

Zopiklon Pilum

 M R_s F_f

Orifarm Generics AB

Filmdragerad tablett 5 mg

(vit, rund, bikonvex filmdragerad tablett, diameter 6 mm)



Narkotikaklass: V - Nationellt narkotikaförklarat ämne utan krav på tillstånd vid varje enskilt införsel- respektive utförseltillfälle

Särskilt läkemedel

Sömnmedel och lugnande medel, bensodiazepinbesläktade medel

Aktiv substans:

Zopiklon

ATC-kod:

N05CF01

Läkemedel från Orifarm Generics AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-04-12.

Indikationer

Tillfälliga och kortvariga sömnbesvär hos vuxna. Understödjande terapi, under begränsad tid, vid behandling av kroniska sömnbesvär hos vuxna.

Kontraindikationer

Zopiklon Pilum är kontraindicerat vid:

Grav leverinsufficiens

Sömnapné syndrom

Myastenia gravis

Respiratorisk svikt

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Dosering

Vuxna

Vanlig begynnelsesdos är 5 mg vid sänggåendet. Patienter som ej svarar på denna dos bör använda 7,5 mg. Lägsta möjliga dos ska väljas vid behandling av äldre patienter.

Behandlingstiden bör vara så kort som möjligt och ej överstiga 4 veckor, inklusive utsättningsfasen. Förlängning av behandlingstiden ska endast ske efter en ny bedömning av patientens tillstånd.

Tas omedelbart före sänggåendet. Tablettorna bör ej intagas i liggande ställning på grund av att absorptionen då kan fördröjas.

Äldre

Behandlingen av äldre patienter bör inledas med en dos på 3,75 mg, motsvarande en halv tablett av 7,5 mg. Dosen kan senare ökas till 5 mg och vid behov upp till 7,5 mg.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Trots att man inte sett någon ackumulering av zopiklon eller dess metaboliter hos patienter med njurinsufficiens rekommenderas en initial dos på 3,75 mg till patienter med nedsatt njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion eller kronisk respiratorisk insufficiens

Behandlingen bör inledas med en dos på 3,75 mg. Dosen kan senare ökas till 5 mg och vid behov upp till 7,5 mg.

Pediatrisk population

Zopiklon ska inte användas av barn och ungdomar under 18 år. Zopiklons säkerhet och effekt hos barn och ungdomar har inte fastställts.

Varningar och försiktighet

Sömnsvårigheter kan bero på psykisk eller somatisk sjukdom. Längre tids sömnsvårigheter bör därför utredas med avseende på detta. Försiktighet bör iaktas vid nedsatt leverfunktion, respiratorisk insufficiens samt vid behandling av äldre och patienter med nedsatt allmäntillstånd. Zopiklon bör även användas med försiktighet till patienter med alkohol- eller drogmissbruk i anamnesen. Samtidig alkoholkonsumtion bör undvikas.

Pediatrisk population

Zopiklon ska inte användas av barn och ungdomar under 18 års ålder. Zopiklons säkerhet och effekt hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Beroende

Användning av sedativa/hypnotiska medel, såsom zopiklon, kan leda till ett fysiskt eller psykiskt beroende eller missbruk av dessa medel. Risken för beroende eller missbruk ökar med dosen och behandlingstidens längd. Risken för beroende eller missbruk är också större för patienter med alkohol eller drogmissbruk i anamnesen samt om zopiklon kombineras med alkohol eller andra psykotropa medel. När ett fysiskt beroende har utvecklats kommer en abrupt utsättning av zopiklon leda till utsättningsymtom.

Rebound-fenomen i form av sömnlöshet

Ett övergående syndrom där de symtom som ledde till att behandlingen med sedativa /hypnotiska medel inleddes återkommer i en svårare form kan inträffa vid utsättandet. Risken för att dessa symtom uppkommer är större vid en abrupt utsättning, särskilt efter längre tids behandling med sömnmedel. Därför rekommenderas det att patienten informeras om detta och instrueras att gradvis minska dosen (se även avsnitt Biverkningar). Behandling med sömnmedel bör vara tillfällig eller intermittent för att minska risken för utsättningsproblem.

Anterograd amnesi

Anterograd amnesi kan uppkomma, särskilt om sömnen blir avbruten eller om sänggåendet fördröjs efter intag av Zopiklon Pilum.

