

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zopiclone Olpha 3,75 mg tablett, filmdrasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 3,75 mg zopiklon (*zopiclone*)

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver 3,75 mg filmdrasjert tablett inneholder laktosemonohydrat ekvivalent til 16 mg laktose (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Lys oransje til oransje, runde bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med "Z2" på den ene siden og glatt på den andre siden. Diameter: 5,55 mm $\pm$ 0,20 mm

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zopiclone Olpha er indisert til kortvarig behandling av søvnløshet hos voksne.

Benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende substanser er indisert kun når lidelsen er alvorlig, funksjonshemmende eller utsetter individet for ekstreme plager.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør være så kortvarig som mulig. Den bør ikke strekke seg ut over 4 uker inkludert seponeringstid (se pkt. 4.4).

I visse tilfeller kan bruk over maksimal behandlingstid være nødvendig. Bruk over normal behandlingstid bør ikke forekomme uten ny evaluering av pasientens status, ettersom risikoen for misbruk og avhengighet øker med behandlingens varighet (se pkt. 4.4).

Dosering

I alle tilfeller bør behandlingen startes med den laveste effektive dosen og maksimumsdose bør ikke overskrides.

Zopiclone Olpha 3,75 mg tablett skal tas som én dose om kvelden ved sengetid, og det skal ikke tas flere doser samme natt.

3,75 mg-dosen er mer egnet for pasienter over 65 år og for spesielle pasientgrupper.

Den vanlige dosen er:

Voksne

Voksne under 65 år: 7,5 mg per dag.

Eldre

Pasienter i alderen 65 år eller eldre: anbefalt dose er 3,75 mg per dag og kan kun unntaksvis økes til

7,5 mg.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med nedsatt leverfunksjon eller kronisk respirasjonssvikt: anbefalt dose er 3,75 mg per dag (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: det anbefales å starte behandlingen med 3,75 mg per dag (se pkt. 5.2).

Dosen skal ikke i noen tilfeller overstige 7,5 mg per dag.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av zopiklon hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Derfor bør ikke Zopiklon brukes av barn og ungdom under 18 år.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Dette legemiddelet er kontraindisert i følgende situasjoner:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig respirasjonssvikt
- Søvnapné syndrom
- Alvorlig akutt eller kronisk leverinsuffisiens (risiko for forekomst av encefalopati)
- Myasthenia gravis
- Tidligere opplevd kompleks søvnatferd etter å ha tatt zopiklon (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandling med zopiklon starter bør enhver mulig underliggende årsak til søvnløshet utredes grundig.

Zopiclone Olpha bør også brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere misbruk av alkohol eller narkotika. Samtidig bruk av alkohol bør unngås.

Avhengighet

Bruk av sedativa/hypnotika som zopiklon kan føre til fysisk eller psykisk avhengighet eller misbruk av disse midlene.

Risikoen for avhengighet eller misbruk øker med dosen og behandlingens varighet. Risikoen for avhengighet eller misbruk er også større hos pasienter med tidligere alkohol eller stoffmisbruk og dersom zopiklon tas sammen med alkohol eller andre psykotrope stoffer.

Om fysisk avhengighet er utviklet, vil en brå behandlingsstopp etterfølges av abstinenssymptomer som sømnavnsker, hodepine, muskelsmerter, ekstrem angst, anspenhet, rastløshet, forvirringstilstand og irritabilitet. I alvorlige tilfeller kan følgende symptomer oppstå: depersonalisering, derealisasjon, hyperakusis, nummenhet og kriblende følelse i ekstremitetene, overfølsomhet for lys, lyd og fysisk kontakt, hallusinasjoner eller epileptiske anfall.

Seponeringssymptomer kan oppstå innen dager etter at behandlingen er stoppet. For korttidsvirkende benzodiazepiner, og spesielt når gitt i høye doser, kan symptomene oppstå selv i løpet av intervallet mellom doser.

