

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZOPITIN 7,5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 tablett sisaldab 7,5 mg zopiklooni.

INN. *Zopiclonum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Helesinine, kapslikujuline, kumer, poolitusjoonega, õhukese polümeerikattega tablett pikkusega 10.0 mm ja laiussega 5,0 mm.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Unetuse lühiajaline ravi.

Märkus: Bensodiasepiinid ja bensodiasepiinisarnased ravimid on näidustatud ainult siis, kui unetus on tõsine, põhjustab töövõimetust või isiku väljendunud pingeseisundit.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annus täiskasvanutele on 3,75 mg...7,5 mg, mis võetakse vahetult enne magamaminekut. Algannus 3,75 mg on soovitatav eakatele või kurnatud patsientidele, maksa- või neerukahjustustega või hingamispuudulikkusega patsientidele. Ühekordset annust 7,5 mg ei tohi ületada. Ravim ei ole näidustatud lastele ega alla 18-aastastele noorukitele.

Ravi zopiklooniga peaks olema nii lühike kui võimalik, tavaliselt mõnest päevast kuni 2 nädalani. Pikim soovitatav järjestikune ravimi kasutamine on 4 nädalat, sisaldades järk-järgulise lõpetamise perioodi. Ravi jätkamiseks või pikemaajaliseks ravimi tarvitamiseks tuleb patsiendi seisund põhjalikult ümber hinnata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Myasthenia gravis.

Raske uneapnoe sündroom, raske hingamispuudulikkus.

Raske maksapuudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Eriline ettevaatus on vajalik zopiklooni ordineerimisel eakatele, psühhiaatrilistele haigetele, patsientidele, kes kuritarvitavad ravimeid või on seda varasemalt teinud, samuti patsientidele, kellel on raske maksa- või neerupuudulikkus või äge hingamispuudulikkus (vt lõik 4.2).

Kuna zopiklooni uinutav toime ilmneb kiiresti (15...20 minutiga), tuleb ravim sisse võtta vahetult enne magamaminekut. Zopiklooni ei tohi kasutada esmavalikuna psühhoosi või raskekujulise depressiooniga patsientidel. Nendel patsientidel, samuti kõigil unetust põdevatel patsientidel, tuleb esmalt ravida põhihaigust ja seisundeid.

Zopiklooni ravi saavatel patsientidel on teatatud paradoksaalsetest psühhiaatrilistest reaktsioonidest (vt lõik 4.8).

Tolerantsuse teke

Bensodiasepiinide ja bensodiasepiinisarnaste ainete toime võib nõrgeneda ravimi pikaajalisel (nädalaid) kasutamisel. Zopiklooni kasutamisel kuni 4 nädalat pole siiski tolerantsuse teket täheldatud.

Sõltuvus

Sõltuvuse tekke riski ei saa täielikult välistada. Sõltuvuse risk võib suureneda annuse suurenemisel ja ravikuuri pikenedamisel. Riski hindamisel tuleb arvesse võtta varasemat alkoholi ja/või ravimite kuritarvitamist. Kui sõltuvus on tekkinud, on soovitatav ravi zopiklooniga lõpetada, tehes seda annust järk-järgult vähendades, et vältida ärajätunähtude teket. Ärajätunähtudeks võivad olla peavalu, lihasvalu, raskekujuline ärevus, pinge, rahutus, segasus ja ärritatavus. Tõsisemal juhul võivad esineda järgmised sümptomid: derealisatsioon, depersonalisatsioon, hüperakuusia, jäsemete tundetus ja pakitsus, ülitundlikkus valgusele, häältele ja füüsilisele kontaktile, hallutsinatsioonid või eptileptilised krambid.

Kui ravimi tarvitamise periood on kuni 4 nädalat, on ebatõenäoline, et ravi lõpetamisel tekivad ärajätunähud. Siiski võib patsientidele kasulik olla ravi järk-järguline lõpetamine.

Tagasilöögi unetus

Sümptomid, mille tõttu bensodiasepiin või bensodiasepiinidesarnaseid ained kasutama hakati, võivad lühiajaliselt uuesti tekkida kohe pärast ravikuuri lõppu. Risk ärajätunähtude ning tagasilöögi unetuse tekkeks on suurem pärast pikaajalist ravi või ravi järsul katkestamisel. Selle vältimiseks on soovitatav ravi lõpetada annust järk-järgult vähendades.

Amneesia

Võib esineda anterograadset amneesiat. Et vähendada amneesia tekke riski, peavad patsiendid olema teadlikud, et tablett tuleb võtta ainult vahetult enne magamaminekut ja ainult juhul, kui on võimalus 7...8 tunniks uneks.

