

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zopiclone Grindeks 7,5 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 7,5 mg zopiklon (*zopiclone*).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: Hver tablett inneholder 0,57 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvite, runde, filmdrasjerte tabletter, konveks på en side og ruglete overflate med delestrek på den andre siden. Tabletten kan deles i to like deler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av forbigående, kortvarige og kroniske søvnvansker (inkludert vanskeligheter med å sovne, nattlige oppvåkninger og tidlig oppvåkning) hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Voksne opp til 65 år: den anbefalte dosen er 7,5 mg (1 tablett) en gang daglig. Denne dosen på 7,5 mg skal ikke overskrides.

Dette legemidlet skal alltid tas rett før man går til sengs for natten.

Eldre (over 65 år)

Den anbefalte dosen er 3,75 mg (½ tablett) daglig, som kan økes til 7,5 mg (1 tablett) daglig (kun i spesielle tilfeller).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Den anbefalte dosen er 3,75 mg (½ tablett) daglig, som kan økes til 7,5 mg (1 tablett) daglig (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Selv om det ikke er sett akkumulering av zopiklon eller dennes metabolitter hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales det å starte behandlingen med 3,75 mg (½ tablett) daglig (se pkt. 5.2).

Pasienter med respirasjonssvikt

Den anbefalte dosen er 3,75 mg (½ tablett) daglig, som kan økes til 7,5 mg (1 tablett) daglig (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Zopiklon skal ikke brukes til barn under 18 år da sikkerhet og effekt av zopiklon i denne aldersgruppen ikke har blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Bruk laveste effektive dose. Dosen skal tas som én dose og det skal ikke tas flere doser samme natt. Tabletten skal svelges uten å suges eller tygges.

Behandlingsvarighet

Behandlingen bør være så kortvarig som mulig, varierende fra noen få dager til maksimalt 4 uker, inkludert nedtrappingsperiode (se pkt. 4.4):

- forbigående søvnløshet (for eksempel ved reise): 2-5 dager,
- kortvarig søvnløshet: 2-3 uker (for eksempel etter alvorlige ulykker);
- ved kroniske søvnvansker kan det være nødvendig å fortsette behandlingen i lengre tid enn 4 uker. Dette kan først foretas etter en ny vurdering av pasientens tilstand.

Hvordan seponere behandling

Pasienten skal, før vedkommende bruker legemidlet, forklares at behandlingen ikke er langvarig og forklares hvordan den skal avsluttes gradvis.

Gradvis seponering av behandlingen reduserer risikoen for rebound insomni (se pkt. 4.4). Pasientene bør advares mot muligheten for rebound insomni etter avsluttet behandling for å redusere angst som kan forårsakes av mulige seponeringssymptomer.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1,
- alvorlig respirasjonssvikt,
- alvorlig leversvikt,
- søvnapné syndrom,
- *myasthenia gravis*,
- barn under 18 år.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Siden hypnotika kan gi respirasjonsdepresjon bør det tas forholdsregler for dette dersom zopiklon forskrives til pasienter med nedsatt lungefunksjon (se pkt. 4.8).

Årsaken til søvnvanskene skal alltid kartlegges, om mulig, og de mulige årsakene elimineres før hypnotika forskrives.

Benzodiazepiner eller benzodiazepinlignende preparater må ikke brukes som monoterapi for depresjon og behandling av angst forårsaket av depresjon, da legemidlet kan stimulere til selvmord.

Benzodiazepiner eller benzodiazepinlignende preparater er ikke indisert som hovedbehandling av psykoser.

Nedsatt psykomotorisk funksjon:

Som andre sedativa/hypnotika, har zopiklon en CNS-dempende effekt.

Risikoen for psykomotoriske forstyrrelser, inkludert nedsatt kjøreevne, øker: dersom zopiklon tas siste 12 timer før aktiviteter som krever årvåkenhet, ved bruk av høyere dose enn anbefalt, eller dersom zopiklon brukes i kombinasjon med andre CNS-dempende midler, alkohol eller legemidler som øker plasmanivået av zopiklon (se pkt. 4.5).

