

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zopiclon STADA 7,5 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 7,5 mg zopiklon.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 30,8 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Vita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter.

De filmdragerade tabletterna är präglade med "ZOC 7,5" på ena sidan och har brytskåra på båda sidorna.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Korttidsbehandling av sömnlöshet.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med zopiklon bör vara så kortvarig som möjligt.

Behandlingstiden varierar i allmänhet mellan några dagar och 2 veckor, dock maximalt 4 veckor inklusive utsättningsfasen. I vissa fall kan en förlängning utöver den maximala behandlingstiden vara nödvändig. Om så är fallet bör det dock endast ske efter en ny bedömning av patientens tillstånd.

Rekommenderad dos för vuxna är 7,5 mg (en tablett). Denna dos bör inte överskridas.

Tabletten bör tas omedelbart före sänggåendet.

Behandling av äldre patienter, patienter med leverinsufficiens eller kronisk andningsinsufficiens ska inledas med en dos på 3,75 mg, motsvarande en halv tablett.

Trots att man inte sett någon ackumulering av zopiklon eller dess metaboliter hos patienter med njurinsufficiens rekommenderas att behandling av patienter med nedsatt njurfunktion börjar med en dos på 3,75 mg.

Tabletterna kan delas på följande sätt:

- lägg tabletten på ett bord
- tryck med vänster och höger tumme eller pekfinger på båda sidor om brytskåran.

Pediatrik population

Zopiclon Stada är kontraindicerat för barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

4.3 Kontraindikationer

Zopiklon är kontraindicerat i följande fall:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Myastenia gravis.
- Svår andningsinsufficiens.
- Sömnapné syndrom.
- Barn och ungdomar under 18 år.
- Svår leverinsufficiens.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Beroende

Användning av bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande substanser kan leda till ett fysiskt och psykiskt beroende av dessa medel. Risken för beroende ökar ju högre dosen är och ju längre behandlingstiden är. Den är också större hos patienter med alkohol- eller drogmisbruk i anamnesen eller hos patienter med utpräglad personlighetsstörning. Om fysiskt beroende uppstår kan ett abrupt avslutande av behandlingen leda till abstinenssymptom. Dessa kan yttra sig som huvudvärk, muskelsmärter, extrem ångest, spänning, rastlöshet, förvirring och irritabilitet. I svåra fall kan följande symtom uppträda: överkänslighetskänsla, depersonalisation, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud eller fysisk kontakt, hallucinationer eller epileptiska anfall. Sällsynta fall av missbruk har rapporterats.

Rebound-fenomen i form av sömnlöshet

Efter utsättande av bensodiazepiner eller en bensodiazepinliknande substans, kan ett övergående syndrom inträffa där de symtom som ledde till behandlingen med dessa substanser återkommer i en svårare form. Detta syndrom kan åtföljas av andra reaktioner, såsom humörförändringar, ångest och rastlöshet. Eftersom risken för abstinenssymptom eller rebound-fenomen är större efter abrupt avbrott av behandlingen, rekommenderas en gradvis minskning av dosen.

Behandlingstid

Behandlingstiden bör vara så kort som möjligt (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt), men får inte överskrida 4 veckor inklusive utsättningsfasen. En förlängning utöver denna period bör endast ske 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 också viktigt att informera patienten om att rebound-fenomen eventuellt kan uppstå, för att minimera oron över förekomsten av dessa symtom under utsättningsfasen av behandlingen. När det gäller bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser som har en

kortvarig verkan, finns indikationer på att abstinenssymtom kan uppträda inom doseringsintervallet, i synnerhet om dosen är hög.

Tolerans

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

Anterograd amnesi

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser kan utlösa anterograd amnesi, i synnerhet några timmar efter intag av läkemedlet. För att minska risken bör patienten försäkra sig om att ha möjlighet till 7-8 timmars ostörd sömn (se avsnitt 4.8 Biverkningar).

Psykiatriska och "paradoxala" reaktioner

Det är känt att reaktioner som rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, raserianfall, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och andra beteendestörningar kan inträffa vid användning av bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser. Om detta inträffar bör behandlingen avbrytas. Risken att dessa reaktioner ska uppstå är större för barn och äldre.

