

 7. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Zopiclone "Olpha", filmovertrukne tabletter 3,75 mg**

**0. D.SP.NR.**

24127

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zopiclone "Olpha"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 3,75 mg zopiclon.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver 3,75 mg filmovertrukket tablet indeholder lactosemonohydrat svarende til 16 mg lactose (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (tabletter)

Lys orange til orange, runde, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter med delekærv, præget med ”Z2” på den ene side, blank på den anden side. Diameter: 5,5mm ± 0,20 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Zopiclone "Olpha" er indiceret til kortvarig behandling af søvnløshed hos voksne.

Benzodiazepiner eller benzodiazepin-lignende stoffer er kun indiceret, når lidelsen er alvorlig, invaliderende eller udsætter patienten for udtalte problemer.

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen bør være så kortvarig som muligt. Den bør ikke overstige 4 uger medregnet nedtrapningsperioden (se pkt. 4.4).

I nogle tilfælde kan det være nødvendigt at forlænge behandlingsperioden udover den anbefalede periode. Denne forlængelse udover den maksimale behandlingsperiode bør ikke ske uden revurdering af patientens status, da risikoen for misbrug og afhængighed stiger med behandlingsvarigheden (se pkt. 4.4).

Dosering

I alle tilfælde bør behandlingen påbegyndes med den laveste effektive dosis, og den maksimale dosis bør ikke overskrides.

Zopiclone "Olpha" 3,75 mg tablet bør tages som en enkelt dosis om aftenen ved sengetid og må ikke genindgives samme nat.

Dosis på 3,75 mg er mere velegnet til patienter over 65 år og til særlige patientgrupper.

**Den sædvanlige dosis er:**

*Voksne*

Voksne under 65 år: 7,5 mg dagligt

*Ældre*

Patienter på 65 år eller ældre: Den anbefalede dosis er 3,75 mg dagligt og kan kun undtagelsesvist øges til 7,5 mg.

*Nedsat leverfunktion*

Patienter med nedsat leverfunktion eller kronisk respirationsinsufficiens: Den anbefalede dosis er 3,75 mg dagligt (se pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Patienter med nyreinsufficiens: Det anbefales at starte behandlingen med 3,75 mg dagligt (se pkt. 5.2).

Under alle omstændigheder bør dosis ikke overstige 7,5 mg dagligt.

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden og virkningen af zopiclon hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Zopiclon bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Administration

Til oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Dette lægemiddel er kontraindiceret hos patienter med:

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Alvorlig respirationsinsufficiens.
* Søvnapnø-syndrom.
* Alvorlig akut eller kronisk leverinsufficiens (risiko for forekomst af encefalopati).
* Myasthenia gravis.
* Kompleks søvnadfærd efter at have taget zopiclon i anamnesen (se pkt. 4.4)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Inden behandling med zopiclon påbegyndes, bør enhver underliggende årsag til søvnløshed behandles med omhu.

Zopiclone "Olpha" bør også anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere alkohol- eller stofmisbrug. Samtidig alkoholindtagelse bør undgås.

Afhængighed

Behandling med beroligende/hypnotiske midler, såsom zopiclon, kan føre til fysisk eller psykisk afhængighed eller misbrug af disse midler.

Risikoen for afhængighed stiger med øget dosis og behandlingsvarighed. Risikoen for misbrug eller afhængighed er også større hos patienter med tidligere alkohol- eller stofmisbrug, og hvis zopiclon tages i kombination med alkohol eller andre antipsykotiske lægemidler.

Hvis der udvikles fysisk afhængighed, kan et pludseligt ophør med behandlingen være ledsaget af abstinenssymptomer, som kan være søvnløshed, hovedpine, muskelsmerter, voldsom angst, anspændthed, rastløshed, konfusion og irritabilitet. I alvorlige tilfælde kan følgende symptomer forekomme: depersonalisation, derealisation, hyperakusis, følelsesløshed og snurren i ekstremiteterne, overfølsomhed over for lys, støj og fysisk kontakt, hallucinationer eller epileptiske anfald.

Abstinenssymptomer kan forekomme inden for få dage efter behandlingens ophør. For korttidsvirkende benzodiazepiner, og især hvis de gives i høje doser, kan symptomer endda opstå i intervallet mellem doser.

