

Zopiclon PUREN 3,75 mg Filmtabletten

Zopiclon PUREN 7,5 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Zopiclon PUREN 3,75 mg Filmtabletten
Zopiclon PUREN 7,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Zopiclon PUREN 3,75 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 3,75 mg Zopiclon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 40,0 mg Lactose-Monohydrat.

Jede Filmtablette enthält 0,06 mg Natrium.

Zopiclon PUREN 7,5 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 7,5 mg Zopiclon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 80,0 mg Lactose-Monohydrat.

Jede Filmtablette enthält 0,13 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Zopiclon PUREN 3,75 mg Filmtabletten
Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 5,6 mm, mit der Prägung „Z1“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Zopiclon PUREN 7,5 mg Filmtabletten
Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 7,6 mm, mit der Prägung „Z2“ geteilt durch eine Bruchkerbe auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen, einschließlich Schwierigkeiten beim Einschlafen, nächtlichem Aufwachen und frühem Aufwachen, vorübergehenden, situationsbezogenen oder chronischen Schlafstörungen und sekundären Schlafstörungen in Folge von psychischen Störungen, in Situationen, in denen die Schlafstörung beeinträchtigend ist oder schwerwiegende Belastungen für den Patienten verursacht.

Fortdauernde Langzeitbehandlung wird nicht empfohlen.

Zur Behandlung sollte die niedrigste wirksamste Dosis angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Es sollte die niedrigste, wirksamste Dosis angewendet werden.

Zopiclon sollte als Einmalgabe eingenommen werden und kein weiteres Mal in der gleichen Nacht eingenommen werden. Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 7,5 mg Zopiclon (zwei Tabletten zu 3,75 mg oder eine Tablette zu 7,5 mg), eingenommen unmittelbar vor dem Schlafengehen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte zu Behandlungsbeginn eine niedrigere Dosis von 3,75 mg Zopiclon angewendet werden. Abhängig von der Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis anschließend erhöht werden, wenn es klinisch notwendig ist.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Da die Elimination von Zopiclon bei Patienten mit Leberfunktionsstörung reduziert sein kann, wird eine niedrigere Dosis von 3,75 mg Zopiclon pro Nacht empfohlen. Die Standarddosis von 7,5 mg Zopiclon kann mit Vorsicht in einigen Fällen angewendet werden, abhängig von der Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Obwohl keine Akkumulation von Zopiclon oder dessen Metaboliten bei Patienten mit Niereninsuffizienz nachgewiesen werden konnte, ist es ratsam, die Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit 3,75 mg Zopiclon zu beginnen.

Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz

Bei Patienten mit einer chronischen Ateminsuffizienz wird zu Behandlungsbeginn eine Dosis von 3,75 mg Zopiclon empfohlen. Die Dosierung kann anschließend auf 7,5 mg Zopiclon erhöht werden.

Kinder und Jugendliche

Zopiclon PUREN darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zopiclon bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Behandlungsdauer

Vorübergehende Schlafstörung 2 bis 5 Tage.

Kurzzeitige Schlafstörung 2 bis 3 Wochen.

Die Behandlungsdauer sollte, einschließlich der Absetzphase des Arzneimittels, 4 Wochen nicht überschreiten.

Eine Verlängerung der Behandlung über den maximalen Behandlungszeitraum hinaus sollte nicht ohne eine

erneute Beurteilung des Zustands des Patienten erfolgen, da das Risiko des Missbrauchs und der Abhängigkeit mit zunehmender Behandlungsdauer steigt (siehe Abschnitt 4.4).

Das Arzneimittel sollte abends unmittelbar vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtablette sollte geschluckt werden, ohne gelutscht, zerkaut oder zerbrochen zu werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Myasthenia gravis
- Respiratorische Insuffizienz
- Schweres Schlafapnoesyndrom
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren
- Schwere Leberinsuffizienz
- Ungewöhnliches Schlafverhalten nach Einnahme von Zopiclon in der Vorgeschichte, siehe Abschnitt 4.4.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Ursache der Schlaflosigkeit sollte nach Möglichkeit ermittelt und die zugrunde liegenden Faktoren behandelt werden, bevor ein Hypnotikum verschrieben wird.

Eine ausbleibende Besserung der Schlaflosigkeit nach 7-10 Behandlungstagen weist möglicherweise auf das Vorliegen einer primären psychiatrischen und/oder medizinischen Pathologie oder das Vorliegen einer fehlerhaften Wahrnehmung des Schlafzustands hin.