Somnambulism och associerat beteende

Sömngående och liknande beteenden såsom att köra bil, laga och äta mat eller ringa telefonsamtal i sömnen, utan att minnas händelsen efteråt, har rapporterats för patienter som tagit zopiklon och inte varit tillräckligt vakna. Användandet av alkohol och andra CNS-depressiva läkemedel tillsammans med zopiklon verkar öka risken för sådant beteende, likaså doser av zopiklon som överstiger högsta rekommenderade dos. Avslutande av behandlingen med zopiklon bör starkt övervägas för patienter som rapporterar ett sådant beteende (se avsnitt 4.5).

Speciella patientgrupper

Till äldre patienter: 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.

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

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser lämpar sig inte för behandling av patienter med svår leverinsufficiens eftersom de kan utlösa encefalopati. Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser rekommenderas inte som primär behandling av psykoser.

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser bör inte användas som monoterapi vid behandling av depression eller ångest i samband med depression (själv mord kan framprovoceras hos dessa patienter). Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser ska ges med yttersta försiktighet till patienter med alkohol- eller drogmissbruk i anamnesen.

Risker med samtidig användning av opioider

Samtidig användning av zopiklon och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av sedativa läkemedel såsom benzodiazepiner eller liknande läkemedel såsom zopiklon med opioider till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva zopiklon samtidigt med opioider ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se även allmänna dosrekommendationer i avsnitt 4.2).

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

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

Detta läkemedel innehåller 0,025 mg natrium (mindre än 1 mmol natrium (23 mg)) per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Rekommenderas ej:

Samtidigt intag av alkohol rekommenderas inte då denna kombination kan förstärka den sedativa effekten av zopiklon. Detta kan inverka på förmågan att köra bil och hantera maskiner.

Beakta:

Kombinationer med andra substanser som har central depressiv effekt, såsom antipsykotika (neuroleptika), hypnotika, anxiolytika/sedativa preparat, antidepressiva preparat, narkotiska analgetika, antiepileptika, anestetika, och sedativa antihistaminer, bör noga övervägas eftersom dessa kan öka den suppressiva effekten av zopiklon på det centrala nervsystemet.

Zopiklon kan förstärka den euforiska effekten hos narkotiska analgetika, vilket kan leda till ett ökat psykologiskt beroende.

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

Eftersom zopiklon metaboliseras via CYP3A4 kan plasmanivåerna, och därmed effekten, av zopiklon öka om det ges samtidigt med CYP3A4-inhibitorer. Exempel på sådana är makrolidantibiotika, azoler, hiv-proteashämmare samt grapefruktjuice. En dosreduktion av zopiklon bör övervägas vid samtidig behandling med CYP3A4-inhibitorer. Omvänt kan plasmanivåerna, och därmed effekten, av zopiklon minska om det ges samtidigt med CYP3A4-inducerare. Exempel på inducerare är fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, rifampicin och produkter som innehåller johannesört.

Den farmakokinetiska effekten av zopiklon i kombination med erytromycin har utvärderats i en studie med 10 friska individer. AUC för zopiklon ökade med 80 % i närvaro av erytromycin vilket sannolikt beror på att erytromycin hämmar metabolismen av läkemedel som metaboliseras av CYP 3A4. Som en följd av detta kan den hypnotiska effekten av zopiklon bli förstärkt.

Opioider

Samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner, eller liknande läkemedel såsom zopiklon med opioider ökar risken för sederig, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Begränsa dosering och duration av samtidig användning (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten vid användning under graviditet är inte fastställd.

Djurstudier har visat att zopiklon delvis passerar placentan men inte har några teratogena effekter.

Zopiklon skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Om zopiklon av starka medicinska skäl ges under de tre sista månaderna av graviditeten eller under förlossningsarbetet kan man på grund av läkemedlets farmakologiska egenskaper förvänta sig effekter på det nyfödda barnet såsom hypotermi, hypotoni, andningsdepression och en nedsatt sugförmåga. Eftersom fysiskt beroende utvecklas kan abstinenssymtom förekomma hos nyfödda vilkas mödrar använt zopiklon en längre tid under graviditetens sista månader.

Om zopiklon förskrivs till kvinnor i fertil ålder bör hon tillrådas att kontakta sin läkare angående avslutning av behandlingen om hon avser att bli gravida eller om hon misstänker att hon är gravida.

