

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zopiclone Orion 3,75 mg kalvopäällysteiset tabletit
Zopiclone Orion 7,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

3,75 mg
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3,75 mg tsopiklonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi tabletti sisältää 16 mg laktoosimonohydraattia.

7,5 mg
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7,5 mg tsopiklonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi tabletti sisältää 32 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

3,75 mg
Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 6 mm.

7,5 mg
Valkoinen tai melkein valkoinen, soikea (10 mm x 5 mm), kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten tilapäiseen ja lyhytaikaiseen unettomuuteen. Kroonisen unettomuuden tukihoitona aikuisille rajoitetun ajan.

Hoito bentsodiatsepiineilla ja niiden kaltaisilla lääkeaineilla on aiheellista vain, jos unettomuus on vaikea-asteinen, toimintakykyä haittaava tai erityisen rasittava.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt. Pienintä tehokasta annosta on käytettävä.

Hoito kestää yleensä muutamasta päivästä kahteen viikkoon. Hoidon ei tulisi kestää pidempään kuin neljä viikkoa, johon sisältyy myös lääkeshoidon asteittainen lopettaminen. Joissakin tapauksissa saattaa olla tarpeen pidentää hoidon kestoä, mutta potilaan tila on siinä tapauksessa arvioitava uudelleen.

Annostus

Zopiclone Orion 5 mg -tableteilla ei ole myyntilupaa. Muista tsopiklonivalmisteista saattaa olla saatavilla 5 mg:n annos, jos potilas tarvitsee kyseistä vahvuutta.

Aikuiset

Tavallinen aloitusannos on 5–7,5 mg ennen nukkumaanmenoa. Hoidon on oltava mahdollisimman lyhyt, eikä se saa kestää neljää viikkoa pidempään.

Iäkkäät

Iäkkäille aloitusannos on 3,75 mg. Annos voidaan myöhemmin nostaa 5 mg:aan ja tarvittaessa 7,5 mg:aan.

Maksan vajaatoiminta

Koska tsopiklonin eliminaatio saattaa vähentyä potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta, aloitusannoksen on oltava 3,75 mg. Annos voidaan myöhemmin nostaa 5 mg:aan ja tarvittaessa 7,5 mg:aan. Käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Tsopiklonin tai sen metaboliittien kertymistä ei ole havaittu potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta. Siitä huolimatta hoidon aloittamista 3,75 mg:n annoksella suositellaan potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta.

Krooninen hengitysvaje

Hoidon aloitusannos on 3,75 mg. Annos voidaan myöhemmin nostaa 5 mg:aan ja tarvittaessa 7,5 mg:aan.

Pediatriset potilaat

Tsopiklonia ei pidä käyttää alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon. Tsopiklonin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Lääke otetaan juuri ennen nukkumaanmenoa. Tabletteja ei saa ottaa makuuasennossa, koska se saattaa hidastaa imeytymistä.

Vain suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Myasthenia gravis.
- Hengitysvaje.
- Vaikea uniapnea.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- 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.

Unilääkkeet voivat aiheuttaa hengityslamaa, joten varovaisuutta on noudatettava määrättäessä tsopiklonia potilaille, joiden hengitystoiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.8).

Riippuvuus

Bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkeaineiden käyttö voi aiheuttaa fyysisen ja psyykkisen riippuvuuden. Tämänhetkisten kliinisten tietojen perusteella riippuvuuden kehittymisen riski on pieni, jos hoito kestää alle neljä viikkoa.

Riippuvuuden ja väärinkäytön riskiä lisää:

- annos ja hoidon kesto
- yhteiskäyttö alkoholin tai muiden psykotrooppisten aineiden kanssa
- aiempi alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttö
- jos potilaalla on persoonallisuushäiriö.

Kun fyysinen riippuvuus on kehittynyt, hoidon äkillisestä lopettamisesta seuraa vieroitusoireita. Näitä voivat olla päänsärky, lihaskipu, voimakas ahdistuneisuus, jännittyneisyys, levottomuus, sekavuus ja ärtyisyys. Vaikeissa tapauksissa voi ilmetä seuraavia oireita: derealisaatio, depersonalisaatio, hyperakuusi, raajojen puutuminen ja kihelmöinti, yliherkkyys valolle, äänille tai fyysiselle kontaktille, hallusinaatio tai epileptiset kohtaukset.

Rebound-UNETTOMUUS

Ohimenevä tilanne jossa ne oireet, jotka johtivat hoitoon bentsodiatsepiineilla tai niiden kaltaisilla aineilla, ilmaantuvat voimakkaampina hoidon lopettamisen jälkeen. Tähän saattaa liittyä myös muita reaktioita, kuten mielialan vaihtelua, ahdistuneisuutta ja levottomuutta. Koska vieroitusoireiden tai rebound-oireiden riski on suurempi hoidon äkillisen keskeyttämisen jälkeen, suositellaan annoksen pienentämistä asteittain (ks. kohta 4.8).

Hoidon kesto

Hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt (ks. kohta 4.2), eivätkä hoito ja sen asteittainen lopettaminen saa ylittää neljää viikkoa. Hoitoa voi jatkaa pidempään ainoastaan, jos potilaan tila arvioidaan uudelleen. Hoidon alussa potilaalle on hyvä kertoa hoidon lyhytkestoisuudesta ja selittää, miten annosta vähennetään asteittain.

On myös tärkeää kertoa mahdollisesta rebound-vaikutuksesta, jotta potilas ei huolestu rebound-oireista, joita vieroitusvaiheen aikana voi ilmetä. Lyhytvaikutteisten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkeaineiden käytön yhteydessä on havaittu, että vieroitusoireita voi ilmetä annosten välillä etenkin, jos annos on suuri.