Pasienter skal advares mot å utføre risikofylte aktiviteter som krever full årvåkenhet eller motorisk koordinasjon, slik som bruk av maskiner eller bilkjøring, særlig de første 12 timene etter inntak av legemidlet.

Toleranse

Noe redusert effekt av benzodiazepiner og benzodiazepinlignende midler kan utvikles ved gjentatt bruk i noen uker. Imidlertid er det ikke sett tilfeller av vesentlig toleranse med zopiklon. Ved behandling med Zopiklon Grindeks som varte opptil 4 uker er det ikke observert vesentlig toleranse. Dosen skal ikke økes.

Avhengighet

Bruk av sedativa/hypnotika lignende zopiklon kan føre til utvikling av fysisk eller psykologisk avhengighet eller toleranse og misbruk.

Hvis den brukte dosen er større enn den terapeutiske dosen, øker risikoen for avhengighet med dose, varighet av behandlingen og kombinasjon med andre psykotrope legemidler. Den er også større hos pasienter med tidligere medisinsk historie med alkohol- eller legemiddelmisbruk. Disse pasientene bør observeres nøye.

Ved fysisk avhengighet vil en brå seponering av behandlingen, særlig etter langtidsbehandling, kunne gi abstinenssymptomer: insomni, hodepine, muskelsmerte, angst, spenning, agitasjon, kognitive forstyrrelser og irritabilitet. Derfor skal doseringen reduseres gradvis og pasienten informeres om dette.

Ved alvorlige tilfeller kan følgende symptomer oppstå: avvikende virkelighetsoppfatning, depersonalisering, hyperakusi, nummenhet og stikkende/prykkende følelse i ekstremitetene, overfølsomhet for lys eller fysisk kontakt, hallusinasjoner og krampeanfall.

Abstinenssymptomene kan forekomme innen få dager etter seponering av behandling.

Separate abstinenssymptomer kan forekomme mellom to doser ved behandling med vanlige benzodiazepiner og deres korttidsvirkende analoger, spesielt ved bruk av høye doser (se pkt. 4.8).

Rebound insomni og angst

Ved seponering av behandling med hypnotika kan det oppstå et forbigående syndrom der symptomene som førte til behandling med sedativa/sovemidler gjentar seg i forsterket grad. Det kan ledsages av andre symptomer: humørforandringer, angst og agitasjon.

Syndromet forekommer hovedsaklig ved brå seponering av langvarig behandling eller bruk av doser som overskrider anbefalt dosering.

Brå seponering bør derfor unngås. Dosen skal reduseres gradvis, og pasienten skal informeres om dette (se pkt. 4.2).

Amnesi

Anterograd amnesi kan vanligvis forekomme flere timer etter inntak av legemidlet, spesielt hvis søvnen blir avbrutt eller hvis tidspunktet for legging blir forsinket etter inntak av preparatet. Det anbefales derfor å ta tablettene når man er sikker på at man skal gå til sengs for natten (se pkt. 4.2) og man er sikker på å få uforstyrret søvn i flere timer.

Ubevisste handlinger under amnesipåvirkning er også rapportert.

Risiko ved samtidig bruk av opioider

Samtidig bruk av Zopiclone Grindeks og opioider kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. På grunn av disse risikofaktorene, bør samtidig forskrivning av sedativa, som for eksempel benzodiazepiner eller lignende legemidler, slik som Zopiclone Grindeks, og opioider være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Zopiclone Grindeks blir forskrevet samtidig med opioider, bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid benyttes (se også generell doseanbefaling i pkt. 4.2).

Pasientene skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og eventuelle omsorgspersoner (hvis aktuelt) oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Andre psykiatriske og paradoksale reaksjoner

Hos noen pasienter kan det ved bruk av sedative/hypnotika, slik som zopiklon, oppstå paradoksale reaksjoner:

- forsterking av insomni, mareritt,
- nervøsitet, irritabilitet, angst, agitasjon, aggressivitet, sinneutbrudd
- delirium, hallusinasjoner, oneirisk delirium, psykotiske symptomer, mareritt, upassende oppførsel og andre adferdsforstyrrelser (se pkt. 4.8).

Det er mest sannsynlig at disse symptomene forekommer hos eldre. Hvis dette oppstår, skal behandlingen seponeres.