Amning

Säkerheten vid användning under amning är inte fastställd.

Zopiklon och dess metaboliter passerar över i bröstmjolk. Zopiklon bör inte ges till ammande mödrar, trots att koncentrationen av zopiklon i bröstmjolk är mycket låg.

Fertilitet

Zopiklon har gett upphov till nedsatt fertilitet hos manliga råttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Förmågan att framföra fordon eller använda maskiner kan försämrats på grund av sedation, amnesi, försämrad koncentration och försämrad muskelfunktion. Risken ökar vid samtidigt intag av alkohol. Vid otillräcklig mängd sömn är risken ännu högre. Patienter ska avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner tills behandlingen är avslutad eller till dess att det fastslagits att förmågan inte är nedsatt. På grund av kvarstående effekt bör denna varning också beaktas morgonen efter administrering av zopiklon.

4.8 Biverkningar

Frekvensen av biverkningar presenteras enligt följande indelning: 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)

Den vanligaste biverkan av zopiklon är en bitter eller metallisk smak i munnen.

Följande biverkningar har observerats hos patienter som behandlats med zopiklon:

Immunsystemet

Sällsynta: allergiska reaktioner, hudreaktioner såsom klåda och utslag (inklusive nässelfeber).

Mycket sällsynta: anafylaktiska reaktioner och angioödem, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys/Lyells syndrom, erythema multiforme.

Psykiska störningar

Sällsynta: känslomässig avtrubning, förvirring, depression. Paradoxala reaktioner såsom rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, raserianfall, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, opassande beteende och andra beteendestörningar.

Mycket sällsynta: minskad libido.

Ingen känd frekvens: fysiskt och psykiskt beroende.

Se också nedan, under ”Depression”, ”Psykiatriska och paradoxala reaktioner” samt ”Beroende”.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: en bitter eller metallisk smak i munnen (dysgeusi).

Vanliga: dåsighet nästföljande dag, försämrad uppmärksamhet, huvudvärk, yrsel.

Sällsynta: amnesi, inkoordination, ataxi (inträffar främst i början av behandlingen och försvinner vanligtvis efter upprepad administrering), berusningskänsla/svindel.

Ingen känd frekvens: somnambulism (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Se också nedan, under ”Amnesi”.

Ögon

Sällsynta: dubbelseende (inträffar främst i början av behandlingen och försvinner vanligtvis efter upprepad administrering).

Magtarmkanalen

Vanliga: mag- och tarmbesvär (inklusive illamående och kräkningar), dyspepsi.
Sällsynta: muntorrhet.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta: muskelsvaghet.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Sällsynta: trötthet.

Undersökningar

Sällsynta: liten till måttlig ökning av serumtransaminaser och/eller alkaliska fosfataser.

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

Sällsynta: Risk för fallolyckor, speciellt hos äldre (se avsnitt 4.1)

Amnesi

Anterograd amnesi kan förekomma vid terapeutiska doser och risken ökar vid högre dos. Amnesi kan åtföljas av olämpligt beteende (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Depression

En befintlig depression kan bli manifest vid behandling med bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande substanser (sällsynt).

Psykiatriska och paradoxala reaktioner

Reaktioner som rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, raserianfall, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och andra beteendestörningar kan i sällsynta eller mycket sällsynta fall inträffa vid användandet av bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande substanser. De kan i vissa fall bli riktigt svåra med detta läkemedel. Risken för dessa reaktioner är större för barn och äldre.

Beroende

Användning kan leda till fysiskt beroende även vid terapeutiska doser. Utsättande av behandlingen kan leda till abstinens eller rebound-fenomen (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet). Psykiskt beroende kan också förekomma. Missbruk har rapporterats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoserings visar sig vanligen såsom varierande grader av CNS-depression, som kan sträcka sig från dåsig het till koma beroende på den intagna mängden. I lindriga fall omfattar symtomen dåsig het, yrsel, förvirring och letargi; i svårare fall kan symtomen omfatta ataxi, hypotoni, hypertension, methemoglobinemi, andningsdepression och koma.

I de fåtal fall där överdosering av zopiklon har rapporterats var effekten inte livshotande såvida inte medlet intagits i kombination med andra läkemedel som har suppressiv effekt på centrala nervsystemet, inklusive alkohol.

