

 25. november 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Zopiclone "Orion", filmovertrukne tabletter**

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

 30089

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Zopiclone "Orion"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

3,75 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 3,75 mg zopiclon.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 16 mg lactosemonohydrat.

7,5 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 7,5 mg zopiclon.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 32 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

3,75 mg

Hvide til næsten hvide, runde, bikonvekse filmovertrukne tabletter med en diameter på 6 mm.

7,5 mg

Hvide til næsten hvide, ovale (10 mm × 5 mm), bikonvekse filmovertrukne tabletter med delekærv på den ene side.

 Tabletten kan deles i lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Forbigående og kortvarig behandling af søvnløshed hos voksne. Støttende behandling, i en begrænset periode, til behandling af kronisk søvnløshed hos voksne.

Benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende stoffer er kun indiceret, når lidelsen er alvorlig eller invaliderende eller når den enkelte udsættes for ekstrem angst.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Behandlingens varighed bør være så kort som mulig. Laveste effektive dosis bør anvendes.

Den normale behandlingsvarighed varierer fra få dage til 2 uger, men ikke længere end 4 uger, inklusive nedtrapning. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt at forlænge behandlingen ud over den maksimale behandlingsperiode, men dette bør ikke ske uden revurdering af patientens status.

Dosering

Der er ingen markedsføringstilladelse til Zopiclone "Orion" 5 mg tabletter. Hvis en patient har brug for en dosis på 5 mg kan styrken fås med andre zopiclonprodukter.

*Voksne*

Den sædvanlige initialdosis er 5-7,5 mg ved sengetid. Behandlingsvarigheden bør være så kort som muligt og ikke overstige 4 uger.

*Ældre*

Hos ældre patienter, bør behandlingen startes med en dosis på 3,75 mg. Dosis kan senere forhøjes til 5 mg og om nødvendigt op til 7,5 mg.

*Nedsat leverfunktion*

Da eliminationen af zopiclon kan være reduceret hos patienter med nedsat leverfunktion bør behandlingen startes med en dosis på 3,75 mg. Dosis kan senere forhøjes til 5 mg, og om nødvendigt, op til 7,5 mg. Alvorlig leverinsufficiens er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*Nedsat nyrefunktion*

Selvom ingen akkumulering af zopiclon eller dets metabolitter er fundet hos patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales det at starte behandlingen af patienter med nedsat nyrefunktion på 3,75 mg.

*Kronisk respirationsinsufficiens*

Behandlingen bør startes med en dosis på 3,75 mg. Dosis kan senere forhøjes til 5 mg, og om nødvendigt, op til 7,5 mg.

*Pædiatrisk population*

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

Administration

Produktet bør tages lige før sengetid. Tabletterne bør ikke indtages i liggende position, da det kan forsinke absorption.

Kun til oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Myasthenia gravis
* Respirationsinsufficiens
* Alvorlig søvnapnø
* Alvorlig leverinsufficiens
* Kompleks søvnadfærd efter at have taget zopiclon i anamnesen (se pkt. 4.4).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Inden behandlingsstart med zopiclon bør den underliggende årsag til søvnløshed behandles med omhu.

Da hypnotika kan forårsage respiratorisk depression, skal forholdsregler overholdes hvis zopiclon ordineres til patienter med kompromitteret åndedrætsfunktion (se pkt. 4.8).

*Afhængighed*

Brugen af benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende stoffer kan medføre fysisk og psykisk afhængighed af disse stoffer. Klinisk erfaring tyder på, at risikoen for afhængighed er minimal, når behandlingsvarigheden er begrænset til højst 4 uger.

Risikoen for afhængighed og misbrug stiger med:

* Dosis og behandlingsvarighed
* Brug sammen med alkohol eller andre psykofarmaka
* Det er også større hos patienter med tidligere alkohol- eller stofmisbrug
* Patienter med udprægede personlighedsforstyrrelser.

Hvis fysisk afhængighed opstår, kan pludselig seponering af behandlingen blive ledsaget af abstinenssymptomer. Disse kan fremtræde som hovedpine, muskelsmerter, ekstrem angst, spændinger, rastløshed, forvirring og irritabilitet. I alvorlige tilfælde kan følgende symptomer forekomme: derealisation, depersonalisation, hyperacusis, følelsesløshed og snurren i ekstremiteterne, overfølsomhed over for lys, støj og fysisk kontakt, hallucinationer eller epileptiske anfald.