Søvnjengeri og assosiert adferd

Å gå i søvne og annen assosiert adferd som “kjøre i søvne”, lage og spise mat eller ringe, med amnesi for hendelsen, er rapportert hos pasienter som har tatt zopiklon og ikke var fullstendig våkne. Bruk av alkohol og andre CNS-depressiva sammen med zopiklon ser ut til å øke risikoen for slik adferd, i likhet med bruk av zopiklon-doser som overskrider maksimalt anbefalt dose. Seponering av zopiklon bør vurderes grundig hos pasienter som rapporterer slik adferd .

Depresjon

Som med andre hypnotika, utgjør Zopiclone Grindeks seg ikke en antidepressiv behandling og kan i noen tilfeller maskere symptomer på depresjon.

Pediatrisk populasjon

Zopiklon skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år da sikkerhet og effekt av zopiklon i denne aldersgruppen ikke har blitt fastslått.

Grupper med høy risiko:

- høyere grad av forsiktighet bør utvises ved tilfeller med tidligere alkoholisme eller toleranse/avhengighet av andre stoffer,
- pasienter med respirasjonssvikt da benzodiazepiner eller benzodiazepinlignende legemidler muligens kan ha negativ påvirkning på respirasjonssenteret, spesielt da angst og agitasjon kan være symptomer på dekompensert respirasjon (se pkt. 4.2),
- pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon da benzodiazepiner eller benzodiazepinlignende legemidler kan utløse encefalopati, og i disse tilfellene er de kontraindisert (se pkt. 4.3),
- pasienter som er eldre enn 65 år (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Laktose

Filmdrasjeringen av Zopiklon Grindeks tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk anbefales ikke

Alkohol

Den sedative effekten av benzodiazepin eller benzodiazepinlignende legemidler kan økes ved bruk i kombinasjon med alkohol. Forsinket oppmerksomhet kan påvirke pasientens evne til å kjøre bil og bruke maskiner. Samtidig bruk av alkoholholdige drikker og legemidler som inneholder etanol må unngås.

Interaksjoner må tas i betraktning

Morfinderivater (analgetika, hostemidler og substitusjonsbehandling), barbiturater:

Økt risiko for respirasjonsdepresjon; overdosering kan føre til dødelig utgang.

Samtidig bruk av CNS-hemmere

- Morfinderivater (analgetika, hostemidler og substitusjonsbehandling), barbiturater, antidepressiva og sedative H1 antihistaminer, anxiolytika, neuroleptika, klonidin og dennes analoger, talidomid

Økt depressiv effekt på CNS.

Forsinket oppmerksomhet kan påvirke pasientens evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

- Klozapin

Økt risiko for sjokk med respirasjons- og hjertestans.

- Erytromycin

Effekten av erytromycin på farmakokinetikken til zopiklon er studert hos 10 friske individer. AUC til zopiklon økes med 80 % ved tilstedeværelse av erytromycin hvilket indikerer at erytromycin kan hemme metabolismen av legemidler som metaboliseres via CYP 3A4. Som en konsekvens kan den hypnotiske effekten av zopiklon økes.

Da zopiklon metaboliseres via cytokrom P450 (CYP) 3A4 isoenzym (se pkt. 5.2), kan plasmanivåene av zopiklon økes når det administreres samtidig med CYP3A4-hemmere som erytromycin, klaritromycin, ketokonazol, itraconazol og ritonavir. Zopiklon-dosen kan måtte reduseres ved samtidig administrasjon av CYP3A4-hemmere.

Omvendt kan plasmanivåene til zopiklon reduseres ved samtidig administrasjon av CYP3A4-indusere som rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin og Johannesurt. Zopiklon-dosen kan måtte økes ved samtidig administrasjon av CYP3A4-indusere.