Teised psühhiaatrilised ja paradoksaalsed reaktsioonid

Rahustite/uinutite, sh zopiklooni kasutamisel on teatatud rahutuse, agiteerituse, ärrituvuse, agressiivsuse, pettekujutluste, raevu, õudusunenägude, hallutsinatsioonide, ebatavalise käitumise ja teiste käitumismuutuste esinemisest. Kui sellised nähud peaksid ilmnema, tuleb zopiklooni kasutamine lõpetada. Need reaktsioonid tekivad suurema tõenäosusega eakatel patsientidel (vt lõik 4.8).

Somnambulism ja unega seotud käitumine

Patsientidel, kes on võtnud zopiklooni ja ei ole täielikult ärkvel, on teatatud somnambulismist ja teistest unega seotud käitumishäiretest, nagu unes autojuhtimist, toidu valmistamist ja söömist, telefonikõnesid, mida patsiendid ise ei mäleta. Alkoholi ja teiste kesknärvisüsteemi depressantide kasutamine koos zopiklooniga näib suurendavat selliste käitumishäirete esinemist, samuti zopiklooni kasutamine suuremas annuses kui maksimaalne soovituslik annus. Zopiklooni kasutamise lõpetamist tuleb tõsiselt kaaluda nende patsientide puhul, kellel esineb mõni selline kompleksne unega seotud käitumishäire.

Ravi kestus

Ära hoidmaks sõltuvuse teket, peab kasutusaeg koos järk-järgulise lõpetamisega piirduma nelja nädalaga (vt lõik 4.2). Patsienti tuleb informeerida ravikuuri pikkusest ning võimalikest ärajätunähtudest.

Kasutamine lastel

Zopiklooni ohutust ja efektiivsust lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole kindlaks tehtud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Alkohol suurendab zopiklooni uinutavat toimet. Samaaegselt alkoholi ja zopiklooni tarvitamisest tuleb hoiduda.

Samaaegne kesknärvisüsteemi pärssivate ravimite, nagu teised uinutid, antipsühhootilised ained, anksiolüütikumid, antidepressandid, epilepsiaravimid, sedatiivsed antihistamiinikumid või narkootilised valuvaigistid sealhulgas opiaadid ja morfiini derivaadid (valuvaigistites, kõhavastastes preparaatides ja asendusravis) tarvitamine suurendab zopiklooni KNS pärssivat toimet.

Ravimid, mis mõjutavad mao tühjenemise kiirust, võivad mõjutada zopiklooni imendumist.

Zopikloon metaboliseerub hepaatilise mikrosomaalse P450 ensüümsüsteemi kaudu (peamiselt CYP3A4 ja CYP2C8 kaudu). Ravimid, mis neid ensüüme inhibeervad, nagu ketokonasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, itrakonasool, ritonaviir ja nefasodoon, pikendavad zopiklooni eliminatsiooni ja võivad selle toimet tugevdada.

Erütromütsiin kiirendab zopiklooni imendumist ja võib kiirendada zopiklooni uinutavat toimet. Samaaegselt CYP3A4 indutseerijate, nagu rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin ja naistepuna, kasutamisel võib zopiklooni kontsentratsioon väheneda. Sel juhul võib olla vajalik zopiklooni annuse suurendamine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Zopiklooni kasutamine tuleb katkestada fertiilses eas naistel, kes kavatsevad rasestuda või kahtlustavad rasedust.

Rasedus

Zopikloon läbib platsentaarbarjääri. Ravimi kasutamisest raseduse ajal tuleb hoiduda. Kuigi loomkatsetes ei ole zopikloon näidanud teratogeenset toimet, ei ole ravimi kasutamise kliiniline kogemus piisav tõestamiseks zopiklooni ohutust raseduse ja rinnaga toitmise ajal.

Kui zopiklooni kasutatakse raseduse viimasel trimestril või sünnituse ajal, võib ravim põhjustada vastündinul hüpotermiat, hüpotensiooni ja respiratoorset depressiooni.

Imetamine

Zopikloon ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Vastsündinul on metabolism aeglasem kui täiskasvanul ning seetõttu võib ravimi KNS pärssiv toime olla kahjulikum. Zopiklooni ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tänu sedatiivsele toimele omab zopikloon toimet autojuhtimise ning masinate käsitlemise võimele. Patsiendid peaksid hoiduma autojuhtimisest ning tähelepanu nõudvate mehhanismide käsitlemisest vähemalt 8 tundi peale zopiklooni manustamist, kuni ravimi mõju individuaalsed iseärasused on selgunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilised uuringud on näidanud, et zopiklooni kõrvaltoimed on enamasti kergekujulised ning põhjustavad harva ravi katkestamist.