Rebound insomni

Ved seponering kan det oppstå et forbigående syndrom der symptomene som førte til behandling med

sedativa/hypnotika gjentar seg i forsterket grad. Risiko for slike problemer er større etter plutselig avbrytelse av behandling, spesielt etter langvarig behandling med beroligende midler. Det anbefales derfor å informere pasienten om dette og at dosen reduseres gradvis (se også pkt. 4.8, Bivirkninger). Behandling med sovemedisin bør være av kort varighet eller intermitterende for å redusere risikoen for seponeringsproblemer.

Varighet av behandling

Behandlingen bør være så kortvarig som mulig (se pkt. 4.2) og ikke lenger enn 4 uker inkludert nedtrappingsprosessen. Denne perioden bør forlenges kun etter re-evaluering av pasientens status. Det kan være en fordel å informere pasienten i begynnelsen av behandlingen om at behandlingen vil være av kort varighet, og å forklare nøyaktig hvordan dosen gradvis skal reduseres. Det er også viktig å gjøre pasienten oppmerksom på muligheten for en rebound-effekt, slik at pasienten ikke bekymrer seg unødig for disse symptomene under seponering av behandlingen.

Nedsatt psykomotorisk funksjon

Som andre sedativa/hypnotika, har zopiklon CNS-dempende effekt. Endringer i psykomotoriske funksjoner vil sannsynligvis oppstå innen timer etter medisinerings. Risikoen for psykomotorisk svekkelse, inkludert nedsatt kjøreevne, økes dersom:

- zopiklon tas når det er mindre enn 12 timer til aktiviteter som krever mental årvåkenhet (se pkt. 4.7),
- Anbefalt dose overskrides,
- Samtidig administrasjon med andre CNS-dempende midler, alkohol, ulovlige substanser eller andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av zopiklon (se pkt. 4.5).

Pasienter skal advares mot å utføre risikofylte aktiviteter som krever full mental årvåkenhet eller motorisk koordinasjon (for eksempel betjening av maskiner eller kjøring av bil) etter inntak av zopiklon, særlig de første 12 timene etter inntak.

Anterograd amnesi

Anterograd amnesi kan oppstå, spesielt hvis søvnen blir avbrutt eller hvis tidspunktet for legging blir forsinket etter inntak av Zopiclone Olpha. Anterograd amnesi kan oppstå innen timer etter inntak. For å redusere mulighetene for utvikling av anterograd amnesi bør pasientene informeres om at de skal:

- innta preparatet rett før sengetid eller når allerede i seng
- sørge for de beste forutsetninger for en hel natts uforstyrret søvn (7-8 timer).

Toleranse

Den hypnotiske effekten av korttidsvirkende benzodiazepiner og benzodiazepinlignende midler kan avta etter gjentatt bruk i noen uker. For zopiklon har det imidlertid ikke oppstått noen uttalt toleranse i løpet av en behandlingsperiode på inntil 4 uker.

Somnambulisme og assosiert atferd

Kompleks søvnatferd, inkludert søvngjengeri og annen assosiert atferd som å kjøre i søvne, lage og spise mat, ringe telefonsamtaler eller ha sex, med amnesi for hendelsen, er rapportert hos pasienter som har tatt zopiklon og ikke vært helt våkne. Disse hendelsene kan oppstå etter første eller eventuell senere bruk av zopiklon. Pasienter husker vanligvis ikke disse hendelsene.

Pasienter kan bli alvorlig skadet eller skade andre under kompleks søvnatferd. Slike skader kan ha dødelig utfall.

Inntak av alkohol og andre CNS-dempende midler sammen med zopiklon synes å øke risikoen for slik atferd, og det samme gjelder ved inntak av zopiklon i doser som er høyere enn anbefalt maksimal dose. Avbrytelse av behandlingen bør vurderes grundig for pasienter som opplever slik atferd (se pkt. 4.5).

Andre psykiatriske og paradoksale reaksjoner

Reaksjoner som rastløshet, agitasjon, irritabilitet, aggresjon, vrangforestillinger, sinne, mareritt, hallusinasjoner, psykoser, upassende oppførsel og andre atferdsforstyrrelser kan forekomme ved behandling med benzodiazepiner og benzodiazepinlignende midler. Hvis disse oppstår, skal zopiklon seponeres. Slike reaksjoner forekommer oftere hos eldre.

