

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZOPITIN 7,5 mg tabletter, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder virkestoffet zopiklon 7,5 mg.
For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.
Tabletter 7,5 mg: Lyseblå, kapselformede, konvekse, filmdrasjerte tabletter med delestrek.
Tabletten kan deles i to like deler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Forbigående og kortvarige søvnvansker. Som støtteterapi for en begrenset tid ved behandling av kroniske søvnvansker.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen skal tas kort tid før man går til sengs.

Innsøvningsvansker og forstyrret nattesøvn: Voksne: 5 mg. Kan ved behov økes til 7,5 mg.
Eldre: 3,75 mg.

Tidlige oppvåkninger: Voksne: 7,5 mg. Eldre: 5 mg. Kan ved behov økes til 7,5 mg. Bør fortrinnsvis gis intermitterende. For å sikre optimal behandling bør dosen tilpasses pasientens alder, vekt og allmenntilstand, samt type søvnforstyrrelse. Behandlingen bør startes med lavest mulig dose. Behandlingen bør vare så kortvarig som mulig, vanligvis fra et par dager til 2 uker. Behandlingen bør normalt ikke strekke seg ut over 4 uker inkludert nedtrapping. Forlengelse av behandling eller kontinuerlig behandling må vurderes nøye.

Eldre eller svekkede pasienter, pasienter med mild til moderat leverfunksjon, nyresvikt eller kronisk respirasjonssvikt bør starte med en dose på 3,75 mg.

Enkeltdoser over 7,5 mg bør ikke overskrides.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt er ikke klarlagt ved bruk av zopiklon hos barn og ungdom under 18 år.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor zopiklon eller overfor et eller flere av hjelpestoffene.

Myasthenia gravis. Søvnapné. Alvorlig respirasjonssvikt. Alvorlig leverinsuffisiens.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forsiktighet bør utvises ved nedsatt leverfunksjon, nedsatt nyrefunksjon, ved behandling av eldre og pasienter med nedsatt allmenntilstand og misbrukere. Forsiktighet må også vises ved samtidig behandling med andre psykofarmaka eller ved inntak av alkohol. Samtidig bruk av alkohol bør unngås.

Søvnvansker kan bero på psykisk eller somatisk sykdom. Søvnproblemer bør derfor utredes med henblikk på dette. Zopiklon bør ikke brukes alene for behandling av psykoser, alvorlig depresjon eller depresjonsrelatert angst. Psykiatriske og paradoksale reaksjoner er rapportert.

Toleranseutvikling

Effekten av benzodiazepiner og benzodiazepinlignende substanser kan svekkes ved kontinuerlig bruk over flere uker. Behandling med zopiklon i perioder på opptil fire uker har ikke vist å utvikle toleranse.

Risiko ved samtidig bruk av opioider

Samtidig bruk av zopiklon 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 zopiklon, og opioider være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom zopiklon 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 oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Avhengighet

Mulighet for tilvenning eller misbruk bør alltid vurderes ved forskrivning av preparatet.

Risiko for avhengighet og misbruk øker med

- økt dose og varighet av behandlingen (se også 4.2).
- tidligere medisinsk historie med misbruk av alkohol eller av andre legemidler.
- bruk av alkohol eller andre psykotrope legemidler.

Rebound insomnia og seponeringsproblemer

Risikoen for seponeringsproblemer og forbigående økte søvnforstyrrelser etter seponering av zopiklon (rebound insomnia) er større etter langvarig behandling eller brå seponering av behandlingen. Det anbefales derfor å informere pasienten om dette og at dosen reduseres gradvis.

Det er for kortvirkende hypnotika tegn på at nedtrappingssymptomer kan sees innenfor doseringsintervallene, spesielt når dosen er høy.

Anterograd amnesi

Benzodiazepiner og benzodiazepinlignende substanser kan fremkalle hukommelsessvikt (anterograd amnesi), spesielt hvis søvnen blir avbrutt eller hvis tidspunktet for legging blir forsinket etter inntak av preparatet. For å redusere mulighetene for utvikling av anterograd amnesi bør pasientene instrueres i at preparatet må tas rett før pasienten går til sengs og at man er sikker på å få en hel natts uforstyrret søvn.