För att minska risken för anterograd amnesi, bör patienten:

- ta tablett vid sänggåendet
- försäkra sig om att kunna ha en hel natts sömn

Tolerans

Effekten av zopiklon kan minska efter upprepade användning.

Somnambulism och liknande beteenden

Sömngång och liknande beteenden såsom att köra bil, laga och äta mat eller ringa telefonsamtal i sömnen, utan att minnas händelsen efteråt, har rapporterats för patienter som tagit zopiklon och inte varit tillräckligt vakna. Användning av alkohol och andra CNS-depressiva läkemedel tillsammans med zopiklon verkar öka risken för sådant beteende, liksom doser av zopiklon som överstiger den högsta rekommenderade dosen. Avslutande av behandlingen bör starkt övervägas för patienter som rapporterar ett sådant beteende (se avsnitt Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Andra psykiatriska och paradoxala reaktioner

Se avsnitt Biverkningar. Risk för tillvänjning föreligger, vilket bör beaktas vid förskrivning av detta läkemedel.

Risker med samtidig användning av opioider

Samtidig användning av zopiklon och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom zopiklon med opioider till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva zopiklon samtidigt med opioider, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se även allmänna dosrekommendationer i avsnitt Dosering).

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare (om relevant) om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt Interaktioner).

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Interaktioner

Rekommenderas inte:

Samtidig alkoholkonsumtion rekommenderas inte. Den sedativa effekten av Zopiklon Pilum kan förstärkas när läkemedlet kombineras med alkohol. Detta inverkar på förmågan att köra bil och hantera maskiner.

Beakta:

Kombination med andra CNS depressiva medel, såsom neuroleptika, hypnotika, anxiolytika/sedativa preparat, antidepressiva medel, narkotiska analgetika, antiepileptika, anestetika och sedativa antihistamin er bör noga övervägas eftersom den suppressiva effekten av zopiklon på det centrala nervsystemet kan öka i kombination med dessa medel.

Opioider

Samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel som Zopiklon Pilum, med opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av additiv CNS -depressiv effekt. Dosering och varaktighet av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Eftersom zopiklon metaboliseras via CYP3A4 kan plasmanivåerna av zopiklon öka om det ges samtidigt med CYP3A4 inhibitorer. Exempel på sådana är makrolidantibiotika, azoler, HIV-proteashämmare och grapefruktjuice. En dosreduktion av zopiklon kan behövas vid samtidig behandling med CYP3A4 inhibitorer. Omvänt kan plasmanivåerna av zopiklon minska om det ges samtidigt med CYP3A4 inducerare. Exempel på inducerare är fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, rifampicin och produkter som innehåller johannesört. En dosökning av zopiklon kan då behövas.

Kombinationer som kan kräva dosanpassning

Effekten av erytromycin på zopiklons farmakokinetik har studerats hos friska försökspersoner. AUC för zopiklon ökar med 80 % i närvaro av erytromycin vilket sannolikt beror på att erytromycin hämmar metabolismen av läkemedel som metaboliseras av CYP 3A4. Om kombinationen används kan det leda till en mer uttalad hypnotisk effekt av zopiklon.

Vid samtidig administrering av itraconazol (som hämmar CYP 3A4-medierad metabolism) ökar den biologiska tillgängligheten av zopiklon med ca 70 %.

Rifampicin inducerar kraftigt metabolismen av zopiklon sannolikt via CYP 3A4. Dess plasmakoncentration sjunker med ca 80 % och dess effekter i psykomotoriska test reduceras signifikant.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av zopiklon i gravida kvinnor.

Djurexperimentella data talar ej för ökad risk för fosterskada. Under sista trimestern finns risk för negativa farmakologiska effekter på fostret och/eller det nyfödda barnet såsom hypotoni, påverkan på andningsfunktion och hypotermi. Under graviditet bör därför zopiklon inte ges.

Om Zopiklon Pilum förskrivs till kvinnor i fertil ålder bör dessa instrueras att kontakta läkare för att diskutera utsättning av läkemedlet inför en planerad graviditet eller vid misstanke om graviditet.

Amning

Zopiklon passerar över i modersmjölk. Zopiklon rekommenderas ej till ammande mödrar trots att koncentrationen i bröstmjölk är låg.

Trafik

Vid behandling med zopiklon kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning eller precisionsbetonat arbete. Det finns en risk för att en del av effekten finns kvar dagen efter intag. Risken ökar vid samtidigt intag av alkohol. Vid otillräcklig sömn är

riskan ännu högre. Patienter bör avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner tills behandlingen är avslutad eller till dess det har fastslagits att förmågan inte är nedsatt.