*Tilbagevendende insomni*

Efter seponering af behandlingen med benzodiazepin eller et benzodiazepin-lignende stof, kan der forekomme et midlertidigt syndrom, hvor de symptomer, der førte til behandling med benzodiazepinet eller det benzodiazepin-lignende stof, vender tilbage i en mere alvorlig form. Dette syndrom kan være ledsaget af andre reaktioner, herunder humørsvingninger, angst og rastløshed. Da risikoen for abstinenssymptomer eller symptomer på tilbagefald er større efter pludselig afbrydelse af behandlingen, anbefales det at reducere dosis gradvist (se pkt. 4.8).

*Behandlingsvarighed*

Varigheden af behandlingen bør være så kort som mulig (se pkt. 4.2), men ikke længere end 4 uger, inklusive nedtrapningsprocessen. Denne periode må kun overskrides efter revurdering af patientens status.

Det kan være en fordel at informere patienten i begyndelsen af behandlingen, om at behandlingen bliver kortvarig, og præcist redegøre for, hvordan dosis gradvist reduceres.

Det er også vigtigt at gøre opmærksom på muligheden for et tilbagefald, så patienten ikke er alt for bekymret for disse symptomer under nedtrapningen af behandlingen. For hurtigtvirkende benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende stoffer, tyder det på, at symptomerne kan forekomme inden for det givne dosisinterval, især når dosis er høj.

*Tolerance*

Den hypnotiske effekt af hurtigvirkende benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende stoffer kan falde efter gentagen anvendelse i nogle få uger. For zopiclon er der imidlertid ikke opstået udtalt tolerance under behandling i op til 4 uger.

*Anterograd amnesi*

Benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende stoffer kan forårsage anterograd amnesi, især et par timer efter indtagelse af produktet især når søvnen bliver afbrudt eller når sengetiden bliver forsinket efter indtagelse af tabletten. For at nedsætte risikoen bør patienterne sikre sig, at de har en uforstyrret nattesøvn i 7-8 timer (se pkt. 4.8).

*Psykomotorisk svækkelse*

Ligesom andre sedativa/hypnotika, har zopiclon CNS-nedsættende effekter. Risikoen for psykomotorisk svækkelse, herunder forringet køreevne, forøges, hvis: zopiclon tages inden for 12 timer inden udførelsen af aktiviteter, der kræver mental årvågenhed, der indtages en højere dosis end den anbefalede eller zopiclon er anvendt i kombination med andre CNS-depressiva, alkohol eller andre stoffer, som øger blodets indhold af zopiclon (se pkt. 4.5). Patienter bør advares mod at deltage i farlige erhverv, der forudsætter en fuldstændig mental årvågenhed eller motorisk koordination, f.eks. betjening af maskiner eller at føre et motorkøretøj efter indgift af zopiclon og især inden for 12 timer efter administrationen.

*Psykiatriske- og paradokse reaktioner*

Reaktioner som rastløshed, ophidselse, irritabilitet, aggressivitet, vrangforestillinger, vredesudbrud, mareridt, hallucinationer, psykoser, upassende adfærd og andre adfærdsforstyrrelser kan forekomme under behandling med benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende stoffer. I dette tilfælde skal lægemidlet seponeres. Disse reaktioner forekommer hyppigere hos børn og ældre (se pkt. 4.8).

*Risiko ved samtidig brug af opioider:*

Samtidig brug af Zopiclone ”Orion” og opioider kan resultere i sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig brug af sederende lægemidler såsom benzodiazepiner, eller relaterede lægemidler, som f.eks. Zopiclone ”Orion”, forbeholdes patienter for hvem alternative behandlingsmetoder ikke er mulige. Hvis det besluttes at ordinere Zopiclone ”Orion” sammen med opioider, bør den lavest effektive dosis anvendes, og behandlingsvarigheden være så kort som muligt (se også de generelle dosisanbefalinger i pkt. 4.2).

Patienterne bør følges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne forbindelse anbefales det kraftigt at gøre patienterne og deres omsorgspersoner opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

*Somnabulisme og associeret adfærd*

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 hukommelse af aktiviteterne hos patienter, som havde anvendt zopiclon og ikke var helt vågne. Denne adfærd kan forekomme efter den første dosis eller efterfølgende doser zopiclon. Behandling med zopiclon skal straks seponeres, hvis en patient oplever kompleks søvnadfærd pga. risikoen for patienten og andre (se pkt. 4.3).

Brugen af alkohol og andre CNS-depressiva med zopiclon, synes at øge risikoen for sådanne opførsler, ligeledes gør brugen af zopiclon ved doser, der er højere end den maksimalt anbefalede dosis.