Toleranssi

Muutaman viikon toistuva käyttö saattaa heikentää bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkeaineiden hypnoottista vaikutusta. Tsopiklonin osalta huomattavaa toleranssin kehittymistä ei ole kuitenkaan havaittu, kun tsopiklonia on käytetty korkeintaan neljän viikon jaksoina.

Anterogradinen muistinmenetys

Bentsodiatsepiinit ja niiden kaltaiset lääkeaineet saattavat aiheuttaa anterogradista muistinmenetystä etenkin muutaman tunnin aikana lääkkeen ottamisen jälkeen ja erityisesti, jos uni keskeytyy tai nukkumaanmeno viivästyy tabletin ottamisen jälkeen. Riskin pienentämiseksi potilaiden on huolehdittava siitä, että he saavat nukkua keskeytyksettä 7–8 tuntia (ks. kohta 4.8).

Psikomotoristen toimintojen heikentyminen

Muiden sedatiivien/unilääkkeiden tavoin tsopiklonilla on keskushermostoa lamaavia vaikutuksia. Psikomotoristen toimintojen, kuten ajokyvyn, heikentymisen riski kasvaa, jos tsopiklonia otetaan alle 12 tuntia ennen hyvää vireystasoa vaativien toimien suorittamista, otetaan suositusannosta suurempi annos tai jos tsopiklonia otetaan samanaikaisesti muiden keskushermostoa lamaavien tai tsopiklonin pitoisuutta veressä lisäävien lääkkeiden tai alkoholin kanssa (ks. kohta 4.5). Potilasta on kehoitettava välttämään hyvää vireystasoa tai motorikkaa vaativien toimien suorittamista, kuten koneiden käyttöä tai moottoriajoneuvon kuljettamista, tsopiklonin ottamisen jälkeen ja erityisesti 12 tunnin ajan lääkkeen ottamisen jälkeen.

Psyykkiset ja paradoksaaliset reaktiot

Levottomuutta, kiihtymystä, ärtyisyyttä, aggressiivisuutta, harhaluuloja, kiukunpurkauksia, painajaisia, hallusinaatioita, psykooseja, epäasiallista käytöstä ja muita käyttäytymiseen liittyviä

vaikutuksia saattaa ilmetä bentsodiatsepiineja ja niiden kaltaisia lääkkeitä käytettäessä. Lääkehoito on keskeytettävä, jos tällaisia oireita ilmenee. Nämä reaktiot ovat todennäköisempiä lapsilla ja iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.8).

Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

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

Jos potilaalle päätetään määrätä Zopiclone Orion -valmistetta samanaikaisesti opioidien kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen (ks. myös yleiset annossuositukset kohdassa 4.2).

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

Unissakävely ja sen kaltainen käytös

Kompleksista unikäyttäytymistä, kuten unissakävelyä ja muuta sen kaltaista käyttäytymistä, kuten auton ajamista unessa, ruuan valmistamista ja syömistä, puhelinsoittoja tai seksin harrastamista, johon liittyy tapahtuman muistamattomuus, on raportoitu potilailla, jotka ovat ottaneet tsopiklonia eivätkä ole olleet täysin hereillä. Tällaisia tapahtumia saattaa ilmetä tsopiklonia ensimmäistä kertaa käytettäessä tai myöhemmän käytön yhteydessä. Hoito on lopetettava välittömästi, jos potilaalla ilmenee kompleksista unikäyttäytymistä, sillä tilanne voi aiheuttaa vaaraa potilaalle itselleen tai muille (ks. kohta 4.3). Alkoholin ja muiden keskushermostoon vaikuttavien rauhoittavien lääkkeiden käyttö sekä tsopiklonin käyttö maksimiannoksen ylittävillä annoksilla näyttää lisäävän tällaista käyttäytymistä.

Itsemurha-ajatus/itsemurhayritys/itsemurha ja masennus

Jotkin epidemiologiset tutkimukset viittaavat itsemurha-ajatusten, itsemurhayritysten ja itsemurhien ilmaantuvuuden suurenemiseen potilailla, jotka ovat saaneet bentsodiatsepiineja tai muita unilääkkeitä, kuten tsopiklonia. Tätä on havaittu sekä masennuspotilailla että potilailla, joilla ei ole masennusta. Syy-yhteyttä ei ole kuitenkaan vahvistettu.

Kuten muutkaan unilääkkeet, tsopikloni ei sovi masennuksen hoitoon ja se saattaa jopa peittää masennuksen oireet (itsemurhat saattavat lisääntyä tällaisilla potilailla).

Tsopiklonia on annettava varoen potilaille, joilla on masennusoireita. Tällaisilla potilailla saattaa ilmetä myös itsemurhataipumuksia, joten heille on tahallisen yliannostuksen riskin vuoksi annettava tsopiklonia käyttöön mahdollisimman pieni määrä kerrallaan. Taustalla olevan masennuksen oireet saattavat tulla esiin tsopiklonin käytön aikana. Koska unettomuus saattaa olla masennuksen oire, potilaan tila on arvioitava uudelleen, jos unettomuus jatkuu.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Tavallista pienempää annosta suositellaan, ks. kohta 4.2. Bentsodiatsepiineja ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, sillä ne voivat altistaa enkefalopatian kehittymiselle (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Tavallista pienempää annosta suositellaan, ks. kohta 4.2.

Hengitysvaje

Tavallista pienempää annosta suositellaan hengityslaman riskin vuoksi potilaille, joilla on hengitysvaje.