Opioider

Samtidig bruk av sedativa, som for eksempel benzodiazepiner eller lignende legemidler, slik som Zopiclone Grindeks, og opioider øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av en additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt.4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke tilstrekkelige data på bruk under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3) hvilket indikerer en potensiell risiko for humane fostre. Hvis zopiklon brukes i tredje trimester av graviditeten, kan det ikke utelukkes ugunstige farmakologiske effekter på fosteret/det nyfødte spedbarnet som hypotoni, respirasjonspåvirkning og hypotermi. Videre kan spedbarn, født av mor som tok zopiklon vedvarende i siste del av svangerskapet, ha utviklet fysisk avhengighet og kan ha risiko for å utvikle abstinenssymptomer i den postnatale periode. Zopiklon bør derfor ikke brukes under graviditet.

Amming

Zopiklon skilles ut i morsmelk, og et melk/plasma-forhold på 0,5 er rapportert. Det er estimert at et diende spedbarn kan få 1,4 % av mors vektjusterte dose, og farmakologiske effekter på barn som ammes kan ikke utelukkes. Zopiklon skal derfor ikke brukes under amming.

Fertilitet

Det er ikke tilstrekkelige data fra potensielle effekter på fertilitet hos menneske. Dyrestudier har vist reversible effekter på mannlig fertilitet ved høye doser (se pkt. 5.3). Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke kjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zopiclone Grindeks har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner grunnet den observerte sedasjon, konsentrasjonsvanskeligheter, tåkesyn og forstyrrelser i muskelfunksjon.

Risikoen for psykomotoriske forstyrrelser, inkludert nedsatt kjøreevne, er høyere:

- dersom zopiklon tas siste 12 timer før aktiviteter som krever årvåkenhet,
- ved bruk av høyere dose enn anbefalt, eller
- dersom zopiklon brukes i kombinasjon med andre CNS-dempende midler, alkohol eller legemidler som øker plasmanivået av zopiklon.

Pasienter skal advares mot å utføre risikofylte aktiviteter som krever full årvåkenhet eller motorisk koordinasjon, slik som bruk av maskiner eller bilkjøring, særlig de første 12 timene etter inntak av legemidlet. Risikoen for nedsatt oppmerksomhet øker hvis pasienten ikke har sovet tilstrekkelig.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er angitt etter MedDRA organklasser og MedDRA frekvensangivelse: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: angioødem, anafylaktiske reaksjoner.

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: mareritt, agitasjon.

Sjeldne: forvirring, endringer i libido, irritabilitet, aggressivitet, hallusinasjoner.

Ikke kjent: angst, vrangforestillinger, sinne, unormal oppførsel (som muligens kan henge sammen med amnesi) og søvngjengeri (se pkt. 4.4, *Søvngjengeri og assosiert adferd*), avhengighet (se pkt. 4.4), abstinenssyndrom (se nedenfor).

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: dysgeusi (bitter smak), søvnighet (etterslep).

Mindre vanlige: svimmelhet, hodepine.

Sjeldne: anterograd amnesi.

Ikke kjent: ataksi, parestesi, kognitive forstyrrelser som hukommelsestap, oppmerksomhetsforstyrrelser, taleforstyrrelser.

Øyesykdommer

Ikke kjent: diplopi.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Sjeldne: dyspné (se pkt. 4.4)

Ikke kjent: respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.4)

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: tørr munn.

Mindre vanlige: kvalme.

Ikke kjent: dyspepsi.

Sykdommer i lever og galleveier

Svært sjeldne: milde til moderate økninger i serumtransaminaser og/eller alkalisk fosfatase.

Hud- og underhudssykdommer

Sjeldne: utslett, kløe.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Ikke kjent: muskelsvakhet.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlige: fatigue.

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Sjeldne: fall (for det meste hos eldre pasienter, se pkt. 4.4).

Abstinenssyndrom er rapportert ved seponering av zopiklon (se pkt. 4.4). Abstinenssymptomer varierer og kan omfatte tilbakevendende insomni, muskelsmerter, angst, tremor, svette, agitasjon, forvirring, hodepine, palpitasjoner, takykardier, delirium, mareritt og irritabilitet. Ved alvorlige tilfeller kan følgende symptomer oppstå: avvikende virkelighetsoppfatning, depersonalisering, hyperakusi, nummenhet og stikkende/prykkende følelse i ekstremitetene,