*Selvmordstanker/selvmordsforsøg/selvmord og depression*

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 i disse patienter).

Zopiclon bør administreres med forsigtighed til patienter, der udviser symptomer på depression. Selvmordstendenser kan være til stede, derfor bør den mindst mulige mængde zopiclon gives til disse patienter for at undgå muligheden for forsætlig overdosering af patienten. Præeksisterende depression kan afsløres under brug af zopiclon. Da søvnløshed kan være et symptom på depression, bør patienten revurderes, hvis søvnløshed vedvarer.

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).

*Nedsat nyrefunktion*

Nedsat dosis anbefales (se pkt. 4.2).

*Respirationsinsufficiens.*

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

*Pædiatrisk population*

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

*Ældre*

Ældre bør have 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.

Benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende stoffer anbefales ikke som primær behandling af psykoser. Benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende stoffer bør ikke anvendes som eneste behandling af depression eller angst i forbindelse med depression (selvmord kan udløses i disse patienter). Benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende stoffer bør administreres med yderste forsigtighed til patienter med tidligere alkohol- eller stofmisbrug.

Zopiclone "Orion" indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

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

Samtidig anvendelse anbefales ikke:

Samtidig indtagelse af alkohol frarådes. Den beroligende virkning af zopiclon kan forstærkes, ved samtidig indtagelse af alkohol. Dette kan påvirke patientens evne til at køre bil eller betjene maskiner.

Interaktioner der skal tages i betragtning og kan kræve dosisjustering:

Kombination med andre CNS nedsættende stoffer, som f.eks. antipsykotika (neuroleptika), hypnotika, anxiolytika/sedativa, antidepressiva, narkotiske analgetika, antiepileptika, anæstetika og sedative antihistaminer kan øge den suppressive effekt af zopiclon på centralnervesystemet og skal derfor overvejes nøje.

I tilfælde af narkotiske analgetika kan potensering af eufori også forekomme, hvilket kan føre til øget psykisk afhængighed.

Opioider: Samtidig brug af sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler som f.eks. Zopiclone ”Orion”, 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).

Kombinationen af zopiclon og muskelrelaxantia kan øge den muskelafslappende virkning.

Da zopiclon metaboliseres af CYP3A4, kan plasmaniveauer af zopiclon forhøjes, når det anvendes i kombination med CYP3A4 inhibitorer såsom makrolider, azoler, HIV-proteasehæmmere og grapefrugtjuice. Dosisreduktion bør overvejes, hvis zopiclon administreres samtidig med CYP3A4-hæmmere.

Virkningen af erythromycin på zopiclons farmakokinetik er blevet undersøgt hos raske forsøgspersoner. AUC af zopiclon stiger med 80 % ved tilstedeværelsen af erythromycin. Dette tyder på, at erythromycin kan hæmme metabolismen af lægemidler som metaboliseres af CYP3A4. Konsekvensen er, at den hypnotiske virkning af zopiclon kan forstærkes.

Samtidig administration af itraconazol (som hæmmer den CYP3A4-medierede metabolisme) øger den biologiske tilgængelighed af zopiclon med ca. 70 %.

CYP3A4-induktorer såsom phenobarbital, phenytoin, carbamazepin, rifampicin og produkter indeholdende perikum kan nedsætte zopiclons plasmaniveauer. Dosisøgning af zopiclon kan blive nødvendig.

Rifampicin inducerer kraftigt metabolismen af zopiclon, sandsynligvis via CYP3A4. Plasmakoncentration af zopiclon falder med ca. 80 % og dens virkninger i psykomotoriske tests er væsentligt reduceret. Dosisøgning af zopiclon kan være nødvendig under disse betingelser.

**4.6 Graviditet og amning**

Der findes ikke tilstrækkeligt data på zopiclon til at vurdere dets sikkerhed under graviditet og amning.

Graviditet

Anvendelse af zopiclon anbefales ikke under graviditet.

Dyrestudier viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til reproduktionstoksicitet.

Zopiclon passerer placenta.

En stor mængde data om gravide kvinder (mere end 1 000 graviditeter) samlet fra kohorte studier har ikke vist tegn på øget 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.

Tilfælde af reduceret fosterbevægelse og forskel i fosterets hjerterytme er beskrevet efter administration af benzodiazepiner eller benzodiazepinlignende stoffer i anden og/eller tredje trimester af graviditeten.