Besondere Patientengruppen

Anwendung bei Leberinsuffizienz

Eine reduzierte Dosis wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 zur Dosierung).

Benzodiazepine sind nicht für die Behandlung von Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz indiziert, da sie eine Enzephalopathie verursachen können (siehe Abschnitt „4.3 Gegenanzeigen“).

Anwendung bei Niereninsuffizienz

Eine reduzierte Dosis wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 zur Dosierung).

Anwendung bei respiratorischer Insuffizienz

Da Hypnotika den Atemantrieb verringern können, sollten Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, wenn Zopiclon bei Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion verordnet wird (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz wird aufgrund des Risikos einer Atemdepression eine niedrigere Dosis empfohlen.

Zopiclon PUREN 3,75 mg Filmtabletten

Zopiclon PUREN 7,5 mg Filmtabletten



Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Zopiclon PUREN darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zopiclon bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Anwendung bei älteren Patienten

Ältere Patienten sollten eine niedrigere Dosis erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund der muskelrelaxierenden Wirkung von Zopiclon besteht insbesondere bei älteren Menschen Sturzgefahr, wenn sie nachts aufstehen.

Risiko einer Abhängigkeit

Die bisherige klinische Erfahrung mit Zopiclon zeigt, dass das Risiko einer Abhängigkeit minimal ist, wenn die Behandlungsdauer auf maximal 4 Wochen begrenzt wird.

Die Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen (auch bei therapeutischen Dosen) kann zur Entwicklung von physischer und psychischer Abhängigkeit oder Missbrauch führen. Das Risiko einer Abhängigkeit oder von Missbrauch steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung an. Das Risiko einer Abhängigkeit oder von Missbrauch ist auch erhöht bei Patienten mit einer Abhängigkeit von Alkohol oder anderen psychotropen Substanzen oder Drogenmissbrauch in der Anamnese, oder bei Patienten mit ausgeprägter Persönlichkeitsstörung. Die Entscheidung, bei diesen Patienten Hypnotika anzuwenden, darf nur unter Berücksichtigung des Vorgenannten getroffen werden.

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung von Entzugssymptomen begleitet (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen). Diese können sich durch Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, extreme Angstzustände, Spannungszustände, Ruhelosigkeit, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern.

In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Realitätsverlust, Persönlichkeitsstörungen, Hyperakusis, Taubheit und Kribbeln in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Halluzinationen und epileptische Anfälle.

Seltene Fälle von Missbrauch wurden berichtet.

Absetzerscheinungen

Wenn die Behandlungsdauer auf 4 Wochen begrenzt wird, ist es unwahrscheinlich, dass das Beenden der Behandlung mit Zopiclon mit Absetzerscheinungen verbunden ist. Patienten können von einem Ausschleichen der Dosis vor Beenden der Therapie profitieren (siehe auch Abschnitt „4.8 Nebenwirkungen“).

Depression

Wie auch andere Hypnotika, ist Zopiclon nicht für die Behandlung einer Depression geeignet und kann sogar deren Symptome demaskieren (bei diesen Patienten kann Suizid ausgelöst werden). Vor einer symptomatischen Behandlung sollte jede zugrundeliegende Ursache der Schlafstörung sorgfältig in Betracht gezogen werden, um während der Behandlung möglicherweise schwerwiegende Wirkungen einer Depression zu vermeiden. Da bei diesen Patienten eine erhöhte Suizidgefahr bestehen kann, sollte ihnen die geringstmögliche Menge ausgehändigt werden, um eine eventuelle vorsätzliche Überdosierung zu verhindern. Da Schlaflosigkeit als Symptom einer Depression auftreten kann, sollte bei der Behandlung von Patienten mit anhaltender Schlaflosigkeit die Therapie mit Zopiclon neu bewertet werden.

Suizid

Einige epidemiologische Studien weisen auf eine erhöhte Häufigkeit von Suiziden und Suizidversuchen bei Patienten mit oder ohne Depression, die mit Benzodiazepinen oder Hypnotika, einschließlich Zopiclon, behandelt werden, hin. Ein kausaler Zusammenhang konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Rebound-Schlaflosigkeit

Ein vorübergehendes Syndrom, bei dem die Symptome, die zu der Behandlung mit Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen geführt haben, in verstärkter Ausprägung wieder auftreten, wenn die Therapie abgebrochen wird.