Rebound effekt

Et forbigående syndrom, hvor de symptomer, der førte til behandling med beroligende/hypnotiske midler, gentager sig i forstærket form ved seponering af behandlingen. Risikoen for at disse symptomer opstår er større ved en brat seponering, især efter længere tids behandling med sovemedicin. Derfor anbefales det, at patienten informeres om dette og rådes til gradvist at reducere dosis (se også pkt. 4.8). Behandling med sovemedicin bør være midlertidig eller intermitterende for at mindske risikoen for abstinensproblemer.

Behandlingsvarighed

Behandlingens varighed bør være så kort som muligt (se pkt. 4.2), men ikke længere end 4 uger inklusive nedtrapningsprocessen. Denne periode bør kun overskrides efter revurdering af patientens status. Det kan være en fordel at informere patienten i begyndelsen af behandlingen om, at behandlingen vil være af kort varighed, og at forklare præcist, hvordan man gradvist reducerer dosis.

Det er også vigtigt at gøre opmærksom på muligheden for en rebound-effekt, så patienten ikke bekymrer sig unødigt om disse symptomer under behandlingens seponering.

Psykomotorisk svækkelse

Som enhver anden beroligende/hypnotisk medicin har zopiclon CNS-depressive virkninger. Ændringer i psykomotoriske funktioner vil sandsynligvis forekomme inden for timer efter administration. Risikoen for psykomotorisk svækkelse, herunder evnen til at køre bil, øges i følgende situationer:

* Indtagelse af dette lægemiddelmindre end 12 timer før udførelse af en aktivitet, der kræver årvågenhed (se pkt. 4.7),
* Overskridelse af den anbefalede dosis,
* Samtidig administration med andre CNS-depressiva, alkohol, ulovlige stoffer eller andre lægemidler, der øger koncentrationen af zopiclon i blodet (se pkt. 4.5).

Patienter skal advares mod at deltage i farlige aktiviteter, der kræver fuld årvågenhed eller motorisk koordination (f.eks. betjene maskiner eller køre bil) efter at have taget zopiclon, og især i løbet af de første 12 timer efter administration.

Anterograd amnesi

Anterograd amnesi kan forekomme, især hvis søvnen afbrydes, eller hvis sengetid er forsinket efter indtagelse af Zopiclone "Olpha". Anterograd amnesi kan forekomme inden for timer efter administration.

For at reducere risikoen for anterograd amnesi skal patienten rådes til at:

- tage tabletten umiddelbart før sengetid eller når patienten allerede er i seng,

- skabe de mest gunstige betingelser for en hel nats søvn (7-8 timer).

Tolerance

Den hypnotiske virkning af kortvirkende benzodiazepiner og benzodiazepinlignende stoffer kan aftage efter gentagen anvendelse i få uger. For zopiclon er der imidlertid ikke opstået nogen udtalt tolerance i en behandlingsperiode på op til 4 uger.

Somnambulisme og associerede adfærdsmønstre:

Der er rapporteret kompleks søvnadfærd, herunder søvngængeri og lignende associeret adfærd som ”søvnkørsel”, tilberedning og indtag af mad, udførelse af telefonopkald eller seksuel aktivitet, med manglende erindring om aktiviteterne hos patienter, som havde anvendt zopiclon og ikke var helt vågne. Denne adfærd kan forekomme efter den første dosis eller efterfølgende doser zopiclon. Patienter husker normalt ikke disse hændelser.

Patienter kan komme alvorligt til skade eller skade andre under kompleks søvnadfærd. Sådanne skader kan resultere i dødelig udgang.

Anvendelse af alkohol og andre CNS-depressiva samtidig med zopiclon synes at forhøje risikoen for denne adfærd. Det samme gør sig gældende ved anvendelse af zopiclondoser, som overstiger den anbefalede maksimale dosis. Behandling med zopiclon skal straks seponeres, hvis en patient oplever sådan adfærd (se pkt. 4.5).

Andre psykiatriske og paradoksale reaktioner

Reaktioner som rastløshed, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vrangforestillinger, raseri, mareridt, hallucinationer, psykoser, upassende adfærd og andre adfærdsforstyrrelser kan forekomme under behandling med benzodiazepiner og benzodiazepinlignende midler. I så fald skal lægemidlet seponeres. Disse reaktioner forekommer oftere hos ældre.