Administration afbenzodiazepiner eller benzodiazepinlignende stoffer, herunder zopiclon, i den sene fase af graviditeten eller under fødsel kan påvirke det nyfødte barn, for eksempel i form af hypotermi, hypotoni, amningsproblemer (*floppy infant-syndrom*) og respirationsdepression, grundet den farmakologiske effekt af produktet. Der er rapporteret tilfælde af alvorlig neonatal respirationsdepression.

Desuden kan spædbørn født af mødre, der tog sedative/hypnotiske lægemidler over en længere periode i løbet af de sidste stadier af graviditeten, have udviklet fysisk afhængighed og kan være i risiko for at udvikle abstinenssymptomer i efterfødselsperioden.

En passende overvågning af den nyfødte i efterfødselsperioden anbefales.

Hvis zopiclone er ordineret til en fertil kvinde, bør hun opfordres til at kontakte egen læge angående seponering af produktet, hvis hun ønsker at blive eller har mistanke om at være gravid.

Amning

 Zopiclon udskilles i modermælk, men selvom koncentrationen af zopiclon i modermælken er lav, skal anvendelsen hos ammende mødre undgås.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Mærkning. Sedation, hukommelsestab, koncentrationsbesvær og nedsat muskelfunktion kan nedsætte evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Se også pkt. 4.4, psykomotorisk svækkelse. Risikoen øges med samtidig alkoholindtagelse. Risikoen er endnu højere, når søvnvarigheden er utilstrækkelig. Patienterne skal advares om ikke at køre bil eller betjene maskiner, før behandlingen er afsluttet, eller det er fastslået, at ydeevnen er fejlfri. På grund af eftervirkninger, skal denne advarsel også overvejes om morgenen efter anvendelsen af zopiclon.

**4.8 Bivirkninger**

I dette afsnit er hyppigheden af bivirkninger defineret som følger:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100, < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000, < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres fra forhåndenværende data)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **System-****organklasse** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| Immunsystemet |  |  |  | Angioødem, anafylaktisk reaktion |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Agitation, mareridt | Konfusion, forstyrrelser i libido, irritabilitet, aggression, hallucinationer, depressionI |  | Rastløshed, vrangforestillinger, vrede, unormal adfærd (evt. i forbindelse med hukommelsestab), kompleks søvnadfærd, herunder søvngængeri (se pkt. 4.4), afhængighed, abstinenssymptomerII |
| Nervesystemet | Dysgeusi (bitter smag), døsighed | Nedsat årvågenhed, hovedpine, svimmelhed  | Anterograd amnesi |  | Ataksi, paraestesi, kognitive forstyrrelser som f.eks. nedsat hukommelse, opmærksomhedsforstyrrelser, taleforstyrrelser |
| Øjne |  |  |  |  | Diplopi |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  | Dyspnø (se pkt. 4.4) |  | Respiratorisk depression (se pkt. 4.4) |
| Mave-tarm-kanalen | Mundtørhed | Kvalme, malaise, mavesmerter | Opkast |  | Dyspepsi |
| Lever og galdeveje  |  |  |  | Øgning af transaminaser og/eller alkalisk phosphatase i blodet (mild eller moderat) |  |
| Hud og subkutane væv |  |  | Allergiske hudreaktioner (inklusive udslæt, pruritus, urticaria) |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  |  |  | Muskelsvaghed |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  |  | Besvær med at komme op om morgenen, træthed |  |  |  |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer |  |  | Fald (primært hos ælde patienter) (se pkt. 4.2) |  |  |

I Eksisterende depression kan manifestere sig under anvendelsen af benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende stoffer.

II Anvendelse af zopiclon kan medføre fysisk afhængighed selv ved terapeutiske doser og seponering af behandlingen kan medføre abstinenssymptomer eller tilbagefald (se pkt. 4.4). Psykisk afhængighed kan også opstå. Misbrug er fundet sted.

Der er rapporter om abstinenssymptomer ved ophør af zopiclon (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**

Som for andre benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende stoffer skulle overdosering ikke være livstruende, medmindre den er kombineret med andre CNS-depressive stoffer, inklusive alkohol. Andre risikofaktorer, såsom tilstedeværelse af samtidig sygdom og svækket tilstand af patienten kan bidrage til symptomernes alvorlighedsgrad og meget sjældent resultere i et fatalt udfald.

Ved behandling af overdosering med ethvert lægemiddel, bør det tages i betragtning, at flere stoffer kan være indtaget.

Symptomer

Overdosering med benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende stoffer viser sig normalt ved forskellige grader af depression af centralnervesystemet, der kan variere fra døsighed til koma. I milde tilfælde omfatter symptomerne døsighed, mental forvirring og apati; i alvorligere tilfælde omfatter symptomerne ataksi, hypotoni, hypotension, methæmoglobinæmi, åndedrætsbesvær, koma (sjældent) og død (meget sjældent).