Registreeritud kõrvaltoimed on toodud vastavalt organsüsteemile ja esinemissagedusele:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Immuunsüsteemi häired			üldised allergilised reaktsioonid	angioödeem, anafülaktilised reaktsioonid	
Psühhiaatrilised häired		hirmu- unenäod, agiteeritus	segasus, nõrgenenud liibido, ärritatus, agressiivsus hallutsinatsio- sioonid, tagasilöögi unetus või unetuse <u>süvenemine</u> , depressiooni süvenemine		rahatus, pettekujutelmad, raev, ebanormaalne käitumine (võib olla põhjustatud amneesiast) ja sommambulism (vt lõik 4.4), sõltuvus (vt lõik 4.4) ja ärajätusündroom (vt allpool)
Närvisüsteemi häired	maitse- tundlikkuse häired (mõru või metalli maitse suus), väsimus (jäakunisus järgmisel hommikul)	peavalu, pearinglus	anterograadne amneesia		ataksia
Silma kahjustused					diploopia
Seedetrakti häired	suukuivus	iiveldus, oksendamine, düspepsia			
Maksa ja sapiteede häired				kerge kuni mõõdukas seerumi transaminaaside ja / või aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			lööve, sügelus		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused					lihasnõrkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		väsimus			
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			kukkumine (peamiselt eakatel patsientidel)		

Juhul, kui ilmnevad psühhiaatrilised kõrvaltoimed, mis tavaliselt esinevad enam eakatel, tuleb ravi lõpetada.

Zopikloonravi lõpetamisel on teatatud ärajätusündroomi tekkimisest (vt lõik 4.4). Ärajätunähud varieeruvad ja võivad hõlmata tagasilöögi unetust, lihaskrampe, ärevust, treemorit, higistamist, agiteeritust, segasust, peavalu, südamepekslemist, tahhükardiat, deliiriumi, hirmuunenägusid, ärritatavust. Rasketel juhtudel võivad tekkida järgmised sümptomid: derealisatsioon, depersonalisatsioon, hüperakuusia, jäsemete tuimus ja surisemine, ülitundlikkus valguse, müra ja füüsilise kontakti suhtes, hallutsinatsioonid. Väga harvadel juhtudel võivad tekkida krambid.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine avaldub kesknärvisüsteemi depressioonis ning sõltub annusest: unisus, peapööritus, ataksia ja teadvusekadu. Üleannustamine ei ole tavaliselt eluohtlik, juhul kui samaaegselt pole kasutatud teisi kesknärvisüsteemi pärssivaid aineid (kaasa arvatud alkohol). Teised riskitegurid, nagu kaasuv haigus ja patsiendi nõrkus, võivad kaasa aidata sümptomite raskusastme süvenemisele ja väga harva lõppeda surmaga.

Üleannustamise korral tuleb võimalikult kiiresti manustada aktiivsütt. Maoloputusest või aktiivsöe manustamisest on kasu ainult sellisel juhul, kui neid rakendada kiiresti pärast manustamist. Erilist tähelepanu tuleb pöörata patsiendi respiratoorsetele ja kardiovaskulaarsetele funktsioonidele. Antidoodina võib kasutada flumaseeni. Zopiklooni üleannustamise korral on hemolüüs kasutu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: bensodisepiinisarnased ained
ATC kood: N05CF01

Zopikloon on tsüklopürrolidoonide rühma kuuluv uinuti. Ta soodustab kloori kanalite avanemist stimuleerides GABA-A bensodisepiini retseptorite kompleksi. Zopiklooni on sedatiivne ja uinutav toime, kuid erinevalt bensodisepiinidest omab ta raviannuste kasutamisel vaid nõrka anksiolüütilist, antikonvulsivset ja lihaseid lõõgastavat toimet. Uinutav toime saabub 15...20 minuti möödudes pärast zopiklooni manustamist.

Zopikloon kiirendab uinumist, vähendab öiste ärkamiste hulka, pikendab une kestust ja parandab une kvaliteeti ning hommikust ärkamist. Vastavalt mõnedele uuringutele avaldab zopikloon väga vähest mõju une füsioloogilisele struktuurile. Terapeutilised annused ei avalda kahjulikku mõju respiratoorsetele ja kardiovaskulaarsetele funktsioonidele. Toime psühhomotoorikale või vaimsele erksusele ravimi manustamise järgsel hommikul on minimaalne.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Zopikloon imendub kiiresti seedetraktist. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1,5 kuni 2 tunni pärast ning on vastavalt 30 ng/ml ja 60 ng/ml 3,75 mg ja 7,5 mg annuste puhul. Imendumist ei mõjuta söögiga toid.

