmenoa. Jos potilas ei vastaa tähän annokseen, on käytettävä 7,5 mg:n tabletteja. Iäkkäiden potilaiden hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta annosta.

Hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt eikä se saa kestää pidempään kuin 4 viikkoa sisältäen annoksen asteittaisen pienentämisen. Hoitoaikaa voidaan pidentää vain potilaan tilan uudelleenarvioinnin jälkeen.

Iäkkäät

Iäkkäiden potilaiden hoito aloitetaan annoksella 3,75 mg. Annosta voidaan tämän jälkeen suurentaa 5 mg:aan ja tarvittaessa 7,5 mg:aan (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville suositellaan 3,75 mg:n aloitusannosta, vaikkei tsopiklonin tai sen metaboliittien kertymistä munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elimistöön ole osoitettu.

Maksan vajaatoiminta

Hoito aloitetaan annoksella 3,75 mg. Annosta voidaan tämän jälkeen suurentaa 5 mg:aan ja tarvittaessa 7,5 mg:aan.

Krooninen hengityksen vajaatoiminta

Hoito aloitetaan annoksella 3,75 mg. Annosta voidaan tämän jälkeen suurentaa 5 mg:aan ja tarvittaessa 7,5 mg:aan.

Pediatriset potilaat

Tsopiklonia ei saa käyttää alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille. Tsopiklonin tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletti otetaan juuri ennen nukkumaanmenoa. Tablettia ei saa ottaa makuuasennossa, koska se saattaa hidastaa imeytymistä.

4.3 Vasta-aiheet

Tsopikloni on vasta-aiheinen potilailla, joilla on

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- vaikea maksan vajaatoiminta
- uniapneaoireyhtymä
- myasthenia gravis
- hengitysvajaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Unihäiriöt voivat johtua psyykkisestä tai somaattisesta sairaudesta. Tämä on otettava huomioon, kun selvitetään pitkäaikaisen unihäiriön syytä. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt, hänellä on hengitysvajaus, hän on iäkäs tai hänen yleisilansa on heikentynyt. Tsopiklonia on käytettävä varoen myös, jos potilaalla on esiintynyt alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä. Varovaisuutta on noudatettava myös silloin, jos potilas saa samanaikaisesti muita psyykenlääkkeitä. Alkoholin käyttöä hoidon aikana on vältettävä.

Riippuvuus

Sedatiivisen/hypnoottisen lääkeaineen, kuten tsopiklonin, käyttö voi johtaa fyysiseen ja psyykkiseen riippuvuuteen tai väärinkäyttöön. Tämä riski suurenee annoksen kasvaessa ja hoidon pidentyessä. Riski on myös suurempi, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä ja jos tsopiklonia käytetään yhdessä alkoholin tai muiden psyykenlääkkeiden kanssa. Kun fyysinen riippuvuus on kehittynyt, tsopiklonin käytön äkillinen lopettaminen aiheuttaa vieroitusoireita. Näitä voivat olla päänsärky, sydämentykytys, lihaskipu, äärimmäinen ahdistuneisuus, vapina, hikoilu, kiihtyneisyys, jännittyneisyys, levottomuus, sekavuus, painajaiset ja ärtyneisyys. Vaikeissa tapauksissa oireina voi olla myös derealisaatio, depersonalisaatio, hyperakusia, raajojen tunnottomuus ja pistely, yliherkkyys valolle, äänille ja fyysiselle kosketukselle, takykardia, delirium, hallusinaatiot tai epileptiset kohtaukset.

Rebound-unettomuus

Hoidon päättyminen voi aiheuttaa ohimenevän oireyhtymän, jossa alun perin sedatiivisella/hypnoottisella lääkeaineella hoitoa vaativat oireet palaavat voimakkaampina. Näiden oireiden ilmaantumisriski on suurempi, jos hoito lopetetaan äkillisesti, etenkin pitkäkestoisen hoidon jälkeen. Potilaalle täytyy kertoa tästä mahdollisuudesta ja pienentää annosta asteittain (ks. kohta 4.8). Unilääkehoidon pitää olla tilapäistä tai

jaksottaista altistumisriskin pienentämiseksi.

Anterogradinen amnesia

Anterogradista amnesiaa voi esiintyä, etenkin jos uni keskeytyy tai nukkumaanmeno viivästyy tsopiklonin ottamisen jälkeen.

