

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zopiklon Pilum 5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 5 mg zopiklon.

Hjälpämne med känd effekt: Laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, rund, bikonvex filmdragerad tablett, diameter 6 mm.

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.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Vanlig begynnelsesdos är 5 mg vid sänggåendet. Patienter som ej svarar på denna dos bör använda 7,5 mg. Lägsta möjliga dos ska väljas vid behandling av äldre patienter.

Behandlingstiden bör vara så kort som möjligt och ej överstiga 4 veckor, inklusive utsättningsfasen. Förlängning av behandlingstiden ska endast ske efter en ny bedömning av patientens tillstånd.

Tas omedelbart före sänggåendet. Tabletterna bör ej intas i liggande ställning på grund av att absorptionen då kan fördröjas.

Äldre

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Trots att man inte sett någon ackumulering av zopiklon eller dess metaboliter hos patienter med

njurinsufficiens rekommenderas en initial dos på 3,75 mg till patienter med nedsatt njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion eller kronisk respiratorisk insufficiens

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

Pediatrik population

Zopiklon ska inte användas av barn och ungdomar under 18 år. Zopiklons säkerhet och effekt hos barn och ungdomar har inte fastställts.

4.3 Kontraindikationer

Zopiklon Pilum är kontraindicerat vid:

Grav leverinsufficiens

Sömnapné syndrom

Myastenia gravis

Respiratorisk svikt

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

4.4 Varningar och försiktighet

Sömnsvårigheter kan bero på psykisk eller somatisk sjukdom. Längre tids sömnsvårigheter bör därför utredas med avseende på detta. Försiktighet bör iaktas vid nedsatt leverfunktion, respiratorisk insufficiens samt vid behandling av äldre och patienter med nedsatt allmäntillstånd. Zopiklon bör även användas med försiktighet till patienter med alkohol- eller drogmissbruk i anamnesen. Samtidig alkoholkonsumtion bör undvikas.

Pediatrik population

Zopiklon ska inte användas av barn och ungdomar under 18 års ålder. Zopiklons säkerhet och effekt hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Beroende

Användning av sedativa/hypnotiska medel, såsom zopiklon, kan leda till ett fysiskt eller psykiskt beroende eller missbruk av dessa medel. Risken för beroende eller missbruk ökar med dosen och behandlingstidens längd. Risken för beroende eller missbruk är också större för patienter med alkohol eller drogmissbruk i anamnesen samt om zopiklon kombineras med alkohol eller andra psykotropa medel. När ett fysiskt beroende har utvecklats kommer en abrupt utsättning av zopiklon leda till utsättningsymtom.

Rebound-fenomen i form av sömnlöshet

Ett övergående syndrom där de symtom som ledde till att behandlingen med sedativa /hypnotiska medel inleddes återkommer i en svårare form kan inträffa vid utsättandet. Risken för att dessa symtom uppkommer är större vid en abrupt utsättning, särskilt efter längre tids behandling med sömnmedel. Därför rekommenderas det att patienten informeras om detta och instrueras att gradvis minska dosen (se även avsnitt 4.8 Biverkningar). Behandling med sömnmedel bör vara tillfällig eller intermittent för att minska risken för utsättningsproblem.

Anterograd amnesi

Anterograd amnesi kan uppkomma, särskilt om sömnen blir avbruten eller om sänggåendet fördröjs efter intag av Zopiklon Pilum.

För att minska risken för anterograd amnesi, bör patienten:

- ta tablett vid sänggåendet
- försäkra sig om att kunna ha en hel natts sömn

Tolerans

Effekten av zopiklon kan minska efter upprepad användning.

Somnambulism och liknande beteenden

Sömngång 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. Användning av alkohol och andra CNS-depressiva läkemedel tillsammans med zopiklon verkar öka risken för sådant beteende, liksom doser av zopiklon som överstiger den högsta rekommenderade dosen. Avslutande av behandlingen bör starkt övervägas för patienter som rapporterar ett sådant beteende (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Andra psykiatriska och paradoxala reaktioner

Se avsnitt 4.8 Biverkningar. Risk för tillvänjning föreligger, vilket bör beaktas vid förskrivning av detta läkemedel.