Jaotumine

Ravim jaotub kiiresti vereringesse. Seondumine plasmavalkudega on vähene (ligikaudu 45%) ja mitteküllastav. Koostoimed tänu valkudega mitteseondumisele pole tõenäolised.

Jaotusruumala täiskasvanutel on 1.2 ... 1.6 l/kg.

Imetamise ajal on kontsentratsioon rinnapiimas sama kui plasmas. Hinnanguliselt saab imik kuni 1% ravimiannusest, mis ema on ööpäevas manustanud.

Metabolism

Zopikloon metaboliseeritakse maksas kolme põhilist metaboolset teed. Interindividuaalsed variatsioonid on minimaalsed. Peamised metaboliidid on aktiivne N-oksümetaboliit ja inaktiivne N-

desmetüülmetaboliit. Vastavalt uriinianalüüsidele on nende eliminatsiooni poolväärtusaeg vastavalt 4,5 ja 7,4 tundi. Loomkatsetes pole täheldatud ensüümsüsteemi induktsiooni, isegi kui kasutati suuri annuseid. Zopikloon ja selle metaboliidid ei kuhju, kui ravimit kasutada üks kord ööpäevas.

Eritumine

Kui kasutada soovitatud annuseid on zopiklooni eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas ligikaudu 5 tundi. Võrreldes plasma kliirensiga(232 ml/min) osutab muutumatu zopiklooni minimaalne renaalne kliirens(8,4 ml/min), et zopikloon eritub peamiselt metabolismi kaudu. Zopikloon ja tema metaboliidid erituvad neerude kaudu (ca 80%) põhiliselt vabade metaboliitidena (N-oksü- ja N-desmetüül derivaadid). Ainult ligikaudu 5% zopikloonist eritub muutumatuna uriiniga. Zopikloon eritub ka süljega, mis seletab kibeda maitse teket suus.

Patsientide erigrupid

Erinevates uuringutes tervete eakate patsientidega pole täheldatud ravimi kuhjumist. Neerupuudulikkusega patsientidel ei ilmnenud ei zopiklooni ega tema metaboliitide kuhjumist. Maksatsirroosiga patsientidel langeb plasma kliirens ligikaudu 40% võrreldes desmetüülatsiooni reduktsiooniga. Maksapuudulikkuse korral tuleb annuseid vähendada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Zopiklooni akuutne toksilisus on madal. Hiirtel on zopiklooni suukaudsel manustamisel LD50 3 g/kg ja rottidel 800 mg/kg. Subkroonilistes toksilisuse uuringutes põhjustasid suured annused rottidel kasvu aeglustumist ning kehakaalu langust. Koertel ja rottidel esines suurte annuste kasutamisel pöörduvat maksakahjustust, koertel ka aneemiat. Emastel rottidel täheldati rinnanäärme kasvaja riski suurenemist, mis oli seostatav 17-beeta-estradioli taseme tõusuga. Kilpnäärme kasvujate esinemissageduse tõus oli seotud kõrgeenenud TSH tasemega. Inimestel pole zopikloon mõjutanud kilpnäärme funktsiooni. Väga suurte annuste kasutamisel kahjustas zopikloon sperma kvaliteeti isastel rottidel. Uuringud rottidega ei ole näidanud, et zopikloon põhjustaks lootekahjustusi. Ravim ei mõjuta küülikute viljakust. Pikaajalistes kliinilistes uuringutes (7,5 mg 84 päeva vältel) ei mõjutanud zopikloon spermarakkude arvu, liikuvust ega morfoloogiat, samuti ejakulaadi hulka.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sisu:

Preželatiniseeritud tärklis
Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat
Magneesiumstearaat
Mikrokristalliline tselluloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Kate:

Makrogool 4000
Polüvinüülalkohol
Talk
Indigokarmiin (E132)
Titaandioksiid (E171).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10, 20, 30 ja 100 tabletti: PVC/PVdC/AI blister.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Vitabalans Oy,
Varastokatu 8,
13500 Hämeenlinna,
Soome
Tel: +358 (3) 615600
Faks: +358 (3) 6183130

8. MÜÜGILOA NUMBER

522906

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.08.2006
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.05.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2013