Selv mord / Depresjon / Alvorlig depressiv episode

Noen epidemiologiske studier viser en økt forekomst av selvmordstanker, selvmordsforsøk og selvmord hos pasienter med eller uten depresjon som behandles med benzodiazepiner og andre hypnotika, inkludert zopiklon. Årsakssammenheng er imidlertid ikke etablert.

Som for andre hypnotika, zopiklon utgjør ikke en behandling for depresjon og kan til og med maskere symptomene (selvmord kan utløses hos slike pasienter).

For personer med alvorlig depressiv episode:

Benzodiazepiner og benzodiazepin-liknende stoffer skal ikke foreskrives som eneste behandling siden det kan føre til at den underliggende depresjonen utvikler seg og blir værende, og gir en økt risiko for selvmord.

På grunn av den økte selvmordsrisikoen hos disse pasientene, bør lavest mulig zopiklondose foreskrives for å unngå muligheten for at disse pasientene tilsiktet velger overdose.

Risiko ved samtidig bruk av opioider

Samtidig bruk av Zopiclone Olpha 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 Olpha, og opioider være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom det tas en beslutning at Zopiclone Olpha skal forskrives 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 oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

En lavere dose anbefales, se pkt. 4.2. Benzodiazepiner er ikke indisert til å behandle pasienter med alvorlig leverinsuffisiens da de kan utløse encefalopati (se pkt. 4.3).

Nedsatt lungefunksjon

En lavere dose anbefales for pasienter med kronisk nedsatt lungefunksjon på grunn av risiko for respirasjonsdepresjon.

Nedsatt nyrefunksjon

En lavere dose anbefales, se pkt. 4.2.

Eldre

Eldre bør gis redusert dose (se pkt. 4.2). Det er risiko for fall, spesielt hos eldre når de står opp om natten på grunn av den muskelavslappende effekten av zopiklon.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av zopiklon hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Zopiklon skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Laktose

Dette legemidlet 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

Samtidig inntak av alkohol anbefales ikke. Den sedative effekten av Zopiclone Olpha kan forsterkes når legemidlet kombineres med alkohol. Dette påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Interaksjoner som skal føre til forsiktighet

CNS-dempende midler

Kombinasjon med andre CNS-depressiva, som nevroleptika, hypnotika, anxiolytika/sedativa, antidepressiva, narkotiske analgetika, antiepileptika, anestetika og sedative antihistaminer bør vurderes nøye, da den sentralt dempende virkningen av zopiklon på sentralnervesystemet kan forsterkes i kombinasjon med disse midlene.

Ved narkotiske analgetika kan forsterkning av eufori også oppstå, noe som kan føre til økt psykisk avhengighet.

Opioider

Samtidig bruk av sedativa, som benzodiazepiner eller relaterte legemidler som Zopiclone Olpha med 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).

CYP3A4-hemmere/CYP3A4-induktorer

Siden zopiklon metaboliseres via CYP3A4, kan plasmanivåene av zopiklon øke hvis det administreres sammen med CYP3A4-hemmere som makrolidantibiotika, azoler, hiv-proteasehemmere og grapefruktjuice. Dosereduksjon av zopiklon kan være nødvendig ved samtidig behandling med CYP3A4-hemmere. Omvendt kan plasmanivåer av zopiklon reduseres dersom det administreres sammen med CYP3A4-induktorer som fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, rifampicin og produkter som inneholder johannesurt. Zopiklon-dosen må kanskje økes.

Erytromycin

Effekten av erytromycin på farmakokinetikken til zopiklon er studert hos friske personer. AUC for zopiklon øker med 80 % i nærvær av erytromycin, sannsynligvis på grunn av at erytromycin hemmer metabolismen av legemidler som metaboliseres av CYP3A4. Som en konsekvens kan den hypnotiske effekten av zopiklon forsterkes.

Itrakonazol

Ved samtidig administrering med itraconazol (som hemmer CYP3A4-mediert metabolisme) økes biotilgjengeligheten av zopiklon med ca. 70 %.