Anterogradisen amnesian riskin vähentämiseksi potilaan on:

- otettava tabletit juuri ennen nukkumaanmenoa
- varmistettava täyden yön (7-8 tuntia) toteutuminen.

Toleranssi

Tsopiklonin teho voi heiketä toistuvassa käytössä.

Unissakävely ja siihen liittyvä käytös

Unissakävelyä ja muuta siihen liittyvää käyttäytymistä, kuten auton ajaminen unessa, ruoan valmistaminen ja syöminen tai puhelinsoitot, joihin liittyy tapahtuman muistamattomuus, on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka ovat ottaneet tsopiklonia eivätkä ole olleet täysin hereillä. Alkoholin ja muiden keskushermostoon vaikuttavien rauhoittavien lääkkeiden käyttö yhdessä tsopiklonin kanssa, kuten myös tsopiklonin käyttö maksimiannoksen ylittävillä annoksilla, näyttää lisäävän tällaista käyttäytymistä. Jos tällaista käyttäytymistä ilmenee, tsopiklonin käytön lopettamista on vakavasti harkittava (ks. kohta 4.5).

Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Tsopiklonin ja opioidien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä, kuten bentsodiatsepiineja ja vastaavanlaisia lääkkeitä, kuten tsopikloni, voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä tsopiklonia samanaikaisesti opioidien kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen (ks. myös yleiset annossuositukset kohdassa 4.2).

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

Muut psyykkiset ja paradoksaaliset reaktiot

Katso kohta 4.8. Tottumisriski on otettava huomioon tätä lääkettä määrättäessä.

Levottomuutta, agitaatiota, ärtyneisyyttä, aggressiivisuutta, harhaluuloja, raivokohtauksia, painajaisia, hallusinaatioita, psykoosia, epäasiallista käytöstä ja muita vaikutuksia käyttäytymiseen tiedetään ilmenneen tsopiklonia käytettäessä. Jos tällaista ilmenee, lääkkeen käyttö on keskeytettävä. Nämä reaktiot ovat todennäköisempiä iäkkäillä.

Erityisryhmät

Tsopiklonia ei suositella ensisijaiseksi lääkkeeksi psykoosien hoitoon.

Tsopiklonia ei saa käyttää ainoana hoitona masennuksen tai siihen liittyvän ahdistuneisuuden hoitoon, koska se voi peittää masennuksen oireita (näiden potilaiden itsemurhariski voi suurentua).

Iäkkäät

Iäkkäiden potilaiden annosta pitää pienentää.

Krooninen hengityksen vajaatoiminta

Hengityslaman riskin vuoksi suositellaan pienempää annosta potilaille, joilla on krooninen hengitysvajaus.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan pienempää annosta.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan pienempää annosta.

Tsopiklonia ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (enkefalopatian riski) (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Tsopiklonia ei saa käyttää alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille. Tsopiklonin tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Zopiklon Mylan sisältää laktoosia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi -imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset*Ei suositella:*

Samanaikaista alkoholin käyttöä ei suositella. Alkoholi saattaa voimistaa tsopiklonin sedatiivista vaikutusta. Tämä vaikuttaa potilaan ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

Edellyttää harkintaa:

Yhteiskäyttöä muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa, kuten neuroleptit, hypnootit, anksiolyytit/sedatiivit, masennuslääkkeet, narkoottiset analgeetit, epilepsialääkkeet, anesteetit ja sedatiiviset antihistamiinit on harkittava tarkkaan, koska tällöin tsopiklonin keskushermostoa lamaava vaikutus voi tehostua.

Opioidit:

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

Yhdistelmät, jotka saattavat edellyttää annoksen muuttamista

Terveillä koehenkilöillä, jotka saivat erytromysiiniä ennen tsopiklonihoidon aloittamista, mitattiin suurempia tsopiklonipitoisuuksia plasmassa ja sen unettava vaikutus oli voimakkaampi kuin verrokeilla.

Tsopiklonin AUC-arvo suurenee 80 % käytettäessä samanaikaisesti erytromysiiniä, mikä osoittaa, että erytromysiini voi estää CYP3A4-isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden metaboliaa.