Selvmord/depression/ svær depressiv episode

Nogle epidemiologiske studier viser en øget forekomst af selvmordstanker, selvmordsforsøg og selvmord hos patienter med eller uden depression, som blev behandlet med benzodiazepiner og andre hypnotika, herunder zopiclon. En årsagssammenhæng er dog ikke fastslået.

Som det gælder for andre hypnotika udgør zopiclon ikke i sig selv en antidepressiv behandling og kan i nogle tilfælde maskere symptomer på depression (selvmord kan udløses hos sådanne patienter).

*Hos personer med en svær depressiv episode:*

Benzodiazepiner og benzodiazepinlignende lægemidler bør ikke udskrives som monoterapi, da det kan få den underliggende depression til at udvikle sig og blive vedholdende og føre til øget risiko for selvmord.

På grund af risikoen for selvmord hos disse patienter skal den lavest mulige dosis af zopiclon anvendes for at undgå muligheden for forsætlig overdosis.

Risici ved samtidig brug af opioider

Samtidig brug af Zopiclone "Olpha" og opioider kan resultere i døsighed, respirations­depression, koma og død. På grund af disse risici skal samtidig ordination af sedativer såsom benzodiazepiner eller andre lignende lægemidler som Zopiclone "Olpha" med opioider begrænses til patienter, for hvem der ikke forekommer andre behandlings­alternativer.

Besluttes det at ordinere Zopiclone "Olpha" samtidig med opioider, skal den laveste effektive dosis af kortest mulig behandlingsvarighed ordineres (se også den generelle dosisanbefaling i pkt. 4.2).

Patienterne skal følges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne henseende anbefales det kraftigt at informere patienter og deres pårørende (hvor relevant) om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

*Nedsat leverfunktion*

Nedsat dosis anbefales (se pkt. 4.2). Benzodiazepiner er ikke indiceret til behandling af patienter med alvorlig nedsat leverfunktion, da de kan fremkalde encefalopati (se pkt. 4.3).

*Respirationsinsufficiens.*

En lavere dosis anbefales til patienter med kronisk respirationsinsufficiens pga. risikoen for respiratorisk depression.

*Nedsat nyrefunktion*

Nedsat dosis anbefales (se pkt. 4.2).

*Ældre*

Ældre bør gives en reduceret dosis (se pkt. 4.2). Der er risiko for fald, især hos ældre mennesker, når de står op i løbet af natten pga. den muskelafslappende virkning af zopiclon.

**Pædiatrisk population**

Sikkerhed og effekt af zopiclon hos børn og unge i alderen under 18 år er ikke fastlagt.

Zopiclon må derfor ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Hjælpestoffer med kendt effekt

*Lactose*

Dette lægemiddel indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

***Samtidig anvendelse frarådes:***

*Alkohol*

Samtidig indtagelse af alkohol frarådes: Den sløvende virkning af Zopiclone "Olpha" kan forstærkes, når lægemidlet kombineres med alkohol, hvilket kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

***Interaktioner, der bør overvejes nøje***

*CNS-depressiva*

Kombination med andre CNS-depressiva, såsom neuroleptika, hypnotika, anxiolytika/sedativa, antidepressiva, narkotiske analgetika, antiepileptika, anæstetika og sedative antihistaminer bør overvejes nøje, da zopiclons suppressive effekt på centralnervesystemet kan øges i kombination med disse midler.

For narkotiske analgetika kan øget eufori også forekomme, hvilket kan forstærke den psykiske afhængighed.

*Opoider*

Samtidig brug af sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler som f.eks. Zopiclone "Olpha", med opioider øger risikoen for sedation, respirations­depression, koma og død, grundet den additive CNS-deprimerende effekt. Ved samtidig brug bør dosis og behandlingsvarighed begrænses (se pkt. 4.4).

*CYP3A4-hæmmere/CYP3A4-induktorer*

Da zopiclon metaboliseres af CYP3A4, kan plasmaniveauerne og dermed virkningen af zopiclon være øget, når det bruges i kombination med lægemidler som hæmmer CYP3A4, som f.eks. makrolide antibiotika, azoler og HIV-proteasehæmmere og grapefrugtjuice. Dosisreduktion kan være påkrævet, hvis zopiclon gives sammen med CYP3A4-hæmmere. Omvendt kan plasmaniveauer af zopiclon falde, hvis det administreres sammen med CYP3A4-induktorer, såsom phenobarbital, phenytoin, carbamazepin, rifampicin og produkter, der indeholder perikon. Dosis af zopiclon skal muligvis øges.