Behandling

Stödjande av vitala funktioner ska eftersträvas i behandlingen som huvudsakligen är symptomatisk (t.ex. framkallning av kräkning, övervakning av hjärtfunktion och andning). På grund av den stora distributionsvolymen för zopiklon är inte hemodialys lämpligt. Flumazenil kan vara av värde som motgift.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sömnmedel och lugnande medel

ATC-kod: N05CF01

Zopiklon är en bensodiazepinliknande hypnotisk substans som tillhör gruppen cyklopyrroloner. De farmakologiska egenskaperna är: lugnande, ångestdämpande, kramplösande, muskelavslappnande. Dessa effekter är relaterade till en specifik agonistaktivitet på centrala receptorer inom det makromolekylära GABA_A-receptorkomplexet som reglerar öppnandet av kloridjonkanaler. Dessa effekter är liknande de som bensodiazepiner har.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Zopiklon absorberas snabbt. Maximal plasmakoncentration uppnås efter 1½ - 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 densamma i män och kvinnor och påverkas inte av samtidigt födointag eller upprepad dosering.

Distribution

Zopiklon distribueras snabbt från blodbanan. Plasmaproteinbindningen är åtminstone 45 % och den är inte mättnadsbar.

Minskningen i plasmanivå är inte beroende av dosen mellan 3,75 mg och 15 mg.

Eliminationshalveringstiden är ca 5 timmar vid rekommenderade doser. Ingen ackumulering sker efter upprepad administrering och individuella skillnader förefaller obetydliga.

Mindre än 1,0 % av dosen som intas av modern elimineras i modersmjölk.

Metabolism

Huvudmetaboliterna är N-oxidderivatet (farmakologiskt aktivt i djur) och N-desmetylmetylmetaboliten (farmakologiskt inaktivt i djur). Deras synbara halveringstid är ungefär 4,5 respektive 7,4 timmar. Ingen signifikant ackumulering sker efter upprepad dosering, (15 mg) i 14 dagar.

Eliminering

Zopiklons låga njurclearance (i genomsnitt 8,4 ml/min) i jämförelse med plasmaclearance (232 ml/min) visar att zopiklon huvudsakligen elimineras genom metabolism. Zopiklon elimineras i urinen (ungefär 80 %) i form av okonjugerade metaboliter (N-oxid- och N-desmetylderivat) och i feces (ungefär 16 %).

Speciella patientgrupper

Under olika prövningar med äldre patienter observerades ingen ackumulering av zopiklon i plasma efter upprepad dosering, trots en lätt försämring av njurfunktionen och en förlängning av eliminationshalveringstiden till ca 7 timmar.

Hos patienter med njurinsufficiens har ingen ackumulering av zopiklon eller dess metaboliter detekterats efter förlängd administrering. Zopiklon passerar dialysmembran.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier med upprepad dosering utförda på råttor och hund framkallades hepatotoxiska effekter. I några studier påvisades anemi hos hund.

Mutagenitet orsakad av zopiklon kunde inte visas i vare sig *in-vitro* studier eller *in-vivo* studier. En ökad frekvens av bröstcancer hos råtthonor vid plasmakoncentrationer flera gånger högre än vad som uppnås vid terapeutiska doser i människa, har tillskrivits förhöjda serumnivåer av 17-beta-estradiol. En ökad frekvens av tyreoidatumörer i råttor förknippades med förhöjda serumnivåer av TSH. I människa har zopiklon ingen effekt på tyreoidahormoner.

I två reproduktionstoxikologiska studier på råttor observerades en försämrad fertilitet, medan zopiklon inte har visat sig ha någon negativ inverkan på fertiliteten vid studier på kanin.

En försenad fosterutveckling och toxiska effekter på foster observerades hos råttor och kaniner vid doser högt över högsta dos till människor. Det fanns inga bevis för att zopiklon skulle ha teratogen potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat, kalciumvätefosfatdihydrat, majsstärkelse, karmellosnatrium, magnesiumstearat, titandioxid (E 171), hypromellos.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning (PVC/PVDC/Al)

Förpackningsstorlekar: 5, 10, 14, 18, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, eller 1000 tabletter.

Burk (PP)

Förpackningsstorlekar: 100, 250 eller 1000 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21837

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2005-06-03

Datum för den senaste förnyelsen: 2008-12-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2018-11-15