Rifampicin

Rifampicin induserer sterkt metabolismen av zopiklon, sannsynligvis via CYP3A4. Plasma-konsentrasjonen reduseres med ca. 80 % og effekten i psykomotoriske tester er betydelig redusert.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En stor mengde data fra kohortstudier har ikke vist forekomst av misdannelser etter eksponering for benzodiazepiner i 1. trimester av svangerskapet. Imidlertid rapporterte visse epidemiologiske kasus-kontrollstudier en økt forekomst av leppe- og ganespalte assosiert med bruk av benzodiazepiner under graviditet. Ifølge disse dataene vil forekomsten av leppe- og ganespalte hos nyfødte etter eksponering for benzodiazepiner under graviditet være mindre enn 2/1000, mens forventet frekvens i den generelle befolkningen er 1/1000.

Når benzodiazepiner tas i høye doser i løpet av 2. og/eller 3. trimester av svangerskapet, er det

observert en reduksjon i aktive fosterbevegelser og i fetal hjerterefrekvensvariasjon. Behandling med benzodiazepiner sent i svangerskapet, selv ved lave doser, kan forårsake tegn til påvirkning av den nyfødte, som aksial hypotoni og problemer med å mate barnet som resulterer i lav vektøkning. Disse tegnene er reversible, men kan vare i 1 til 3 uker avhengig av halveringstiden til det foreskrevne benzodiazepinet. Ved høye doser kan respirasjonsdepresjon eller apné, samt hypotermi forekomme hos nyfødte. Dessuten er et neonatal abstinenssyndrom mulig, selv i fravær av tegn til påvirkning. Det er spesielt karakterisert ved hypereksitabilitet, agitasjon og skjelvninger hos det nyfødte spedbarnet som oppstår en tid etter fødselen. Forsinkelsen i forekomsten avhenger av eliminasjonshalveringstiden til legemidlet, som kan være betydelig hvis den er lang. Gitt disse dataene, bør zopiklon ikke brukes på noe stadium av svangerskapet.

Amming

Dette legemidlet bør ikke brukes under amming.

Ved amming er kinetikken til zopiklon i morsmelk lik den i plasma. Den estimerte prosentandelen av dosen som ble inntatt av spedbarnet vil ikke overstige 0,2 % av dosen administrert til moren per 24 timer.

Fertilitet

Hvis zopiklon er foreskrevet til en fertil kvinne, bør hun advares og bes kontakte legen hvis hun planlegger å bli gravid eller mistenker at hun er gravid, slik at nytten av behandlingen kan vurderes på nytt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zopiklon kan påvirke evnen til bilkjøring og betjening av maskiner.

Som med andre hypnotika, bør førere og brukere av maskiner advares om mulig risiko for døsighet, forlenget reaksjonstid, svimmelhet, sløvhhet, tåkesyn eller dobbeltsyn, redusert årvåkenhet og nedsatt kjøreevne, spesielt i løpet av de første 12 timene etter administrering av zopiklon (se pkt. 4.8). Nedsatt kjøreevne og atferd som å sovne ved rattet kan oppstå når zopiklon brukes alene i terapeutiske doser.

Pasienter bør advares mot å engasjere seg i farlige yrker som krever fullstendig mental oppmerksomhet eller motorisk koordinering som å betjene maskiner eller kjøre motorkjøretøy etter medisinerings med zopiklon. Effekten kan også vedvare til neste dag.

Dessuten forsterkes disse fenomenene ved samtidig bruk av alkohol eller andre sentralnervesystemdempende midler (se pkt. 4.4 og 4.5). Pasienter bør rådes til ikke å ta alkohol eller andre psykoaktive stoffer under behandling med zopiklon.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er inndelt etter MedDRA systemets frekvenskonvensjon og organklasse:

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 ut ifra tilgjengelige data).

Bivirkninger er relatert til dosen som tas og pasientens individuelle følsomhet.