Biverkningar

Ca 10 % av behandlade patienter upplever någon form av biverkan. De vanligaste biverkan är en bitter smak, ofta övergående, som uppträder hos ca 4 % av patienterna i kliniska studier, därefter kommer dåsighet, som är dosberoende.

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Immunsystemet			Angioödem och/eller anafylaktoida reaktioner.
Psykiska störningar		Oro, mardrömmar.	Sömngång, ångest, irritabilitet, aggressivitet, opassande beteende eventuellt associerat med amnesi, hallucinationer, konfusion, koncentrationssvårigheter, anterograd amnesi.
Centrala och perifera nervsystemet	Dåsighet, dysgeusi (bitter/metallisk smak).	Huvudvärk, yrsel.	
Magtarmkanalen	Muntorrhet.	Illamående.	Dyspepsi.
Hud och subkutan vävnad			Exantem, klåda, urtikaria.
Undersökningar			Mild till måttlig höjning av serumtransaminaser och/eller alkaliska fosfataser.

Utsättningssymptom har rapporterats vid avslutad behandling med zopiklon (se avsnitt Varningar och försiktighet). Utsättningssymptomen varierar och inkluderar sömnsvårigheter, oro, tremor, svettningar, agitation, konfusion, huvudvärk, palpitationer, takykardi, delirium, mardrömmar, hallucinationer och irritabilitet. I mycket sällsynta fall har även kramper förekommit.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Toxicitet: Stora individuella variationer. 5 mg till 1 1/2-åring gav lindrig intoxikation. Ca 30 mg till 6-åring gav måttlig intoxikation. 22,5-50 mg till vuxna samt 40 mg till åldring gav lindrig intoxikation. >50-<100 mg till vuxna gav lindring till måttlig intoxikation. 100 mg till vuxna gav djup medvetslöshet. 187 mg samt alkohol till vuxna gav allvarlig intoxikation.

Symtom: Trötthet, dåsighet, somnolens, förvirring, letargi, medvetslöshet (hos åldringar ibland mycket långvarig) som ibland föregås eller efterföljs av agitation och hallucinationer. Andningsdepression (främst i kombination med alkohol eller CNS-deprimerande läkemedel). Ataxi, muskelsvaghet. Hypotension, sinustakykardi eller bradykardi. Eventuellt intraventrikulärt block, AV-block. Hypokalemi, hyperglykemi. Eventuellt övergående förlängning av APTT, lätt bilirubinstegring. Gastrointestinala symtom. Andra riskfaktorer, såsom annan sjukdom eller det försvagade tillståndet hos patienten, kan bidra till symptomens svårighetsgrad och kan i mycket sällsynta fall leda till dödlig utgång.

Behandling: Behandlingen är symtomatisk och innebär övervakning och stödjande av vitala funktioner, såsom hjärtfunktion och andning. Om befogat ventrikeltömning, kol. Flumazenil kan häva CNS- och andningsdepression och är främst indicerat vid allvarlig förgiftning för att undvika intubation och respiratorvård. Observera att effektdurationen för flumazenil är kortare än för zopiklon. (Hemodialys är inte av värde då zopiklon har en stor distributionsvolym).

Farmakodynamik

Den verksamma substansen i Zopiklon Pilum är zopiklon, som tillhör gruppen cyklopyrroloner, vilka strukturellt skiljer sig från andra hypnotiska medel. De farmakologiska egenskaperna är: hypnotisk, sedativ, anxiolytisk, kramplösande och muskelavslappande. Zopiklon har hög affinitet till bindningsstället inom det makromolekylära GABA_A-receptorkomplexet, där det inducerar specifika konformationsförändringar och förstärker den normala transmissionen av signalsubstansen GABA i CNS. Zopiklon har en snabbt insättande effekt (inom ca 30 minuter), förkortar insomningstiden, förlänger sömndurationen och minskar antalet uppvaknanden under natten. Mängden REM-sömn och djupsömn (stadium III och IV) bibehålls vid rekommenderad dosering.

Toleransutveckling vad gäller hypnotisk effekt har ej påvisats.

Farmakokinetik

Absorption

Den biologiska tillgängligheten av zopiklon är ca 80%. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 1,5-2 timmar och är ca 30 ng och 60 ng/ml efter en dos av 3,75 mg respektive 7,5 mg. Absorptionen är den samma hos kvinnor och män och påverkas inte av samtidigt födointag. Absorptionen kan fördröjas om zopiklon intas liggande.