*Erythromycin*

Effekten af erythromycin på zopiclons farmakokinetik er undersøgt hos raske forsøgspersoner. AUC for zopiclon øgedes med 80 % under tilstedeværelse af erythromycin, hvilket tyder på, at erythromycin kan hæmme metabolismen af lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4. Dette kan medføre, at zopiclons hypnotiske virkning forstærkes.

*Itraconazol*

Hvis zopiclon administreres sammen med itraconazol (som hæmmer CYP3A4-medieret metabolisme), øges biotilgængeligheden af zopiclon med ca. 70 %.

*Rifampicin*

Rifampicin inducerer stærkt metabolismen af zopiclon, sandsynligvis via CYP 3A4. Dets plasmakoncentration falder med omkring 80 %, og dets virkninger i psykomotoriske tests er signifikant reduceret.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

En stor mængde data om gravide kvinder samlet fra kohorte studier har ikke vist tegn på forekomst af misdannelser efter udsættelse for benzodiazepiner eller benzodiazepin­lignende stoffer i graviditetens første trimester. Imidlertid har visse case-kontrol-studier rapporteret en øget hyppighed af læbe-ganespalte ved brug af benzodiazepiner under graviditet. Ifølge disse data vil incidensen af læbe-ganespalte hos nyfødte ved brug af benzodiazepiner under graviditeten være mindre end 2/1000, mens den forventede hyppighed i den almindelige befolkning er 1/1000.

Der er observeret nedsat fosterbevægelse og forskel i hjerterytmen, når benzodiazepiner tages i høje doser i 2. eller 3. trimester af graviditeten. Behandling med benzodiazepiner sent i graviditeten, selv ved lave doser, kan påvirke det nyfødte barn, f.eks. i form af hypotoni og amningsproblemer, der resulterer i lav vægtøgning.

Disse tegn er reversible, men kan vare i 1 til 3 uger afhængigt af halveringstiden for den ordinerede benzodiazepin. Ved høje doser kan respirationsdepression eller apnø samt hypotermi forekomme hos nyfødte. Desuden er et neonatalt abstinenssyndrom muligt, selv i fravær af tegn på påvirkning. Det er især kendetegnet ved hyperexcitabilitet, agitation og rystelser hos den nyfødte, der forekommer nogen tid efter fødslen. Forsinkelsen i starten afhænger af lægemidlets eliminationshalveringstid, hvilket kan være betydeligt, hvis den er lang.

På baggrund af disse data bør zopiclon ikke anvendes på noget stadium af graviditeten.

Amning

Dette lægemiddel bør ikke anvendes i ammeperioden.

Under amning er zopiclons kinetik i modermælk den samme som i plasma. Den estimerede procentdel af den dosis spædbarnet indtager, vil ikke overstige 0,2% af den dosis, moderen får pr. døgn.

Fertilitet

Hvis zopiclon er ordineret til en kvinde i den fødedygtige alder, bør hun rådes til at kontakte sin læge, så fordelene ved behandlingen kan revurderes, hvis hun ønsker at blive eller har mistanke om, at hun kan være gravid.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Zopiclon kan i væsentlig grad påvirke evnen til at køre bil og betjene maskiner.

Som med andre hypnotika bør førere og brugere af maskiner advares om den mulige risiko for døsighed, forlænget reaktionstid, svimmelhed, stupor, sløret syn eller dobbeltsyn, nedsat årvågenhed og nedsat køreevne, især i løbet af de første 12 timer efter administration af zopiclon (se pkt. 4.8).

Nedsat køreevne og adfærd, såsom at falde i søvn ved rattet, kan forekomme, når zopiclon anvendes alene i terapeutiske doser.

Patienter skal advares mod at engagere sig i farlige erhverv, der kræver fuldstændig mental årvågenhed eller motorisk koordination, såsom at betjene maskiner eller køre motorkøretøj efter administration af zopiclon. Virkningen kan også vedvare til næste dag.

Desuden forstærkes disse fænomener ved samtidig brug af alkohol eller andre midler, der deprimerer centralnervesystemet (se pkt. 4.4 og 4.5). Patienter skal rådes til ikke at tage alkohol eller andre psykoaktive stoffer under behandling med zopiclon.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er klassificeret efter MedDRA systemorganklasser og hyppighed: Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data).