Als Begleitreaktionen sind Stimmungswechsel, Angstzustände und Ruhelosigkeit möglich.

Da das Risiko von Entzugs- / Absetzphänomenen nach einer längeren Behandlung oder plötzlichen Abbruch der Behandlung höher ist, wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu verringern und den Patienten entsprechend zu informieren.

Zur Behandlung sollte die niedrigste wirksame Dosis für den kürzesten Zeitraum, der für eine wirksame Behandlung notwendig ist, eingesetzt werden (mögliche Behandlungsschemata, siehe Abschnitt 4.2). Die Behandlungsdauer sollte, einschließlich der Absetzphase des Arzneimittels, 4 Wochen nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.8).

Toleranzentwicklung

Nach wiederholter Einnahme von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen über einige Wochen kann es zu einem Verlust an Wirksamkeit im Hinblick auf die hypnotische Wirkung kommen.

Bei der Behandlung mit Zopiclon kam es jedoch über einen Behandlungszeitraum unter 4 Wochen zu keiner bemerkenswerten Toleranzentwicklung.

Amnesie

Anterograde Amnesie kann auftreten, insbesondere wenn der Schlaf unterbrochen wird oder wenn sich das Zubettgehen verzögert, nach dem die Filmtablette eingenommen wurde. Um das Risiko des Auftretens einer anterograden Amnesie zu verringern, sollten Patienten deshalb sicherstellen, dass sie die Tablette einnehmen, wenn Sie mit Sicherheit zu Bett gehen werden und wenn Sie die ganze Nacht schlafen können (ununterbrochener Schlaf von 8 Stunden).

Psychomotorische Störungen

Wie andere Sedativa/Hypnotika hat auch Zopiclon zentraldämpfende Wirkungen.

Das Risiko von psychomotorischen Störungen, einschließlich eingeschränkter Verkehrstüchtigkeit, ist erhöht, wenn:

- Zopiclon weniger als 12 Stunden vor Aktivitäten eingenommen wird, die volle geistige Aufmerksamkeit erfordern,
- eine höhere als die empfohlene Dosis eingenommen wird oder
- Zopiclon zusammen mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln, Alkohol oder mit anderen Arzneimitteln, die die Blutspiegel von Zopiclon erhöhen, eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.5).

Die Patienten sollten gewarnt werden, sich nach Einnahme von Zopiclon nicht in gefährliche Situationen zu begeben, die ihre volle Aufmerksamkeit oder Bewegungskoordination erfordern, wie z. B. das Bedienen von Maschinen oder das Führen eines Fahrzeugs. Dies gilt insbesondere für einen Zeitraum von 12 Stunden nach der Einnahme.

Weitere psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Bei der Anwendung von Sedativa/Hypnotika, wie Zopiclon wurden weitere psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen berichtet (siehe Abschnitt „4.8 Nebenwirkungen“), wie z. B. Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggression, Wahnvorstellung, Wut, Alpträume, Halluzinationen, ungemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit Zopiclon beendet werden. Diese Reaktionen treten häufiger bei älteren Patienten auf.

Schlafwandeln und damit assoziierte Verhaltensweisen

Ungewöhnliches Schlafverhalten, einschließlich Schlafwandeln und damit assoziierte Verhaltensweisen, wie z. B. „Schlaffahren“, Zubereiten und Verzehren von Mahlzeiten, Telefonieren, ohne dass sich die Betroffenen später daran erinnern, wurden von Patienten berichtet, die Zopiclon eingenommen hatten und nicht vollständig wach waren. Diese Ereignisse können nach der ersten oder jeder nachfolgenden Anwendung von Zopiclon auftreten. Alkohol und andere zentraldämpfende Arzneimittel scheinen das Risiko für

Zopiclon PUREN 3,75 mg Filmtabletten

Zopiclon PUREN 7,5 mg Filmtabletten

solches Verhalten bei gleichzeitiger Anwendung mit Zopiclon zu erhöhen. Gleiches gilt für die Anwendung von Zopiclon in Dosierungen, die über der empfohlenen Maximaldosis liegen.

Bei Patienten, die von solchen Reaktionen berichten, sollte ein Absetzen von Zopiclon PUREN ernsthaft erwogen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Risiken bei gleichzeitiger Anwendung mit Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Zopiclon PUREN und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verordnung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Zopiclon PUREN zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Wird die Entscheidung für eine gleichzeitige Verordnung von Zopiclon PUREN und einem Opioid getroffen, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlungen in Abschnitt 4.2).