overfølsomhet for lys, lyd og fysisk kontakt, hallusinasjoner. I svært sjeldne tilfeller kan krampeanfallet forekomme (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Som ved alle tilfeller av overdosering, skal det alltid vurderes om forgiftningen er med flere preparater samtidig da dette kan forverre prognosen. Overdosering manifesteres generelt ved depresjon av sentralnervesystemet, fra sløvhet til koma. I milde tilfeller inkluderer symptomene sløvhet, forvirring og letargi; i mer alvorlige tilfeller inkluderer symptomene ataksi, hypotoni, hypotensjon, respirasjonsdepresjon og koma. Overdosering er vanligvis ikke livstruende hvis legemidlet ikke er brukt i kombinasjon med andre CNS-depressiva, inkludert alkohol. Andre risikofaktorer, som andre sykdommer og pasientens svekkede tilstand, kan bidra til alvorligheten av symptomene og svært sjelden gi fatalt utfall.

Behandling

Ved overdosering skal de vanlige forsiktighetsreglene tas: innleggelse i spesialistavdeling, observasjon av respirasjons- og kardiovaskulære parametre og hvis nødvendig – infusjon av egnede løsninger. Hvis overdoseringen skjedde mindre enn en time tidligere, skal oppkast fremkalles (hvis pasienten er bevisst); ellers foretas mageskylling, hvis det er åpne luftveier. Hvis overdoseringen har skjedd tidligere, kan opptak av legemidlet reduseres ved bruk av aktivt kull.

Flumazenil kan være nyttig for diagnostisering og/eller behandling av overdoseringer med eller uten hensikt. Antagonistiske effekten av Flumazenil på zopiklon aktiviteten kan forårsake nevrologiske lidelser (kramper). Hemodialyse har ingen effekt ved overdosering grunnet det høye distribusjonsvolumet til zopiklon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: hypnotika og sedativa, benzodiazepinlignende midler, ATC-kode: N05CF01

Virkningsmekanisme

Zopiklon er et benzodiazepinlignende hypnotisk legemiddel. Det tilhører cyclopyrrolon-gruppen av forbindelser. Selv om zopiklon ikke har noen strukturelle likheter med benzodiazepiner, er de farmakologiske egenskapene de samme som for benzodiazepiner: angstdempende, sedativ, hypnotisk, krampestillende og muskelrelakserende virkninger.

Disse er relatert til den selektive agonistvirkningen på sentrale reseptorer tilhørende GABA (BZ1 and BZ2) makromolekylære reseptorkompleks som modulerer åpningen av klorid-ione kanaler.

Farmakodynamiske effekter

Zopiklon er funnet å øke varigheten av søvn og forbedre søvnkvaliteten, redusere nattlige og tidlige oppvåkninger hos menneske. Denne effekten suppleres av karakteristiske resultater av elektroencefalografi. Søvnregistrering har vist at zopiklon reduserer fase-en søvn og øker fase-to søvn, mens de dype søvnfasene (III og IV) vedvarer og forlenges og den paradoksale (REM) søvn ikke påvirkes hos pasienter som lider av insomni.

I en objektiv studie for å kartlegge seponeringssyndrom ved hjelp av polysomnografi så man ingen signifikant rebound insomni i en 28-dagers periode etter behandling. Andre studier har også vist at

toleranse for den hypnotiske aktiviteten til zopiklon ikke er utviklet i løpet av en 17 ukers behandlingsperiode.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Zopiklon absorberes raskt ved oralt inntak av 7,5 mg. Maksimal plasmakonsentrasjon nås innen 1,5-2 timer, og de er omtrent 30 nanogram/ml og 60 nanogram/ml etter administrasjon av henholdsvis 3,75 mg og 7,5 mg. Biotilgjengeligheten av zopiklon er omtrent 80 %. Absorpsjonen modifiseres ikke av varighet for bruk, gjentatt dosering eller brukerens kjønn.

Distribusjon

Preparatet distribueres raskt fra vaskulære kompartment. Plasmaproteinbindingen er svak (omtrent 45 %) og ikke mettet. Det er svært liten risiko for legemiddelinteraksjoner på grunn av den lave proteinbindingen av zopiklon.

Distribusjonsvolumet er 91,8-104,6 liter.