Koska tsopikloni metaboloituu CYP3A4-entsyymien kautta, tsopiklonin pitoisuus plasmassa voi suurentua ja siten sen vaikutus voi voimistua, jos sitä käytetään samanaikaisesti CYP3A4-entsyymiä estävien lääkkeiden, kuten makrolidiantibioottien (esim. erytromysiini, klaritromysiini), atsoliryhmän sieninfektio- ja antibioottien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli) ja HIV-proteaasin estäjien (erityisesti kun niitä annetaan ritonaviirin ja kabisistaatin kanssa) sekä greippimehun, kanssa. Samanaikainen itrakonatsolin (estää CYP3A4-välitteistä metaboliaa) anto suurentaa tsopiklonin biologista hyötyosuutta 70 %. Annoksen pienentämistä on harkittava, jos tsopiklonia annetaan samanaikaisesti CYP3A4:n estäjien kanssa.

Tsopiklonin pitoisuus plasmassa voi pienentyä ja siten vaikutus voi heikentyä, jos sitä käytetään samanaikaisesti CYP3A4-entsyymiä indusoivien lääkkeiden, kuten fenobarbitaalin, fenytoiinin, karbamatsepiinin, rifampisiinin ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien valmisteiden kanssa. Tsopiklonin annosta voidaan joutua suurentamaan.

Rifampisiini indusoi voimakkaasti tsopiklonin metaboliaa todennäköisesti CYP3A4:n kautta. Tsopiklonin

pitoisuus plasmassa pienenee noin 80 %, ja sen vaikutus psykomotorisiin testeihin vähenee merkittävästi. Tällöin tsopiklonin annosta täytyy mahdollisesti nostaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja tsopiklonin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeista saadut tulokset eivät viittaa sikiövaurioiden riskin suurenemiseen. Valmiste voi aiheuttaa viimeisen raskauskolmanneksen tai synnytyksen aikana käytettäessä sikiölle ja/tai vastasyntyneelle negatiivisia farmakologisia vaikutuksia, kuten hypotoniaa, hengitysvaikutuksia ja hypotermiaa. Siksi tsopiklonia ei saa käyttää raskausaikana.

Määrättäessä tsopiklonia naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, heitä on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä tsopiklonihoidon lopettamiseksi, mikäli he harkitsevat raskautta tai epäilevät olevansa raskaana.

Jos äiti on käyttänyt bentsodiatsepiineja tai niiden kaltaisia lääkkeitä pitkäaikaisesti raskauden myöhäisessä vaiheessa, lapselle on saattanut kehittyä fyysinen lääkeaineriippuvuus ja vieroitusoireita saattaa esiintyä syntymän jälkeen.

Imetys

Tsopikloni erittyy rintamaitoon. Sitä ei suositella imettäville äideille, vaikka sen pitoisuus rintamaidossa onkin pieni.

Hedelmällisyys

Useissa tutkimuksissa urospuolisilla koe-eläimillä huomattiin hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tsopiklonihoito voi heikentää reaktiokykyä. Tämä on otettava huomioon tarkkaavaisuutta vaativissa tehtävissä, kuten autolla ajettaessa tai tarkkuutta vaativissa tehtävissä. Lääkkeen ottoa seuraavana päivänä voi esiintyä jälkivaikutuksia. Riski suurenee, jos tsopiklonia käytetään samanaikaisesti alkoholin kanssa, ja se suurenee entisestään, jos potilas ei nuku riittävästi. Tästä syystä potilaita on neuvottava välttämään koneiden käyttöä ja autolla ajoa hoidon loppuun asti tai kunnes on varmaa, että suorituskyky on ennallaan.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia esiintyy noin 10 prosentilla hoidetuista potilaista. Tavallisin haittavaikutus on kitkerä maku suussa. Se on usein ohimenevä haittavaikutus, jota esiintyy noin 4 prosentilla potilaista. Toiseksi tavallisin haittavaikutus on uneliaisuus, joka on annoksesta riippuvainen.

Haittavaikutusten yleisyydet ovat seuraavat: hyvin yleiset ($> 1/10$), yleiset ($> 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin).