Pediatriset potilaat

Tsopiklonia ei pidä käyttää alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon. Tsopiklonin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Iäkkäät

Iäkkäille on annettava tavallista pienempi annos (ks. kohta 4.2). Tsopiklonin lihaksia rentouttavan vaikutuksen vuoksi etenkin iäkkäillä henkilöillä on riski kaatua, jos he nousevat yöllä ylös.

Bentsodiatsepiineja ja niiden kaltaisia lääkkeitä ei suositella ensisijaiseksi lääkkeeksi psykoosien hoitoon. Bentsodiatsepiineja ja niiden kaltaisia lääkkeitä ei pidä käyttää ainoana lääkkeenä masennuksen tai masennukseen liittyvän ahdistuneisuuden hoitoon (saattaa lisätä masennuspotilailla taipumusta itsemurhaan). Bentsodiatsepiineja ja niiden kaltaisia lääkkeitä on käytettävä erittäin varoen potilailla, joilla on tai on ollut alkoholi- tai lääkeriippuvuus.

Zopiclone Orion sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooסי-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

Samanaikaista käyttöä alkoholin kanssa ei suositella. Tsopiklonin sedatiivinen vaikutus voi voimistua, jos sitä käytetään samanaikaisesti alkoholin kanssa. Tämä vaikuttaa potilaan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Yhteisvaikutus huomioitava ja annosta mahdollisesti muutettava:

Samanaikainen käyttö muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa, kuten antipsykoottiset lääkkeet (neuroleptit), unilääkkeet, anksiolyytit/sedatiivit, masennuslääkkeet, euforisoivat analgeetit, epilepsialääkkeet, anesteetit ja sedatiiviset antihistamiinit, saattaa voimistaa tsopiklonin keskushermostoa lamaavaa vaikutusta, ja niiden käyttöä on sen vuoksi harkittava tarkoin. Euforisoivien analgeettien samanaikainen käyttö voi myös lisätä euforiaa, mikä saattaa aiheuttaa voimakkaan psyykkisen riippuvuuden.

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

Tsopiklonin ja lihasrelaksanttien samanaikainen käyttö saattaa lisätä lihaksia rentouttavaa vaikutusta.

Koska tsopikloni metaboloituu CYP3A4-isoentsyymien kautta, tsopiklonin pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua annettaessa samanaikaisesti CYP3A4:n estäjiä, kuten makrolideja, atsoleja, HIV-proteasiinin estäjiä tai greippimehua. Annettaessa tsopiklonia samanaikaisesti CYP3A4:n estäjän kanssa tsopiklonin annosta saatetaan joutua pienentämään.

Erytromysiinin vaikutusta tsopiklonin farmakokinetiikkaan on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla. 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.

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

Tsopiklonin pitoisuus plasmassa saattaa vähentyä, jos sitä käytetään samanaikaisesti CYP3A4-entsyymiä indusoivien lääkkeiden, kuten fenobarbitaalin, fenytoiinin, karbamatsapiinin, rifampisiinin

tai mäkikuismaa sisältävien valmisteiden, kanssa. Tällöin tsopiklonin annosta täytyy mahdollisesti nostaa.

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

Tsopiklonin turvallisuudesta raskauden ja imetyksen aikana ihmisellä ei ole riittävästi tietoa.

Raskaus

Tsopiklonin käyttöä raskauden aikana ei suositella.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia.

Tsopikloni läpäisee istukan.

Kohorttitutkimuksista kerätyistä laajoista tiedoista (yli 1 000 raskaudesta) ei ole saatu näyttöä siitä, että altistus bentsodiatsepiineille tai bentsodiatsepiinien kaltaisille aineille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana aiheuttaisi epämuodostumien ilmaantumista. Joissakin tapaus-verrokkitutkimuksissa todettiin kuitenkin huuli-suulakihalkion ilmaantuvuuden suurenemista käytettäessä bentsodiatsepiineja raskauden aikana.

Joissakin tapauksissa on kuvattu vähentynyttä sikiön liikkumista ja sikiön sydämen sykevaihtelua, kun bentsodiatsepiineja tai bentsodiatsepiinien kaltaisia aineita on annettu toisen ja/tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten aineiden, kuten tsopiklonin, antoon raskauden loppuvaiheessa tai synnytyksen aikana on liittynyt vastasyntyneeseen kohdistuneita vaikutuksia, kuten hypotermiaa, hypotoniaa, syömisvaikeuksia (velton lapsen oireyhtymä) ja hengityslamaa, jotka johtuvat lääkevalmisteen farmakologisista vaikutuksista. Vaikeita vastasyntyneen hengityslamatapauksia on raportoitu.

Jos äiti käyttää sedatiiveja/unilääkkeitä raskauden loppuvaiheessa, lapselle saattaa myös kehittyä fyysinen riippuvuus ja hänellä voi olla syntymän jälkeen vieroitusoireita.

Vastasyntyneen asianmukaista seuranta postnataalikauden aikana suositellaan.

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

Imetys

Tsopikloni erittyy rintamaitoon. Imettävien äitien on vältettävä tsopiklonin käyttöä, vaikka sen pitoisuus rintamaidossa onkin pieni.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sedaatio, muistinmenetykset sekä heikentynyt keskittymiskyky ja lihastoiminta saattavat heikentää ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä. Katso myös kohta 4.4 Psykomotoristen toimintojen heikentyminen. Riski kasvaa, jos tsopiklonia otetaan samanaikaisesti alkoholin kanssa. Riski on erityisen suuri silloin, kun unen määrä ei ole ollut riittävä. Potilasta on kehoitettava olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita hoidon aikana tai kunnes voidaan varmistua siitä, että potilas suoriutuu näistä tehtävistä. Jälkivaikutusten vuoksi tämä varoitus on huomioitava myös tsopiklonin ottamista seuraavana aamuna.