Behandling

Efter overdosering med orale benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende stoffer, bør der fremkaldes opkastning (indenfor 1 time), hvis patienten er ved bevidsthed. Der bør foretages udskylning af mavesækken med beskyttelse af luftvejene, hvis patienten er bevidstløs. Hvis det ikke er hensigtsmæssigt at tømme mavesækken, bør der gives aktivt kul for at nedsætte absorptionen. Udskylning af mavesækken eller administration af aktivt kul er kun effektivt når det udføres hurtigt efter indtagelsen af zopiclon. Under intensiv behandling bør der rettes særlig opmærksomhed mod åndedræts- og hjertefunktioner. Hæmodialyse er ikke anvendelig til behandling af overdosis pga. stoffets store fordelingsvolumen.

Flumazenil kan være nyttig som antidot.

**4.10 Udlevering**

 A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psycholeptica, benzodiazepin-relaterede midler, ATC-kode: N 05 CF 01.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Zopiclon er et benzodiazepin-lignende hypnotisk stof der tilhører gruppen af cyclopyrroloner. De farmakologiske egenskaber er: sedation, anxiolyse, antikonvulsiv, muskelafslappende. Disse virkninger er relateret til den høje affinitet og specifikke agonistiske virkning på centrale receptorer, der tilhører det "GABA makromolekylære receptor"-kompleks, idet det påvirker åbning af chloridion-kanalen. Det har dog vist sig, at zopiclon og andre cyclopyrroloner virker på et andet sted end benzodiazepiner, herunder forskellige konformationelle ændringer i receptorkomplekset.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Biotilgængeligheden af zopiclon er ca. 80 %. Maksimale plasmakoncentrationer nås inden for 1,5-2 timer og er ca. 30 ng/ml og 60 ng/ml efter administration af 3,75 mg og 7,5 mg. Absorption er den samme hos mænd og kvinder, og påvirkes ikke af samtidig indtagelse af føde. Absorptionen kan blive forsinket, hvis zopiclon administreres i en liggende position.

Fordeling

Zopiclon fordeles hurtigt fra det vaskulære rum. Distributionsvolumen er 1,3 l/kg og proteinbindingsniveauerne er ca. 45 % og er umættede. Mindre end 1,0 % af dosis som indtages af moderen elimineres i modermælk.

Biotransformation

Der er ingen akkumulering efter gentagen administration og interindividuelle variationer synes at være mindre. Zopiclon er i vid udstrækning metaboliseret i leveren ved decarboxylering. Omkring 11 % omdannes til N-oxid-zopiclon, som er mindre aktiv end moderstoffet og uden klinisk betydning. Omkring 15 % omdannes til det inaktive N-desmetyl-zopiclon. Deres tilsyneladende halveringstid er henholdsvis ca. 4,5 timer og 7,4 timer.

Elimination

Halveringstiden for zopiclon er ca. 5 timer.

Den lave renale clearance af zopiclon (gennemsnitligt 8,4 ml/min) sammenlignet med plasmaclearance (232 ml/min.) viser, at zopiclons clearance hovedsageligt er metabolisk. Zopiclon udskilles i urinen (ca. 80 %) i form af frie metabolitter (N-oxid og N-desmethyl derivater) og i fæces (ca. 16 %).

Farmakokinetik hos særlige populationer

*Ældre*

Halveringstiden for zopiclon øges til 7 timer hos ældre. I forskellige forsøg med ældre patienter, blev ingen akkumulering af zopiclon observeret i plasma efter gentagne doser.

*Nedsat nyrefunktion*

Ved nyreinsufficiens er der efter forlænget behandling ikke set akkumulering af zopiclon eller dets metabolitter. Zopiclon passerer dialysemembranen.

*Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med cirrhose i leveren er plasmaclearance af zopiclon nedsat med ca. 40 % pga. den langsomme demethyleringsproces. Derfor bør dosis justeres for disse patienter.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der er ingen yderligere prækliniske data af relevans for sundhedspersonalet, end dem, der allerede er medtaget i andre afsnit af produktresuméet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne:*

Calciumhydrogenphosphat dihydrat

Majsstivelse

Lactosemonohydrat

Prægelatineret stivelse

Hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearat

*Tabletovertræk:*

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Aluminium/PVC-blister: 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI‑02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 3,75 mg: 57045

 7,5 mg: 57046

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 22. december 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 25. november 2022