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet					angioødem, anafylaktisk reaksjon	
Psykiatriske lidelser			agitasjon, mareritt	endret tilstand av bevissthet,		atferdsforstyrrelse, delirium, vrangforestillinger,

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
				endring i libido, irritabilitet, aggressivitet, aggresjon, hallusinasjon		sinneutbrudd, nervøsitet, kompleks søvnatferd inkludert somnambulisme (se pkt. 4.4), fysisk og psykologisk avhengighet selv ved terapeutiske doser med abstinens- eller rebound-syndrom ved seponering av behandlingen (se pkt. 4.4), forvirring, søvnløshet, spenning
Nevrologiske sykdommer		redusert årvåkenhet eller somnolens (spesielt hos eldre), dysgeusi	svimmelhet, hodepine	anterograd amnesi, som kan oppstå ved terapeutiske doser, øker risikoen proporsjonalt med dosen		ataksi, parestesi, kognitive forstyrrelser, for eksempel svekket hukommelse, endret oppmerksomhet, taleforstyrrelse
Øyesykdommer						dobbeltsyn
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				dyspné		respirasjonsdepresjon
Gastrointestinale sykdommer		munntørrehet	kvalme			dyspepsi, oppkast
Sykdommer i lever og galleveier					økte transaminaser og/eller økte alkaliske fosfataser i blodet, noe som svært sjelden kan føre til leverskade	
Hud- og underhudssykdommer				utslett, kløe, urticaria		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett						hypotoni
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			asteni			

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer				fall (overveiende hos eldre pasienter) (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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Prognosen for overdose kan være livstruende, spesielt i tilfeller av polyintoksikasjon som involverer andre sentralnervesystemdepressiva (inkludert alkohol).

Ved en massiv overdose er hovedsymptomene depresjon av sentralnervesystemet, alt fra døsighet til koma, avhengig av inntatt mengde. I milde tilfeller inkluderer symptomene mental forvirring og sløvhets. I mer alvorlige tilfeller kan symptomene inkludere ataksi, hypotoni, hypotensjon, respirasjonsdepresjon og svært sjelden død.

Ved en oral overdose for mindre enn 1 time siden, bør brekninger fremkalles dersom pasienten er bevisst eller, hvis dette ikke er mulig, mageskylling med luftveisbeskyttelse. Etter denne tiden kan administrering av aktivt kull redusere absorpsjonen.

Spesiell overvåking av kardio-respiratoriske funksjoner i et spesialisert miljø anbefales.

Hemodialyse er ikke nyttig for behandling av overdose på grunn av det store distribusjonsvolumet av zopiklon.

Administrering av injiserbar flumazenil kan være nyttig for diagnostisering og/eller behandling av tilsiktet eller utilsiktet overdosering av benzodiazepiner.

Antagonismen av flumazenil mot effekten av benzodiazepiner kan fremme utbruddet av nevrologiske lidelser (kramper), spesielt hos epileptiske pasienter.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypnotika og sedativer – benzodiazepinlignende midler, ATC-kode: N05C F01.

Zopiklon tilhører gruppen syklopyrroloner og er relatert til klassen benzodiazepiner.

Dens farmakodynamiske aktivitet er kvalitativt lik den til andre forbindelser i denne klassen: muskelavslappende, anxiolytisk, beroligende, hypnotisk, krampestillende, hukommelsestap.

Disse effektene er knyttet til en spesifikk agonistvirkning på en sentral reseptor som utgjør en del av det makromolekylære GABA-OMEGA reseptorkomplekset, også kjent som BZ1 og BZ2, som modulerer åpningen av kloridkanalen.

Hos mennesker øker zopiklon søvnvarigheten og reduserer antall nattlige oppvåkninger.

Disse effektene er assosiert med en karakteristisk elektroencefalografisk profil, forskjellig fra benzodiazepiner. Søvnregistreringsstudier har vist at zopiklon reduserer stadium I, forlenger stadium II, opprettholder eller forlenger dype søvnstadier (III og IV), og opprettholder REM-søvn.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Zopiklon absorberes raskt. Maksimalkonsentrasjoner nås innen 1,5 til 2 timer og er ca. 30 ng/ml, 60

ng/ml og 115 ng/ml etter administrering av henholdsvis 3,75 mg, 7,5 mg og 15 mg. Biotilgjengeligheten er rundt 80 %. Absorpsjon påvirkes ikke av administreringstidspunkt, gjentakelse av doser eller kjønn.