4.8 Haittavaikutukset

Tässä kappaleessa haittavaikutusten yleisyydsluokat on määritelty seuraavasti:

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 esiintyvyyden arviointiin)

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä				Angioedeema, anafylaktiset reaktiot	
Psyykkiset häiriöt		Kiihtymys, painajaiset	Sekavuus, libidon häiriöt, ärtyisyys, aggressio, hallusinaatiot, masennus ^I		Levottomuus, harhaluulot, vihaisuus, epätavallinen käytös (saattaa liittyä muistinmenetykseen), kompleksinen unikäyttäytyminen, kuten unissakävely (ks. kohta 4.4), riippuvuus, vieroitusoireyhtymä ^{II}
Hermosto	Dysgeusia (kitkerä maku), uneliaisuus	Vireystason laskeminen, päänsärky, huimaus	Anterogradinen muistinmenetys		Ataksia, parestesia, kognitiiviset häiriöt, kuten muistin heikentyminen, huomiokyvyn heikkeneminen, puhehäiriöt
Silmät					Kaksoiskuvat
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus (ks. kohta 4.4).		Hengityslama (ks. kohta 4.4)
Ruuansulatuselimistö	Suun kuivuminen	Pahoinvointi, huonovointisuus, vatsakipu	Oksentelu		Dyspepsia
Maksa ja sappi				Kohonnut seerumin transaminaasipitoisuus ja/tai veren alkalisen fosfaatin arvo (vähän tai kohtalaisesti)	

Iho ja ihonalainen kudus			Allergiset ihoreaktiot (mukaan lukien ihottuma, kutina, nokkosihottuma)		
Luusto, lihakset ja sidekudos					Lihashyökkös
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Vaikeus nousta ylös aamuisin, uupumus			
Vammat ja myrkytykset			Kaatuminen (lähinnä iäkkäillä potilailla) (ks. kohta 4.2)		

¹ Taustalla olevan masennuksen oireet saattavat tulla esiin bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkeaineiden käytön aikana.

¹¹ Tsopiklonon käyttö saattaa aiheuttaa fyysisen riippuvuuden jo tavallisia hoitoannoksia käytettäessä, ja hoidon keskeyttäminen saattaa aiheuttaa vieroitusoireita tai rebound-vaikutuksia (ks. kohta 4.4). Myös psyykkistä riippuvuutta voi ilmetä. Väärinkäyttöä on havaittu.

Vieroitusoireita on raportoitu ilmenneen tsopiklonista vieroituksen aikana (ks. kohta 4.4).

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkeaineiden yliannostus ei yleensä ole hengenvaarallinen, ellei niitä käytetä yhdessä muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa alkoholi mukaan lukien. Muut riskitekijät, kuten samanaikaiset sairaudet ja heikko yleiskunto, voivat pahentaa oireita ja johtaa harvinaisissa tapauksissa potilaan kuolemaan.

Minkä tahansa lääkevalmisteen yliannostuksen hoidossa on otettava huomioon se, että potilas on saattanut ottaa useita eri aineita.

Oireet

Bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkeaineiden yliannostuksen oireena on yleensä keskushermoston lamaantuminen, jonka vaikeusaste vaihtelee uneliaisuudesta syvään tajuttomuuteen. Lievissä tapauksissa oireita ovat esimerkiksi uneliaisuus, sekavuus ja horrostila; vaikeammassa tapauksissa mm. ataksia, hypotonia, hypotensio, methemoglobinemia, hengitysvaikeudet, tajuttomuus (harvoin) ja kuolema (erittäin harvoin).

Hoito

Suun kautta otettavien bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkeaineiden yliannostusta on hoidettava oksennuttamalla (tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta), jos potilas on tajuissaan. Tajuttomalle potilaalle on tehtävä mahahuuhtelu, jonka aikana potilaan hengitystiet on pidettävä vapaina. Jos mahalaukun tyhjentäminen ei ole suositeltavaa, potilaalle pitää imeytymisen vähentämiseksi antaa aktiivihiihtä. Mahahuuhtelusta tai lääkehiilen käytöstä on hyötyä vain pian tsopiklonin ottamisen jälkeen. Potilaan hengitys- ja sydäntoimintoihin on kiinnitettävä tehohoidossa erityistä huomiota. Hemodialyysistä ei ole apua yliannostuksen hoidossa, koska tsopiklonin jakautumistilavuus on suuri.

Flumatseniili voi olla hyödyllinen antidootti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, bentsodiatsepiinin kaltaiset lääkeaineet. ATC-koodi: N05CF01

Tsopikloni on bentsodiatsepiinin kaltainen syklopyrroloniryhmään kuuluva unilääke. Se on farmakologisilta ominaisuuksiltaan sedatiivi, anksiolyytti, antikonvulsantti ja lihasrelaksantti. Nämä vaikutukset johtuvat tsopiklonin suuresta affiniteetistä ja spesifisestä agonistivaikutuksesta keskushermoston reseptoreissa, jotka kuuluvat GABA-makromolekyylireseptorikompleksiin, joka säätelee kloridi-ionikanavan avautumista. On kuitenkin osoitettu, että tsopikloni ja muut syklopyrrolonit vaikuttavat eri kohdassa kuin bentsodiatsepiinit, mukaan lukien erilaiset muodostumiseen liittyvät muutokset reseptorikompleksissa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Tsopiklonin biologinen hyötyosuus on noin 80 %. Huippupitoisuudet plasmassa, jotka ovat noin 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. Ruuan nauttiminen ei vaikuta tsopiklonin imeytymiseen. Imeytyminen voi hidastua, jos tsopikloni otetaan makuuasennossa.