Elinryhmä	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
Immuunijärjestelmä			Angioedeema ja anafylaktiset reaktiot, yliherkkyys		

Elinryhmä	Yleinen ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, < $1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Tunteeton
Psykkiset häiriöt		Agitaatio, painajaiset	Unissakävely (ks. kohta 4.4), ahdistuneisuus, ärtyisyys, aggressiivisuus, raivokohtaukset, psykoosi, epäasianmukainen käytös, johon voi liittyä muistinmenetyt, aistiharhat, sekavuus, levottomuus, keskittymisvaikeu det, anterogradinen amnesia, libidon häiriöt		Tunteiden latistuminen, fyysinen riippuvuus, psykkinen riippuvuus (ks. kohta 4.4), harhaluulot
Hermosto	Uneliaisuus, makuainin muutokset (kitkerä/metalli nen maku)	Päänsärky, huimaus		Kouristukset	Heikentynyt valppaus, ataksia
Silmät					Näköhäiriö (kaksoiskuvat)
Ruoansulatuselim istö	Suun kuivuminen	Pahoinvointi	Oksentelu, ripuli, dyspepsia		
Iho ja ihonalainen kudos			Eksanteema, kutina, nokkosihottuma, hikoilu		
Luusto, lihakset ja sidekudos					Lihashyökköus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus			Horjuvuus
Tutkimukset			Seerumin transaminaasiarvo jen tai alkaalisen fosfaasiarvojen lievä tai kohtalainen nousu		
Vammat ja myrkytykset			Kaatuilu (jäkkäillä potilailla on riski kaatua ja saada murtumia)		

Hoidon lopettamisen jälkeen on raportoitu esiintyneen vieroitusoireita (ks. kohta 4.4). Vieroitusoireet vaihtelevat ja niihin kuuluvat unihäiriöt, äärimmäinen ahdistuneisuus, vapina, lihaskipu, jännittyneisyys, levottomuus, voimakas hikoilu, kiihtyneisyys, sekavuus, päänsärky, sydämentykytys, sydämen tiheälyöntisyys, houretila, painajaisunet, aistiharhat ja ärtyneisyys. Vaikeissa tapauksissa oireina voi olla myös derealisaatio, depersonalisaatio, hyperakusia, raajojen tunnottomuus ja pistely, yliherkkyys valolle, äänille ja fyysiselle kosketukselle, takykardia, delirium, hallusinaatiot tai epileptiset kohtaukset.

Uneliaisuutta, tunteiden latistumista, vähentynyttä valppautta, sekavuutta, uupumusta, päänsärkyä, huimausta, lihasheikkoutta, ataksiaa ja kaksoiskuvia esiintyy pääasiassa hoidon alussa ja ne yleensä häviävät hoidon jatkuessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Toksisuus

Suuria yksilöllisiä vaihteluita. 5 mg 1½-vuotiaalle on aiheuttanut lievän myrkytyksen. Noin 30 mg 6-vuotiaalle on aiheuttanut keskivaikean myrkytyksen. 22,5 - 50 mg aikuisille ja 40 mg vanhuksille on aiheuttanut lievän myrkytyksen. > 50 - < 100 mg aikuisille on aiheuttanut lievän tai keskivaikean myrkytyksen. 100 mg aikuisille on aiheuttanut syvän tajuttomuuden. 187 mg alkoholin kanssa on aiheuttanut aikuisille vaikean myrkytyksen.

Oireet

Keskushermostolaman oireet voivat yliannoksen suuruuden mukaan vaihdella uneliaisuudesta koomaan. Lievissä tapauksissa oireisiin kuuluvat uneliaisuus, sekavuus ja horrostila; vakavammissa tapauksissa oireisiin saattavat kuulua ataksia, hypotonia, hypotensio, hengityslama ja syvä tajuttomuus. 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

Hoito on oireiden mukaista ja keskittyy elintoimintojen, kuten hengityksen ja sydämen toiminnan, seuraamiseen ja tukemiseen. Mahahuuhtelusta tai lääkehiilen käytöstä on hyötyä vain heti yliannoksen ottamisen jälkeen. Flumatseniili voi kumota keskushermoston lamaantumisen ja hengityslaman ja sitä käytetään lähinnä vaikeissa myrkytystapauksissa intubaation ja hengityshoidon välttämiseksi. Huomaa, että flumatseniilin vaikutus kestää lyhemmän ajan kuin tsopiklonin.