Ved anbefalt dosering er eliminasjonshalveringstiden av zopiklon omtrent 5 timer.

Det er ingen akkumulering ved gjentatt administrasjon, og inter-individuelle variasjoner synes å være små.

Benzodiazepiner og benzodiazepine-lignende preparater krysser blod-hjerne-barrierene og placenta-barrieren og skilles ut i morsmelk. Ved amming er den kinetiske profilen til zopiklon lik i morsmelk og plasma. Estimert mengde zopiklon som et diende barn får er maksimalt 1,0 % av mengden somgis mor daglig.

Biotransformasjon

Zopiklon metaboliseres omfattende i lever.

Hovedmetabolittene av zopiklon hos menneske er N-oksidi-zopiklon (farmakologisk aktiv hos dyr) og N-desmetyl-zopiklon (farmakologisk inaktiv hos dyr). *In-vitro* studier viste at cytokrom P450 (CYP) 3A4 er det viktigste isoenzymet som deltar i omdannelsen av zopiklon til begge metabolittene, og CYP2C8 deltar i dannelsen av N-desmetyl-zopiklon.

Tilsynelatende halveringstid (vurdert fra urindata) er henholdsvis omtrent 4,5 timer og 7,4 timer. Ingen enzyminduksjon er observert hos dyr, selv ved høye doser.

Eliminasjon

Den lave renale clearance-verdien av uforandret zopiklon (gjennomsnitt 8,4 ml/min) sammenlignet med plasma clearance (232 ml/min) indikerer at eliminasjon av zopiklon hovedsaklig er metabolsk. Produktet elimineres via urin (omtrent 80 %) i form at frie metabolitter (N-oksidi og N-desmetylderivater) og i fæces (omtrent 16 %).

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Hos eldre pasienter ser man en svak reduksjon i hepatisk metabolisme og en forlenget eliminasjonshalveringstid til omtrent 7 timer er mulig. Flere studier har vist at virkestoffet ikke akkumuleres i plasma ved gjentatt dosering.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke oppdaget akkumulering av zopiklon eller dennes metabolitter ved langvarig administrasjon ved nedsatt nyrefunksjon. Hemodialyse kan ikke brukes ved behandling av overdosering da distribusjonsvolumet er så stort (se pkt. 4.9).

Nedsatt leverfunksjon

Plasma clearance er tydelig redusert (omtrent 40 %) ved reduksjon i desmetyleringsprosessen hos cirrhotiske pasienter: dosen vil derfor måtte modifiseres hos disse pasientene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Høye doser hos hunder og rotter forårsaket hepatotoksiske effekter samt anemi hos hunder. Økt risiko for påvirkning med malign tumor i brystet ble angitt i studier hos rotte, hvilket kan forklares ved økte nivåer av 17-beta-østradiol. Antall tilfeller med tumor i tyroidekjertelen økte på grunn av økte TSH-nivåer.

Legemiddelrelatert fødselsvekt ble observert i reproduksjons toksisitetsstudier hos rotte og kanin. I en peri- og postnatal studie hos rotte var det doserelatert reduksjon av levende avkom ved fødsel, redusert vekt på avkommet og redusert postnatal overlevelse. Redusert mannlig fertilitet ble observert ved høye doser hos rotte på grunn av redusert spermmotilitet og unormal spermmorfologi.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt

Potetstivelse

Magnesiumstearat

Natriumstivelseglykolat (type A)

Silikondioksid (Syloid 244 FP)

Tablettfilmdrasjering

Opadry 33G28707 White, som inneholder:

- Hypromellose
- Titandioksid (E 171)
- Laktosemonohydrat
- Makrogol 3000
- Triacetin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 tabletter er pakket i blisterpakninger av aluminiumsfolie og polyvinylklorid filmdrasjert med polyvinylidenklorid;

1, 2, 3 eller 10 blisterpakninger (10, 20, 30 eller 100 tabletter) er pakket i hver eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AS Grindeks
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Latvia
Phone: +371 67083205
Fax: +371 67083505
E-mail: grindeks@grindeks.lv

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10-8023

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

31.05.2011

10. OPPDATERINGSDATO

04.06.2021