Jakautuminen

Tsopikloni jakautuu nopeasti verenkiertoon. Jakautumistilavuus on 1,3 l/kg. Tsopiklonin sitoutuminen proteiiniin on noin 45-prosenttista ja kyllästymätöntä. Rintamaitoon erittyvä määrä on enintään 1,0 % äidin ottamasta annoksesta.

Biotransformaatio

Kumuloitumista ei tapahdu toistuvasti annettaessa, ja yksilöiden väliset vaihtelut vaikuttavat olevan vähäisiä. Tsopikloni metaboloituu pääasiallisesti dekarboksylaation kautta maksassa. Noin 11 % annoksesta muuntuu N-oksiditsopikloniksi, joka ei ole yhtä aktiivinen kuin kanta-aine ja jolla ei ole kliinistä merkitystä. Noin 15 % annoksesta muuntuu inaktiiviseksi N-desmetyylitsopikloniksi. N-oksiditsopiklonin puoliintumisaika on noin 4,5 tuntia ja N-desmetyylitsopiklonin noin 7,4 tuntia.

Eliminaatio

Tsopiklonin puoliintumisaika on noin 5 tuntia.

Plasmapuhdistumaan (232 ml/min) verrattuna tsopiklonin vähäinen munuaispuhdistuma (keskimäärin 8,4 ml/min) viittaa siihen, että tsopiklonin puhdistuma tapahtuu pääasiassa metabolian kautta. Tsopiklonia eliminoituu virtsateitse (n. 80 %) lähinnä vapaina metaboliitteina (N-oksidi- ja N-desmetyyliyhdistökset) ja ulosteen mukana (n. 16 %).

Farmakokinetiikka erityisissä väestöryhmissä

Iäkkäät

Tsopiklonin puoliintumisaika on iäkkäillä 7 tuntia. Useissa iäkkäillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole todettu tsopiklonin kumuloitumista plasmaan toistuvia annoksia käytettäessä.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, ei ole todettu tsopiklonin eikä sen metaboliittien kumuloitumista pitkäaikaiskäytössä. Tsopikloni läpäisee dialyysikalvon.

Maksan vajaatoiminta

Maksakirroosipotilailla hidas demetylaatioprosessi vähentää tsopiklonin plasmapuhdistumaa noin 40 %. 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

Tabletin ydin:

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti

Maissitärkkelys

Laktoosimonohydraatti

Tärkkelys, esigelatinoitu

Hydroksiopropyylise lluloosa

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Alumiini/PVC-läpipainopakkaus: 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

3,75 mg: 33834
7,5 mg: 33835

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.1.2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.7.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.7.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zopiclone Orion 3,75 mg filmdragerade tabletter

Zopiclone Orion 7,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

3,75 mg:

Varje filmdragerad tablett innehåller 3,75 mg zopiklon.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller även 16 mg laktosmonohydrat.

7,5 mg:

Varje filmdragerad tablett innehåller 7,5 mg zopiklon.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller även 32 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

3,75 mg

Vita till benvita, runda, diameter 6 mm, bikonvexa filmdragerade tabletter.

7,5 mg

Vita till benvita, ovala (10 mm x 5 mm), bikonvexa filmdragerade tabletter med brytskåra på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tillfälliga och kortvariga sömnbesvär hos vuxna. Understödjande terapi, under begränsad tid, vid behandling av kroniska sömnbesvär hos vuxna.

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser är endast indicerade när störningen är svår, handikappande eller gör att patienten utsätts för extrem påfrestning.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Behandlingstiden varierar vanligtvis från några dagar upp till 2 veckor, med ett maximum på 4 veckor inklusive nedtrappningsfasen. I vissa fall kan det vara nödvändigt att förlänga behandlingen bortom denna maxgräns. I så fall får det dock endast ske efter en ny utvärdering av patientens tillstånd.

Dosering

Zopiclone Orion finns inte godkänt i styrkan 5 mg. I de fall patienten behöver en dos på 5 mg kan den styrkan finnas tillgänglig för andra produkter med zopiklon.

Vuxna

Vanlig startdos är 5-7,5 mg vid sänggåendet. Behandlingstiden bör vara så kort som möjligt och inte överstiga 4 veckor.

Äldre

Behandlingen av äldre patienter bör inledas med en dos på 3,75 mg. Dosen kan senare ökas till 5 mg och vid behov upp till 7,5 mg.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom elimineringen av zopiklon kan vara reducerad hos patienter med nedsatt leverfunktion ska behandlingen inledas med dosen 3,75 mg. Dosen kan därefter ökas till 5 mg, och vid behov upp till 7,5 mg. Gravyt nedsatt leverfunktion är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Även om man inte har observerat någon ackumulering av zopiklon eller dess metaboliter hos patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas det att behandlingen av patienter med nedsatt njurfunktion inleds med 3,75 mg.

Kronisk andningssvikt

Behandlingen ska inledas med dosen 3,75 mg. Dosen kan därefter ökas till 5 mg och, vid behov, upp till 7,5 mg.

Pediatrik population

Zopiclone Orion ska inte användas av barn och ungdomar under 18 år. Säkerhet och effekt för zopiklon för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Administreringsätt

Läkemedlet ska tas strax före sänggåendet. Tabletterna bör inte tas i liggande ställning på grund av att absorptionen då kan fördröjas.

Endast för oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Myastenia gravis
- Andningssvikt
- Svår sömnapné
- Gravyt nedsatt leverfunktion
- Tidigare komplexa sömnbeteenden efter intag av zopiklon (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Eftersom sedativa /hypnotiska medel kan orsaka andningsdepression, ska försiktighetsåtgärder vidtas om zopiklon förskrivs till patienter med nedsatt lungfunktion (se avsnitt 4.8).