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 bensodiazepiner 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 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).

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

Rekommenderas inte:

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

Beakta:

Kombination med andra CNS depressiva medel, såsom neuroleptika, hypnotika, anxiolytika/sedativa preparat, antidepressiva medel, narkotiska analgetika, antiepileptika, anestetika och sedativa antihistaminer bör noga övervägas eftersom den suppressiva effekten av zopiklon på det centrala nervsystemet kan öka i kombination med dessa medel.

Opioider

Samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel som Zopiklon Pilum, 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).

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

Kombinationer som kan kräva dosanpassning

Effekten av erytromycin på zopiklons farmakokinetik har studerats hos friska försökspersoner. AUC för zopiklon ökar med 80 % i närvaro av erytromycin vilket sannolikt beror på att erytromycin hämmar metabolismen av läkemedel som metaboliseras av CYP 3A4. Om kombinationen används kan det leda till en mer uttalad hypnotisk effekt av zopiklon.

Vid samtidig administrering av itraconazol (som hämmar CYP 3A4-medierad metabolism) ökar den biologiska tillgängligheten av zopiklon med ca 70 %.

Rifampicin inducerar kraftigt metabolismen av zopiklon sannolikt via CYP 3A4. Dess plasmakoncentration sjunker med ca 80 % och dess effekter i psykomotoriska test reduceras signifikant.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av zopiklon i gravida kvinnor. Djurexperimentella data talar ej för ökad risk för fosterskada. Under sista trimestern finns risk för negativa farmakologiska effekter på fostret och/eller det nyfödda barnet såsom hypotoni, påverkan på andningsfunktion och hypotermi. Under graviditet bör därför zopiklon inte ges.

Om Zopiklon Pilum förskrivs till kvinnor i fertil ålder bör dessa instrueras att kontakta läkare för att diskutera utsättning av läkemedlet inför en planerad graviditet eller vid misstanke om graviditet.

Amning

Zopiklon passerar över i modersmjölk. Zopiklon rekommenderas ej till ammande mödrar trots att koncentrationen i bröstmjölk är låg.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med zopiklon kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning eller precisionsbetonat arbete. Det finns en risk för att en del av effekten finns kvar dagen efter intag. Risken ökar vid samtidigt intag av alkohol. Vid otillräcklig sömn är risken ännu högre. Patienter bör avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner tills behandlingen är avslutad eller till dess det har fastslagits att förmågan inte är nedsatt.

4.8 Biverkningar

Ca 10 % av behandlade patienter upplever någon form av biverkan. De vanligaste biverkan är en bitter smak, ofta övergående, som uppträder hos ca 4 % av patienterna i kliniska studier, därefter kommer dåsigheit, som är dosberoende.

Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
Immunsystemet			Angioödem och/eller anafylaktoida reaktioner.
Psykiska störningar		Oro, mardrömmar.	Sömngång, ångest, irritabilitet, aggressivitet, opassande beteende eventuellt associerat med amnesi, hallucinationer, konfusion, koncentrationssvårigheter, anterograd amnesi.
Centrala och perifera nervsystemet	Dåsighet, dysgeusi (bitter/metallisk smak).	Huvudvärk, yrsel.	
Magtarmkanalen	Muntorrhet.	Illamående.	Dyspepsi.
Hud och subkutan vävnad			Exantem, klåda, urtikaria.
Undersökningar			Mild till måttlig höjning av serumtransaminaser och/eller alkaliska fosfataser.