Hemodialyysistä ei ole hyötyä, koska tsopiklonin jakautumistilavuus on suuri.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Zopiklon Mylan -tablettien vaikuttava aine tsopikloni kuuluu syklopyrroloneihin, jotka eroavat muista unilääkkeistä rakenteeltaan. Se on farmakologisilta ominaisuuksiltaan hypnootti, sedatiivi, anksiolyytti, antikonvulsantti ja lihasrelaksantti. Tsopiklonilla on suuri affiniteetti makromolekulaarisen GABA_A-reseptorikompleksin sitoutumiskohtiin, joissa se indusoi spesifisiä konformaatiomuutoksia ja vahvistaa GABA-merkkiaineen normaalia välittymistä keskushermostossa. Tsopiklonin vaikutus alkaa nopeasti (noin 30 minuutin kuluessa annosta). Se nopeuttaa nukahtamista, pidentää unen kestoa ja vähentää yöllisiä heräämiskertoja. Jos suositusannostusta noudatetaan, REM-unen ja syvän unen kesto (univaiheet III ja IV) ei muutu.

Toleranssin kehittymistä lääkkeen unettavalle vaikutukselle ei ole osoitettu.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Tsopiklonin biologinen hyötyosuus on noin 80 %. Enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5 - 2 tunnissa, ja se on 3,75 mg:n annoksen jälkeen noin 30 ng/ml ja 7,5 mg:n annoksen jälkeen noin 60 ng/ml. Imeytyminen voi hidastua, jos tsopikloni otetaan makuuasennossa.

Jakautuminen

Tsopikloni jakautuu nopeasti verenkierrosta. Jakautumistilavuus on 1,3 l/kg. Tsopikloni sitoutuu proteiiniin noin 45-prosenttisesti eikä se saturoidu. Alle 1 % äidin ottamasta annoksesta kulkeutuu imeväiseen äidinmaidon välityksellä.

Biotransformaatio

Akkumulaatiota ei tapahdu jatkuvan annostuksen jälkeen ja yksilölliset erot näyttävät olevan pieniä. Suuri osa tsopiklonista metaboloituu maksassa dekarboksyloitumalla. Metaboliaa ei ole täysin kuvattu, noin 15 % annoksesta muuntuu inaktiiviseksi N-desmetyylitsopikloniksi ja noin 11 % N-oksiditsopikloniksi, joka ei ole yhtä aktiivinen kuin kanta-aine ja jolla ei ole kliinistä merkitystä. Näiden puoliintumisajat ovat 7,4 ja 4,5 tuntia, edellä kuvatussa järjestyksessä.

Eliminaatio

Tsopiklonin vähäinen munuaispuhdistuma (noin 8,4ml/min verrattuna plasmapuhdistumaan, 232 ml/min) osoittaa, että tsopikloni poistuu pääasiassa metaboloitumalla.

Puoliintumisaika on 5 tuntia, mutta iäkkäillä se pitenee noin 7 tuntiin. Iäkkäillä potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa tsopiklonin akkumulaatiota plasmassa ei havaittu jatkuvan annostuksen jälkeen.

Maksakirroosipotilailla hidas demetylaatioprosessi aiheuttaa tsopiklonin plasmapuhdistuman hidastumisen noin 40 % :lla. Tästä syystä annos on sovitettava näille potilaille. Munuaisten vajaatoiminnassa ei havaittu tsopiklonin tai sen metaboliittien akkumulaatiota pitkäaikaisessa annossa. Tsopikloni läpäisee dialyysikalvon.

Tsopiklonista erittyy virtsaan konjugoitumattomina metaboliitteina (N-oksidi- ja N-desmetyyli-johdoksina) noin 80 % ja ulosteisiin noin 16 %. Noin 5 % annetusta tsopikloniannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Valmisteesta ei ole muita turvallisuuden arvioinnin kannalta merkityksellisiä prekliinisiä tietoja kuin mitä muualla tässä valmisteyhteenvedossa on jo esitetty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletoidin:

Laktoosi

Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön

Maissitärkkelys

Povidoni

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10, 30 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia PVdC/Alumiini-läpipainopakkauksissa sekä 100 kalvopäällysteisen tabletin kerta-annos läpipainoliuskkoissa (100 x 1). Läpipainoliuskat on pakattu koteloon.

100, 250 ja 500 kalvopäällysteistä tablettia polypropeenimuovipurkissa, joissa polypropeenimuovikorkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB

PL 23033

104 35 Tukholma

Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16338

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.5.2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.1.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.12.2018