Distribusjon

Produktet distribueres raskt fra det vaskulære kompartiment. Plasmaproteinbindingen er svak (omtrent 45 %) og ikke-mettet. Det er svært lav risiko for legemiddelinteraksjoner på grunn av proteinbinding. Plasmareduksjon: mellom 3,75 mg og 15 mg, plasmareduksjonen er uavhengig av dosen. Eliminasjonshalveringstiden er ca. 5 timer. Benzodiazepiner og relaterte molekyler krysser blod-hjerne-barrieren og går inn i morsmelk og morsmelk. Ved amming er kinetikken til zopiklon i morsmelk lik den i plasma. Den estimerte prosentandelen av dosen som blir inntatt av spedbarnet vil ikke overstige 0,2 % av dosen administrert til moren per 24 timer.

Biotransformasjon

Zopiklon metaboliseres i stor grad i leveren. De 2 hovedmetabolittene er N-oksiderivatet (farmakologisk aktivt hos dyr) og N-desmetylderivatet (farmakologisk inaktivt hos dyr). Deres tilsynelatende halveringstider, evaluert fra urindata, er henholdsvis 4,5 timer og 7,30 timer, i samsvar med det faktum at de ikke viste noen signifikant akkumulering ved gjentatte doser (15 mg) i 14 dager. Hos dyr er det ikke påvist enzyminduksjon, selv ved høye doser.

Eliminasjon

Den lave renale clearance-verdien av uendret zopiklon (gjennomsnittlig 8,4 ml/min) sammenlignet med plasmaclearance (232 ml/min) indikerer at zopiklonclearance hovedsakelig er metabolsk. Omtrent 80 % av zopiklon elimineres via urinen som frie metabolitter (N-oksiderivat og N-desmetylderivat) og omtrent 16 % via feces.

Spesielle pasientgrupper

Eldre pasienter: levermetabolismen reduseres noe, og halveringstiden har en gjennomsnittlig verdi på 7 timer. Til tross for dette har ulike studier ikke vist plasmaakkumulering av zopiklon ved gjentatt dosering.

Ved nyreinsuffisiens: ingen akkumulering av zopiklon eller dets metabolitter er påvist etter langvarig administrering. Zopiklon krysser dialysemembraner. Hemodialyse er ikke nyttig for å behandle overdose, på grunn av det store distribusjonsvolumet av zopiklon.

Cirrhotiske pasienter: plasmaclearance av zopiklon er klart redusert av bremsing av demetyleringsprosessen, dosen må derfor endres hos disse pasientene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutte og kroniske toksisitetstester viste at medisinen ble godt tolerert selv etter langtidsbehandling. LD₅₀ hos ulike dyrearter etter oral administrering er 1150 mg/kg hos mus, 2310 mg/kg hos rotte og når enda høyere verdier hos katt, hund og ape (> 4500 mg/kg). I tillegg forårsaket ikke zopiklon morfologiske eller atferdsmessige abnormiteter og var ikke føtotoxisk eller teratogent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kjerne:

Kalsiumhydrogenfosfat, dihydrat
Laktosemonohydrat
Natriumstivelseglykolat
Maisstivelse
Magnesiumstearat

Drasjeringslag:

Fargestoff Opadry oransje:

Talkum (E553b)
Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Propylenglykol (E1520)
Jernoksid, gult (E172)
Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium - PVC/PVDC blisterpakning som inneholder 10 filmdrasjerte tabletter.
20 eller 30 filmdrasjerte tabletter (2 eller 3 blisterpakninger) sammen med et pakningsvedlegg i en pappeske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Olpha AS,
Rupnicu iela 5,
Olaine, Olaines novads, LV-2114,
Latvia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

24-16485

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. april 2025

10. OPPDATERINGSDATO