Utsättningssymptom har rapporterats vid avslutad behandling med zopiklon (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet). Utsättningssymptomen varierar och inkluderar sömnsvårigheter, oro, tremor, svettningar, agitation, konfusion, huvudvärk, palpitationer, takykardi, delirium, mardrömmar, hallucinationer och irritabilitet. I mycket sällsynta fall har även kramper förekommit.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet: Stora individuella variationer. 5 mg till 1½-åring gav lindrig intoxikation. Ca 30 mg till 6-åring gav måttlig intoxikation. 22,5-50 mg till vuxna samt 40 mg till åldring gav lindrig intoxikation. >50-100

mg till vuxna gav lindring till måttlig intoxikation. 100 mg till vuxna gav djup medvetslöshet. 187 mg samt alkohol till vuxna gav allvarlig intoxikation.

Symtom: Trötthet, dåsigheit, somnolens, förvirring, letargi, medvetslöshet (hos äldre ibland mycket långvarig) som ibland föregås eller efterföljs av agitation och hallucinationer. Andningsdepression (främst i kombination med alkohol eller CNS-deprimerande läkemedel). Ataxi, muskelsvaghet. Hypotension, sinustakykardi eller bradykardi. Eventuellt intraventrikulärt block, AV-block. Hypokalemi, hyperglykemi. Eventuellt övergående förlängning av APTT, lätt bilirubinstegring. Gastrointestinala symtom. Andra riskfaktorer, såsom annan sjukdom eller det försvagade tillståndet hos patienten, kan bidra till symptomens svårighetsgrad och kan i mycket sällsynta fall leda till dödlig utgång.

Behandling: Behandlingen är symtomatisk och innebär övervakning och stödjande av vitala funktioner, såsom hjärtfunktion och andning. Om befogat ventrikeltömning, kol. Flumazenil kan häva CNS- och andningsdepression och är främst indicerat vid allvarlig förgiftning för att undvika intubation och respiratorvård. Observera att effektdurationen för flumazenil är kortare än för zopiklon. (Hemodialys är inte av värde då zopiklon har en stor distributionsvolym).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Den verksamma substansen i Zopiklon Pilum är zopiklon, som tillhör gruppen cyklopyrroloner, vilka strukturellt skiljer sig från andra hypnotiska medel. De farmakologiska egenskaperna är: hypnotisk, sedativ, anxiolytisk, kramplösande och muskelavslappnande. Zopiklon har hög affinitet till bindningsstället inom det makromolekylära GABA_A-receptorkomplexet, där det inducerar specifika konformationsförändringar och förstärker den normala transmissionen av signalsubstansen GABA i CNS. Zopiklon har en snabbt insättande effekt (inom ca 30 minuter), förkortar insomningstiden, förlänger sömndurationen och minskar antalet uppvaknanden under natten. Mängden REM-sömn och djupsömn (stadium III och IV) bibehålls vid rekommenderad dosering.

Toleransutveckling vad gäller hypnotisk effekt har ej påvisats.

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 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 kan förväntas nå ett diande spädbarn via modersmjölken.

Metabolism

Ingen ackumulering sker efter upprepad dosering och individuella skillnader förefaller obetydliga.

Zopiklon metaboliseras i hög grad i levern genom dekarboxylering. Ca 11 % omvandlas till N-oxid-zopiklon som är mindre aktivt än modersubstansen och utan klinisk betydelse och ca 15 % omvandlas till inaktivt N-desmetyl-zopiklon. De respektive synbara halveringstiderna är ca 4,5 respektive 7,4 timmar.

Eliminering

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

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

Ungefär 80 % av allt zopiklon utsöndras i urinen, i huvudsak i form av okonjugerade metaboliter (N-oxid- och N-desmetylderivat). Ungefär 16 % utsöndras i faeces.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Kalciumvätefosfat, vattenfritt
Stärkelse (potatis)
Magnesiumstearat
Kiseldioxid, kolloidal hydratiserad
Natriumstärkelseglykolat

Filmdragering:

Hypromellos
Titandioxid (E 171)
Laktosmonohydrat
Makrogol
Triacetin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt och fukt känsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (Al/PVC/PVDC): 10, 30 eller 100 tabletter.
HDPE burk med LDPE lock: 250 eller 500 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pilum Pharma A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

46085

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-03-29/2017-03-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-04-12