Distribution

Zopiklon distribueras snabbt från blodbanan. Distributionsvolymen är 1,3 l/kg och proteinbindningsgraden är ca 45 % och inte mättnadsbar. Mindre än 1 % av dosen som intas av modern kan förväntas nå ett diande spädbarn via modersmjölken.

Metabolism

Ingen ackumulering sker efter upprepad dosering och individuella skillnader förefaller obetydliga. Zopiklon metaboliseras i hög grad i levern genom dekarboxylering. Ca 11 % omvandlas till N-oxid-zopiklon som är mindre aktivt än modersubstansen och utan klinisk betydelse och ca 15 % omvandlas till inaktivt

N-desmetyl-zopiklon. De respektive synbara halveringstiderna är ca 4,5 respektive 7,4 timmar.

Eliminering

Zopiklons låga njurclearance (i genomsnitt 8,4 ml/minut) i jämförelse med plasmaclearance (232 ml/minut) tyder på att zopiklon i huvudsak elimineras genom metabolism.

Halveringstiden är 5 timmar, ökad till 7 timmar hos äldre personer. Ingen ackumulering av zopiklon i plasma hos äldre patienter efter upprepad dosering under kliniska prövningar har detekterats. Plasmaclearance är reducerad med ca 40 % hos patienter med levercirros på grund av den långsammare metyleringsprocessen och därför bör dosen avpassas för dessa patienter.

Hos patienter med njurinsufficiens har ingen ackumulering av zopiklon, som också passerar dialysmembran eller dess metaboliter detekterats efter förlängd administrering.

Ungefär 80 % av allt zopiklon utsöndras i urinen, i huvudsak i form av okonjugerade metaboliter (N-oxid- och N-desmetylderivat). Ungefär 16 % utsöndras i faeces.

Prekliniska uppgifter

Det finns inga ytterligare prekliniska säkerhetsuppgifter av betydelse för förskrivaren annat än de som nämns i andra avsnitt i produkresumén.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En filmdragerad tablett innehåller 5 mg zopiklon.

Hjälpämne med känd effekt: Laktosmonohydrat.

Förteckning över hjälpämnena

Tablettkärna:

Kalciumvätefosfat, vattenfritt

Stärkelse (potatis)

Magnesiumstearat

Kiseldioxid, kolloidal hydratiserad

Natriumstärkelseglykolat

Filmdragering:

Hypromellos

Titandioxid (E 171)

Laktosmonohydrat

Makrogol

Triacetin

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för zopiklon är framtagen av företaget Viartis för Imovane®

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av zopiklon kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att zopiklon är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Zopiklon har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.052 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 349.31 kg (total sold amount API of zopiclone in Sweden year 2020, data from IQVIA) (Ref. 1)

R = removal rate = 0% (no data available)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of waste water per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. 2)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. 2)

Ecotoxicological studies

No ecotoxicological data available.

Degradation

No degradation data available.

Bioaccumulation

An estimated $\log K_{ow}$ of 1.54 (unknown method) (Ref. 3) indicates that zopiclone has low potential for bioaccumulation.

$\log K_{ow} < 4$ which justifies use of the phrase "Zopiclone has low potential for bioaccumulation".

Excretion (metabolism)

Approximately 80% of all zopiclone is excreted through the urine, mainly as unconjugated metabolites (N-oxide- and N-desmethyl derivate). Approximately 16% is excreted through faeces. (Ref. 4)

References:

1. Data from IQVIA "Consumption assessment in kg for input to environmental classification - updated 2021 (data 2020)".
2. ECHA, European Chemicals Agency. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Ver 2.1, 2011
3. Meylan WM & Howard PH (1995), ChemID+, US National Library of Medicin
4. SPC (Summary of Product Characteristics) Imovane, 2018-10-29, FASS.se

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt och fukt känsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Film dragerad tablett 5 mg vit, rund, bikonvex film dragerad tablett, diameter 6 mm

10 tablett(er) blister, 88:34, F

30 tablett(er) blister, 87:13, F

100 tablett(er) blister, 112:11, F

250 tablett(er) burk (endast för dosdispensering), 208:33, F

500 tablett(er) burk (endast för dosdispensering) (fri prissättning), *tillhandahålls ej*