Beroende

Användning av bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser kan leda till ett fysiskt och psykiskt beroende av dessa medel. Den kliniska erfarenheten hittills tyder på att risken för beroende är minimal när behandlingstiden begränsas till mindre än 4 veckor.

Risken för beroende eller missbruk ökar med:

- Dosen och behandlingstiden
- Användning av alkohol eller andra psykofarmaka
- Den är även högre hos patienter med alkohol- eller drogmissbruk i anamnesen
- De patienter som har en utpräglad personlighetsstörning.

Om ett fysiskt beroende utvecklas kommer plötslig utsättning av behandlingen att medföra utsättningssymtom. De kan yttra sig som huvudvärk, muskelsmärter, extrem ångest, spänningar, rastlöshet, förvirring och irritabilitet. I svåra fall kan följande symtom uppträda: överklighetskänsla, depersonalisation, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud eller fysisk kontakt, hallucinationer eller epileptiska anfall.

Rebound insomni

Efter utsättning av behandling med en bensodiazepin eller bensodiazepinliknande substans kan ett övergående syndrom uppträda, där de symtom som ledde till behandlingen med en bensodiazepin eller bensodiazepinliknande substans återkommer i svårare form. Detta syndrom kan åtföljas av andra reaktioner, såsom humörförändringar, ångest och rastlöshet. Eftersom risken för utsättningssymtom eller reboundsymtom är större efter ett abrupt avbrytande av behandlingen, rekommenderas det att dosen minskas gradvis (se avsnitt 4.8).

Behandlingstid

Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se avsnitt 4.2) men inte längre än 4 veckor inklusive nedtrappningsfasen. Denna tid får endast överskridas efter en ny bedömning av patientens tillstånd. Det kan vara av värde att i början av behandlingen informera patienten om att behandlingen kommer att bli kortvarig, samt att noggrant förklara hur dosen gradvis ska sänkas.

Det är även viktigt att informera patienten om risken för att reboundfenomen uppträder, så att patienten inte oroar sig i onödan över förekomsten av sådana symtom under nedtrappningsfasen av behandlingen. När det gäller bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser med kort verkningsstid, finns indikationer att utsättningssymtom kan förekomma inom doseringsintervallet, i synnerhet om dosen är hög.

Tolerans

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

Anterograd amnesi

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser kan orsaka anterograd amnesi, speciellt några timmar efter intag av läkemedlet, i synnerhet om sömnen störs eller om sänggåendet försenas efter det att man har tagit tabletten. För att minska risken bör patienterna säkerställa att de kommer att kunna sova ostört i 7–8 timmar (se avsnitt 4.8).

Nedsatt psykomotorisk funktion

Liksom andra sedativa /hypnotiska medel har zopiklon CNS-depressiv effekt. Risken för psykomotorisk störning, som nedsatt körförmåga, ökar om; zopiklon intas inom 12 timmar innan aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet, doser över de rekommenderade används, eller zopiklon används samtidigt som andra CNS- depressiva läkemedel, alkohol eller andra läkemedel som ökar nivåerna av zopiklon (se avsnitt 4.5). Patienterna bör avrådas från att utföra farliga arbetsuppgifter som kräver skärpt uppmärksamhet eller motorisk kontroll, som att använda maskiner eller köra ett motorfordon, efter administrering av zopiklon och i synnerhet under de första 12 timmarna efter administrering.

Psykiatriska och paradoxala reaktioner

Reaktioner som rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, raseriutbrott, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, avvikande beteende och andra beteendestörningar kan förekomma vid användning av bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser. Om detta är fallet bör läkemedlet sättas ut. Risken för sådana reaktioner är större hos barn och äldre (se avsnitt 4.8).

Risk vid samtidig användning av opioider:

Samtidig användning av Zopiclone Orion och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Zopiclone Orion med opioider till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga.

Om det beslutas att förskriva Zopiclone Orion samtidigt med opioider, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se även dosrekommendation i avsnitt 4.2).

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare (om relevant) om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Somnambulism och relaterade beteenden

Komplexa sömnbeteenden, inklusive sömngång och andra relaterade beteenden såsom att köra bil, laga och äta mat eller ringa telefonsamtal eller ha sex i sömnen utan att minnas händelsen efteråt, har rapporterats hos patienter som hade tagit zopiklon och inte var helt vakna. Dessa händelser kan inträffa efter det första intaget av zopiklon eller efter intag av zopiklon någon gång under behandlingen. Avbryt behandlingen omedelbart om en patient upplever ett komplext sömnbeteende, på grund av risken för patienten och andra personer (se avsnitt 4.3). Användning av alkohol och andra CNS-depressiva läkemedel tillsammans med zopiklon tycks öka risken för sådana beteenden. Detta gäller även användning av zopiklon i doser som överstiger den maximala rekommenderade dosen.

Självordstankar/självordsförsök/självord och depression

Vissa epidemiologiska studier tyder på en ökad incidens av självordstankar, självordsförsök och självord hos patienter som behandlas med bensodiazepiner eller andra hypnotika, såsom zopiklon. Detta har observerats både hos patienter med depression och patienter utan depression. Ett orsakssamband har dock inte fastställts.

Liksom andra hypnotiska medel ska zopiklon inte användas för att behandla depression, och kan till och med dölja symtom på depression (självord kan utlösas hos dessa patienter).

Zopiklon ska ges med försiktighet till patienter med symtom på depression. Självordstendenser kan förekomma. På grund av risk för en avsiktlig överdos hos dessa patienter, ska en så liten mängd zopiklon som möjligt förskrivas åt gången. En dold depression kan bli manifest vid behandling med zopiklon. Eftersom sömnlöshet kan vara ett symtom på depression ska patienten utvärderas på nytt om sömnlösheten kvarstår.