Varighet av behandling

Behandlingen med zopiklon bør begrenses til fire uker inkludert seponeringsperioden. Det anbefales å informere pasientene om at behandlingen er kortvarig og om mulige seponeringssymptomer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Den sentralt dempende virkning kan forsterkes av stoffer av typen hypnotika, sedativa, anxiolytika, narkotiske analgetika, antidepressiver, antiepileptika, generelle anestetika, antipsykotika, sederende antihistaminer og av alkohol (se også 4.4).

Zopiklon metaboliseres hovedsakelig via cytokrom P450 enzymene CYP3A4 og CYP2C8. Legemidler som hemmer disse enzymene, som f.eks ketokonazol, erytromycin, klaritromycin, itraconazol, ritonavir og nefazodon hemmer eliminasjonen av zopiklon og kan forsterke effekten av zopiklon.

Konsentrasjonen av zopiklon kan avta ved samtidig administrasjon av substanser som inducerer CYP3A4, som f.eks karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, Johannesurt og rifampicin. Det kan være nødvendig med en økning av zopiklondosen.

Opioider:

Samtidig bruk av sedativa, som for eksempel benzodiazepiner eller lignende legemidler slik som zopiklon, 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

Klinisk erfaring hos gravide er begrenset. Dyrestudier viser reproduksjonstoksiske effekter (se 5.3). I siste trimester av svangerskapet finnes en risiko for negative farmakologiske effekter på fosteret og/eller det nyfødte barnet slik som hypotoni, påvirkning av respirasjon og hypotermi. Zopiklon bør ikke brukes under graviditet uten at det anses som helt nødvendig.

Amming

Zopiklon går over i morsmelk og selv om konsentrasjonen i melken er lav, anbefales ikke zopiklon brukt under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zopiklon kan påvirke evnen til bilkjøring og betjening av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Søvnighet om dagen, nedsatt stemningsleie, nedsatt oppmerksomhet, forvirring, tretthet, hodepine, svimmelhet, muskelsvakhet, ataksi eller dobbeltsyn er bivirkninger som forekommer hovedsakelig ved behandlingens start og normalt forsvinner ved fortsatt behandling.

De vanligste bivirkninger er bitter smak i munnen, munntørrehet og tretthet om morgenen.

Rapporterte bivirkninger etter organsystem og frekvenser:

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: $\leq 1/10\ 000$, inkludert enkeltrapporter

Psykiatriske lidelser:

Mindre vanlige: Uro, endret drømmemønster, mareritt
Sjeldne: Seponeringssymptomer, rebound insomnia, forsterket depresjon.
Anterograd amnesi, hallusinasjoner og adferdsforstyrrelser, forvirring og depresjon, psykiatriske og paradoksale reaksjoner og irrasjonell oppførsel muligens knyttet til amnesi

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Smaksforandring (bitter smak)
Vanlige: Munntørhet
Mindre vanlige: Uvelhet, oppkast, dyspepsi, kvalme, fordøyelsesbesvær

Hud- og underhudssykdommer

Sjeldne: Eksantem, kløe

Øyesykdommer

Vanlige: Dobbeltsyn

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Vanlige: Muskelsvakhhet

Sykdommer i lever og galleveier:

Sjeldne: Mild til moderat stigning i serumtransaminaser og/eller alkalisk fosfatase

Øvrige

Vanlige: Tretthet om morgenen, døsighet
Mindre vanlige: Hodepine, svimmelhet. Endring i libido.
Sjeldne: Generelle allergiske reaksjoner

Behandlingen kan, selv i terapeutiske doser, føre til utvikling av fysisk avhengighet; opphør av behandlingen kan føre til abstinenssymptomer eller rebound effekt. Psykisk avhengighet kan forekomme. Misbruk har vært rapportert.

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

CNS depresjon med symptomer som tretthet, svimmelhet, koma avhengig av dosen. Overdose er vanligvis ikke livstruende med mindre det er kombinert med andre CNS dempende midler (inklusive alkohol).