Bivirkninger er relateret til den indtagne dosis og patientens individuelle følsomhed.

| **System-organklasse** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Immunsystemet** |  |  |  | angioødem, anafylaktisk reaktion |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | agitation, mareridt | konfusion, forstyrrelser i libido, irritabilitet, agressivitet, aggression, hallucination |  | unormal adfærd, delirium, vrangforestillinger, vrede, nervøsitet, kompleks søvnadfærd, herunder søvngængeri (se pkt. 4.4), fysisk og psykologisk afhængighed selv ved terapeutiske doser med abstinens- eller rebound-syndrom ved seponering af behandlingen (se pkt. 4.4), forvirring, søvnløshed, anspændthed |
| **Nervesystemet** | nedsat årvågenhed eller somnolens (især hos ældre), dysgeusi | svimmelhed, hovedpine | anterograd amnesi, som kan forekomme ved terapeutiske doser, risikoen øges proportionalt med dosis |  | ataksi, paræstesi, kognitive forstyrrelser som f.eks. nedsat hukommelse, opmærksomhedsforstyrrel-ser, taleforstyrrelser |
| **Øjne** |  |  |  |  | dobbeltsyn |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  | dyspnø  |  | respiratorisk depression  |
| **Mave-tarm-kanalen** | mundtørhed | kvalme |  |  | dyspepsi, opkast |
| **Lever og galdeveje**  |  |  |  | øgning af transaminaser og/eller basisk fosfatase i blodet, som i sjældne tilfælde kan føre til leverskade |  |
| **Hud og subkutane væv** |  |  | udslæt, pruritus, urticaria |  |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  |  |  | muskelsvaghed |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**  |  | træthed |  |  |  |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** |  |  | fald (primært hos ældre patienter) (se pkt. 4.4) |  |  |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Prognosen for overdosering kan være livstruende, især i tilfælde af polyintoksikation, der involverer andre centralnervesystemdepressiva (herunder alkohol).

I tilfælde af en massiv overdosis er hovedsymptomerne depression af centralnervesystemet, der spænder fra døsighed til koma, afhængigt af den indtagne mængde. I milde tilfælde inkluderer symptomerne mental forvirring og sløvhed. I mere alvorlige tilfælde kan symptomerne omfatte ataksi, hypotoni, hypotension, respirationsdepression og meget sjældent død.

I tilfælde af en oral overdosis på mindre end 1 time, skal opkastning fremkaldes, hvis patienten er ved bevidsthed eller, hvis dette ikke sker, maveskylning med luftvejsbeskyttelse. Efter dette tidsrum kan administration af aktivt kul reducere absorptionen.

Særlig overvågning af kardio-respiratoriske funktioner i et specialiseret miljø anbefales.

Hæmodialyse er ikke nyttig til behandling af overdosering på grund af zopiclons store fordelingsvolume.

Administration af injicerbar flumazenil kan være nyttig til diagnosticering og/eller behandling af tilsigtet eller utilsigtet overdosis af benzodiazepiner.

Flumazenils antagonistiske virkning på benzodiazepiner kan fremme begyndelsen af neurologiske lidelser (kramper), især hos epileptiske patienter.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hypnotika og sedativa; Benzodiazepin-relaterede midler, ATC-kode: N05CF01.

Zopiclon tilhører gruppen af cyclopyrroloner og er relateret til klassen af benzodiazepiner.

Dets farmakodynamiske aktivitet ligner kvalitativt den af andre forbindelser i denne klasse:

muskelafslappende, anxiolytisk, sedativt, hypnotisk, krampestillende og amnetisk.

Disse virkninger er relateret til en specifik agonistisk virkning på centrale receptorer, der tilhører det makromolekylære GABA-OMEGA-receptorkompleks, også kendt som BZ1 og BZ2, som modulerer åbning af chloridkanalen.

Hos mennesker øger zopiclon søvnvarigheden og reducerer antallet af natlige opvågninger.