Specifika patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Reducerad dos rekommenderas, se avsnitt 4.2. Bensodiazepiner är inte indicerade för behandling av patienter med gravt nedsatt leverfunktion, eftersom de kan utlösa encefalopati (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Reducerad dos rekommenderas, se avsnitt 4.2.

Andningssvikt

Lägre dos rekommenderas till patienter med kronisk andningssvikt på grund av risken för andningsdepression.

Pediatrisk population

Zopiklon ska inte användas av barn och ungdomar under 18 år. Säkerhet och effekt för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Äldre

Äldre ska ges en reducerad dos (se avsnitt 4.2). Det finns en risk för fallolyckor, speciellt hos äldre när de går upp under natten, till följd av den muskelavslappande effekten hos zopiklon.

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser rekommenderas inte som primär behandling av psykoser. Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser ska inte användas som enda behandling av depression eller ångest kopplad till depression (dessa substanser kan utlösa suicid hos sådana patienter).

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser ska administreras med yttersta försiktighet till patienter med alkohol- eller drogmissbruk i anamnesen.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte:

Samtidig alkoholkonsumtion rekommenderas inte. Den sedativa effekten av zopiklon kan förstärkas när läkemedlet kombineras med alkohol. Detta kan inverka på patientens förmågan att köra bil och hantera maskiner.

Kombinationer som ska beaktas och kan kräva dosanpassning:

Kombination med andra CNS depressiva medel, som antipsykotiska läkemedel (neuroleptika), hypnotika, anxiolytika/sedativa, antidepressiva läkemedel, narkotiska analgetika, antiepileptika, anestetika och sederande antihistaminer måste övervägas noga, eftersom dessa läkemedel kan öka den CNS-depressiva effekten av zopiklon.

Kombination med narkotiska analgetika kan förstärka den euforiska effekten och leda till ökat psykiskt beroende.

Opioider: Samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Zopiclone Orion med opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av additiv CNS-depressiv effekt. Dosering och varaktighet av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Kombination av zopiklon med muskelavslappande medel kan öka den muskelavslappande effekten.

Eftersom zopiklon metaboliseras av CYP3A4, kan plasmanivåerna av zopiklon och således effekten av zopiklon öka vid användning i kombination med läkemedel som hämmar CYP3A4, t.ex. makrolider, azoler och HIV-proteashämmare, samt grapefruktjuice. Dosreduktion bör övervägas om zopiklon administreras tillsammans med CYP3A4-hämmare.

Effekten av erytromycin på farmakokinetiken för zopiklon har studerats på friska försökspersoner. AUC för zopiklon ökar med 80 % i närvaro av erytromycin, vilket tyder på att erytromycin kan hämma metabolism av läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. Följden av detta blir att den hypnotiska effekten hos zopiklon kan förstärkas.

Samtidig administrering av itraconazol (som hämmar CYP3A4-medierad metabolism) ökar den biologiska tillgängligheten av zopiklon med 70 %.

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

Rifampicin ger en kraftig induktion av metaboliseringen av zopiklon, troligen via CYP3A4. Plasmakoncentrationen av zopiklon minskar med cirka 80 % och dess effekter vid psykomotoriska tester reduceras signifikant. En ökad dos av zopiklon kan krävas under dessa förhållanden.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Det finns inte tillräckligt med data rörande zopiklon för att bedöma dess säkerhet under graviditet och amning hos människa.

Graviditet

Zopiklon rekommenderas inte under graviditet.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter.

Zopiklon passerar placentan.

En stor mängd data gällande gravida kvinnor (mer än 1 000 graviditetsutfall) som samlats in från kohortstudier har inte påvisat evidens för förekomsten av missbildningar efter exponering för bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande substanser under graviditetens första trimester. I vissa fall-kontrollstudier har dock en ökad incidens av läpp- och gomspalt associerats med användning av bensodiazepiner under graviditeten.

Fall av minskade fosterrörelser och variation i fostrets hjärtfrekvens har beskrivits efter administrering av bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande substanser under den andra och/eller tredje trimestern.

Administrering av bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande substanser, såsom zopiklon, under den senare delen av graviditeten eller under förlossningen har associerats med effekter på det nyfödda barnet såsom hypotermi, hypotoni, matningssvårigheter ("floppy infant"-syndrom) och andningsdepression på grund av läkemedlets farmakologiska effekt. Fall av svår neonatal andningsdepression har rapporterats.

Dessutom kan spädbarn, vars mödrar intagit sedativa/hypnotiska läkemedel under den senare delen av graviditeten, utveckla ett fysiskt beroende och kan riskera att utveckla abstinensbesvär under den postnatale perioden.

Lämplig övervakning av det nyfödda barnet under postnatalperioden rekommenderas.

Om zopiklon förskrivs till en kvinna i fertil ålder bör hon uppmanas att kontakta läkare angående utsättning, om hon planerar att bli gravid eller misstänker graviditet.

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sedering, amnesi, försämrad koncentration och försämrad muskelfunktion kan minska förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Se även avsnitt 4.4, Nedsatt psykomotorisk funktion. Risken ökar vid samtidigt alkoholintag. Risken är ännu högre när sömndurationen är otillräcklig. Patienterna ska varnas för att framföra fordon eller använda maskiner tills behandlingen avslutats eller det har

fastställts att prestationsförmågan inte har försämrats. Till följd av kvarstående effekter måste denna varning även hållas i åtanke morgonen efter administreringen av zopiklon.