Behandling

Generelle forholdsregler tas, overvåking av respirasjon og blodtrykk, om nødvendig ventrikkeltømming, kull. Hemodialyse er av liten verdi pga. zopiklons store distribusjonsvolum. Ved alvorlige forgiftninger kan flumazenil forsøkes som antidot.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: hypnotika og sedativa – benzodiazepinlignende, ATC-kode: N05C F01.

Klassifisering: Hypnotikum av gruppen cyklopyrrolonderivater med sedativ, anxiolytisk, antikonvulsiv og muskelrelakserende effekt.

Virkningsmekanisme: Zopiklon har høy affinitet for bindingssteder innenfor GABA-reseptorkomplekset. Forsterker åpning av inhibitoriske kloridkanaler ved stimulering av GABA-A bensodiazepinreseptorkomplekset. Zopiklon har sedativ og hypnotisk effekt. Hypnotisk effekt inntreffer 15-20 minutter etter inntak av zopiklon. Zopiklon forkorter innsovningstiden, forlenger søvnens varighet, minsker antallet nattlige oppvåkninger og bedrer søvnkvaliteten.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Zopiklon absorberes raskt fra gastrointestinalkanalen. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås innen 1,5-2 timer. Biologisk tilgjengelighet ca 80%. Absorpsjonen påvirkes ikke av samtidig matinntak, kjønn eller gjentakelse av dose.

Distribusjon

Zopiklon fordeles raskt i sirkulasjonen. Plasmaproteinbinding er svak (ca. 45%) og ikke mettbart. Interaksjoner via fortrenkning av plasmaproteiner er lite sannsynlig.

Distribusjonsvolum 1,2-1,6 l/kg hos voksne.

Metabolisme

Hovedsakelig i leveren gjennom tre hovedveier. Interindividuell variasjon er tilsynelatende lav. Den aktive N-oksidadmetabolitten og den inaktive N-desmetylmetabolitten er hovedmetabolittene.

Halveringstider beregnet ut fra urinalyser er henholdsvis 4,5 og 7,4 timer. Enzyminduksjon har ikke vært observert i dyr, selv etter høye doser. Det er ingen akkumulering av zopiklon eller dens metabolitter etter gjentatt administrasjon.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden av zopiklon er omtrent 5 timer ved anbefalt dosering. Sammenlignet med clearance i plasma (232 ml/min) tilsier den minimale renale clearance av uforandret zopiklon (8,4 ml/min) at zopiklon hovedsakelig elimineres via metabolisme. Zopiklon og dens metabolitter utskilles via nyrene (ca. 80%), hovedsakelig som frie metabolitter (N-oksidad- og N-desmetyllderivater). Bare omtrent 5% utskilles uforandret i urinen. Zopiklon utskilles også i saliva, noe som forklarer den bitre smaken.

Spesielle pasientgrupper

Det er ikke observert akkumulering hos friske eldre pasienter i ulike studier. Ved nyresvikt er det ikke observert akkumulering av zopiklon eller dens metabolitter. Ved levercirrose reduseres plasmaclearance av zopiklon med omtrent 40% sammenlignet med reduksjon av desmetylering. Dosering må reduseres ved leversvikt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet.

I reproduksjonstoksiske studier i rotter og kaniner ble det funnet behandlingsrelatert nedsatt fostervekt, men ingen økning i antall misdannelser ble funnet. I en peri/postnatal studie hos rotter fant man en doseavhengig økning i antall dødfødte unger, lavere fødselsvekt på ungene og lavere postnatal overlevelse. Fertilitetsstudier hos rotter viste nedsatt fertilitet hos hannedyr. Dette skyldtes hemming av spermatozonenes motilitet og abnorm spermiemorfologi.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Stivelse, pregelatinisert

Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat

Magnesiumstearat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Silika, kolloidal vannfri

Drasjélag 7,5 mg tablett:

Makrogoler

Polyvinylalkohol

Talkum

Indigokarmin (E132)

Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

36 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Zopitin 7,5 mg: 10, 30 og 100 tabletter: PVC/PVdC/Al blister.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vitabalans Oy
Varastokatu 18
13500 Hämeenlinna
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Zopitin 7,5 mg: 05-3774

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/ SISTE
FORNYELSE**

2008-08-29/2013-04-12

10. OPPDATERINGSDATO

30.07.2020