Disse virkninger er forbundet med en karakteristisk elektroencefalografisk profil, der er forskellig fra benzodiazepiners. Søvnregistreringsundersøgelser har vist, at zopiclon nedsætter stadie I, forlænger stadie II, opretholder eller forlænger dybe søvnstadier (III og IV) og opretholder REM-søvn.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Zopiclon absorberes hurtigt. Maksimumkoncentrationer nås i løbet af 1,5 til 2 timer og er ca. 30, 60 og 115 ng/ml efter administration af henholdsvis 3,75 mg, 7,5 mg og 15 mg.

Biotilgængeligheden er omkring 80%.

Absorptionen påvirkes ikke af tidspunktet for indtagelsen, gentagelse af dosis eller køn.

Fordeling

Stoffet fordeles hurtigt fra den vaskulære karbane. Plasmaproteinbindingen er svag (ca. 45 %) og kan ikke mættes. Der er meget lille risiko for lægemiddelinteraktio­ner pga. proteinbinding. Fald i plasmakoncentrationen: Mellem 3,75 mg og 15 mg afhænger faldet i plasma-kon­centration ikke af dosis.

Eliminations halveringstiden er ca. 5 timer.

Benzodiazepiner og relaterede molekyler krydser blod-hjerne-barrieren og kommer ind i moderkagen og modermælken. Under amning svarer de kinetiske profiler for zopiclon i brystmælk og i plasma til hinanden. Det anslås, at den del af dosis, der indtages af et ammende barn, ikke vil overstige 0,2 % af den dosis, moderen indtager i løbet af 24 timer.

Biotransformation

Zopiclon metaboliseres i vid udstrækning i leveren.

De to hovedmetabolitter er N-oxidderivat (farmakologisk aktiv hos dyr) og N-desmethyl­derivat (farmakologisk inaktiv hos dyr). Deres tilsyneladende halveringstider, beregnet ud fra urindata, er henholdsvis 4,5 timer og 7,30 time, hvilket er i overensstemmelse med, at der ikke sker akkumulering af betydning efter gentagen dosering (af 15 mg) i 14 dage. Hos dyr er der ikke set enzyminducering, selv ikke ved høje doser.

Elimination

Den lave renale clearanceværdi for uomdannet zopiclon (middel 8,4 ml/nm) i forhold til plasmaclearance (232 ml/nm) tyder på, at zopiclon-clearance hovedsagelig er metabolisk. Stoffet udskilles gennem urinvejene (ca. 80 %) i form af frie metabolitter (N-oxid og N-Demethyl-derivater) og i fæces (ca. 16 %).

Særlige populationer

*Ældre patienter:* Trods en beskeden nedsættelse af metabolismen i leveren og en forøgelse af eliminationshalve­ringstiden til 7 timer, har forskellige undersøgelser ikke vist akkumulering af zopiclon i plasma hos ældre patienter efter gentagen dosering.

*Nyreinsufficiens:* Efter langvarig behandling er der ikke set akkumulering af zopiclon eller dets metabolitter. Zopiclon passerer dialysemembranen.

Hæmodialyse er dog ikke anvendelig til behandling af overdosis pga. zopiclons store fordelingsvolumen (se pkt. 4.9).

*Cirrosepatienter*: Plasmaclearance af zopiclon er klart nedsat af den langsommere demethyleringsproces. Dosis må derfor justeres hos disse patienter.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Akutte og kroniske toksicitetstests viste, at lægemidlet var godt tolereret selv efter langtidsbehandling. Hos forskellige dyrearter er LD50 efter oral administration 1150 mg/kg hos mus, 2310 mg/kg hos rotter og når endnu højere værdier hos katte, hunde og aber (> 4500 mg/kg).

Derudover forårsagede zopiclon hverken morfologiske eller adfærdsmæssige abnormiteter og var hverken føtotoksisk eller teratogent.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Lactose

Calciumhydrogenphosphatdihydrat

Lactosemonohydrat

Natriumstivelsesglycolat

Majsstivelse

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

*Farvestof Opadry orange:*

Talcum (E553b)

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Propylenglycol (E1520)

Jernoxid, gul (E172)

Jernoxid, rød (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium - PVC/PVDC blisterkort indeholdende 10 filmovertrukne tabletter.

Pakningsstørrelse: 20 filmovertrukne tabletter (2 blisterkort).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Olpha AS

Rupnicu iela 5

Olaine, Olaines novads, LV-2114

Letland

**Repræsentant**

Nordic Prime ApS

Niels Bohrs Vej 6

6700 Esbjerg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

72197

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. april 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-