4.8 Biverkningar

I detta avsnitt definieras biverkningsfrekvenserna enligt följande:

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).

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet				Angioödem, anafylaktiska reaktioner	
Psykiska störningar		Agitation, mardrömmar	Konfusion, libidostörningar, irritabilitet, aggressivitet, hallucinationer, depression ^I		Rastlöshet, vanföreställningar, ilska, avvikande beteende (eventuellt associerat med amnesi), komplexa sömnbetenden, inklusive somnambulism (se avsnitt 4.4), beroende, utsättnings-symtom ^{II}
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi (bitter smak), dåsighet	Sänkt vakenhet, huvudvärk, yrsel	Anterograd amnesi		Ataxi, parestesier, kognitiva störningar, som minnesstörningar, koncentrationssvårigheter, talsvårigheter
Ögon					Dubbelseende
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné (se avsnitt 4.4)		Andningsdepression (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Illamående, sjukdomskänsla, buksmärta	Kräkningar		Dyspepsi

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar				Höjning av serumtransaminaser och/eller alkaliska fosfataser (mild till måttlig)	
Hud och subkutan vävnad			Allergiska hudreaktioner (inklusive utslag, klåda och urtikaria)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv					Muskelsvaghet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Svårigheter med att komma upp på morgonen, trötthet			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			Fallolyckor (speciellt hos äldre, se avsnitt 4.2)		

¹Befintlig depression kan bli manifest vid användning av bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser.

¹¹Användning av zopiklon kan leda till ett fysiskt beroende även vid terapeutiska doser och utsättning av behandlingen kan leda till utsättningsymtom eller reboundfenomen (se avsnitt 4.4). Psykiskt beroende kan även förekomma. Missbruk har rapporterats.

Utsättningsymtom har rapporterats vid avslut av behandling med zopiklon (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Liksom med andra bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser bör inte överdosering vara livshotande, om den inte kombineras med andra CNS-depressiva medel, inklusive alkohol. Andra riskfaktorer, som närvaro av samtidig sjukdom och försvagat tillstånd hos patienten, kan bidra till symtomens svårighetsgrad och i mycket sällsynta fall leda till dödlig utgång.

Vid behandling av en överdos av ett läkemedel bör möjligheten att flera olika läkemedel kan ha tagits beaktas.

Symtom

Överdoser av bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser visar sig vanligen som varierande grader av CNS-depression, som kan sträcka sig från dåsighet till koma. I lindriga fall omfattar symtomen dåsighet, förvirring och letargi; i svårare fall kan symtomen omfatta ataxi, hypotoni, hypotension, methemoglobinemi, andningssvårigheter, koma (sällsynt) och dödsfall (mycket sällsynt).

Behandling

Kräkning bör framkallas vid överdosering av bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser (inom en timme) om patienten är vid medvetande. Ventrikelsköljning bör utföras efter upprätthållande av fri luftväg om patienten är medvetslös. Om det inte är lämpligt att tömma ventrikeln, bör aktivt kol administreras för att minska absorptionen. Ventrikelsköljning eller administrering av aktivt kol är endast till nytta då det utförs kort efter det att zopiklon intogs. Under intensivvården bör särskild uppmärksamhet ägnas åt andnings- och hjärtfunktion. Hemodialys är inte till någon nytta p.g.a. den stora distributionsvolymen.

Flumazenil kan eventuellt användas som antidot.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Zopiklon är ett bensodiazepinliknande sömnmedel som tillhör cyklopyrrolongruppen. De farmakologiska egenskaperna är: sederande, ångstdämpande, antikonvulsiva, muskelavslappande. De har samband med dess höga affinitet och specifika agonistiska verkan på centrala receptorer som tillhör det makromolekylära GABA-receptorkomplexet som modulerar öppnandet av kloridjonkanalen. Det har dock visats att zopiklon och andra cyklopyrroloner verkar på ett annat ställe än bensodiazepinerna och ger andra konformationsförändringar i receptorkomplexet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den biologiska tillgängligheten av zopiklon är ca 80 %. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 1,5-2 timmar och är ca 30 ng/ml och 60 ng/ml efter en dos av 3,75 mg respektive 7,5 mg. Absorptionen är den samma 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 utsöndras 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 aktivt än ursprungssubstansen och utan klinisk betydelse. Ca 15 % omvandlas till inaktivt N-desmetyl-zopiklon. De respektive synbara halveringstiderna är ca 4,5 respektive 7,4 timmar.

Eliminering

Halveringstiden för zopiklon är cirka 5 timmar.

Det låga njurclearance för zopiklon (i genomsnitt 8,4 ml/min) jämfört med plasmaclearance (232 ml/min) visar att zopiklon främst elimineras genom metabolisering. Zopiklon elimineras i urinen (cirka 80 %) i form av okonjugerade metaboliter (N-oxid- och N-desmetylderivat) och i faeces (cirka 16 %).

Farmakokinetik hos speciella patientgrupper

Äldre

Halveringstiden ökar till 7 timmar hos äldre personer. I flera olika studier på äldre patienter observerades ej någon ackumulering av zopiklon i plasma efter upprepade doser

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med levercirros gör den långsamma demetyleringsprocessen att plasmaclearance för zopiklon fördröjs med cirka 40 %. Av detta skäl bör doseringen justeras till dessa patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna:

Kalciumvätefosfatdihydrat
Majsstärkelse
Laktosmonohydrat
Pregelatiniserad stärkelse
Hydroxipropylcellulosa
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/PVC blister: 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60 eller 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

3,75 mg: 33834

7,5 mg: 33835

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.1.2017

Datum för den senaste förnyelsen: 15.7.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.7.2022