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung zu überwachen. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ggf. deren Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Zopiclon PUREN enthält Lactose und Natrium

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Zopiclon PUREN enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:

Die Anwendung zusammen mit Alkohol wird nicht empfohlen, da die sedierende Wirkung von Zopiclon durch den gleichzeitigen Genuss von Alkohol verstärkt werden kann. Dies kann insbesondere die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen.

Bei gleichzeitiger Anwendung zu beachten:

Bei gleichzeitiger Anwendung mit zentraldämpfenden Arzneimitteln kann es zu einer Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung kommen. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Zopiclon mit Antipsychotika (Neuroleptika), Hypnotika, Anxiolytika/Sedativa, Antidepressiva, Narkoanalgetika,

Antiepileptika, Anästhetika und sedierenden Antihistaminika sorgfältig abgewogen werden. In Kombination mit Narkoanalgetika kann verstärkt Euphorie auftreten, was zu einer Erhöhung der psychischen Abhängigkeit führen kann.

Arzneimittel, die bestimmte Leberenzyme hemmen (insbesondere Cytochrom P450), können die Aktivität von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen verstärken. Da Zopiclon vom P450 (CYP3A4) Isoenzym metabolisiert wird (siehe Abschnitt „5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften“), können die Plasmaspiegel von Zopiclon und somit die Wirkung von Zopiclon verstärkt werden, wenn eine gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln erfolgt, welche CYP3A4 hemmen, wie Erythromycin, Clarithromycin, Azol-Antimykotika, wie Ketoconazol, Itraconazol und Ritonavir. Eine Dosisreduktion sollte in Erwägung gezogen werden, wenn Zopiclon zusammen mit CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.

Eine gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die CYP3A4 induzieren, wie Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin und Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten, kann die Plasmaspiegel von Zopiclon und somit die Wirkung von Zopiclon verringern. Gegebenenfalls muss die Dosis von Zopiclon erhöht werden, wenn es gleichzeitig mit CYP3A4-Induktoren angewendet wird.

Der Effekt von Erythromycin auf die Pharmakokinetik von Zopiclon ist in 10 gesunden Probanden untersucht worden. Die AUC von Zopiclon ist in Gegenwart von Erythromycin um 80 % erhöht, was darauf hinweist, dass Erythromycin den Metabolismus von Stoffen, die über CYP3A4 metabolisiert werden, hemmen kann. Infolgedessen kann der hypnotische Effekt von Zopiclon verstärkt werden.

Opiode

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Zopiclon PUREN mit Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zopiclon sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität.

Zopiclon passiert die Plazenta.

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge), die aus Kohorten-

studien stammen, haben keinen Beleg für das Auftreten von Fehlbildungen bei Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen während des ersten Trimesters der Schwangerschaft erbracht. Allerdings wurde in bestimmten Fall-Kontroll-Studien über eine erhöhte Inzidenz von Lippen- und Gaumenspalten berichtet, die mit der Anwendung von Benzodiazepinen während der Schwangerschaft in Zusammenhang standen.

Fälle von verminderter fetaler Bewegung und fetaler Herzfrequenzvariabilität wurden bei Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen während des 2. und/oder 3. Trimesters der Schwangerschaft beschrieben.

Eine Anwendung von Zopiclon in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft oder während der Geburt wird aufgrund seiner pharmakologischen Wirkung beim Neugeborenen mit Effekten wie Hypothermie, erniedrigtem Muskeltonus, Ernährungsschwierigkeiten („Floppy-Infant-Syndrom“) und Atemdepression in Verbindung gebracht. Es wurde über Fälle von schwerwiegender Atemdepression beim Neugeborenen berichtet.

Zudem können Kinder, deren Mütter während späterer Schwangerschaftsstadien längerfristig Hypnotika/Sedativa anwendeten, eine physische Abhängigkeit entwickeln und somit nach der Geburt ein gewisses Risiko für das Auftreten von Entzugssymptomen haben. Nach der Geburt wird eine geeignete Überwachung des Neugeborenen empfohlen.

Wenn das Arzneimittel einer Frau im gebärfähigen Alter verschrieben wird, sollte sie aufgefordert werden, ihren Arzt hinsichtlich einer Beendigung der Behandlung mit Zopiclon zu kontaktieren, wenn sie schwanger werden möchte oder eine Schwangerschaft vermutet.

Stillzeit

Zopiclon wird in die Muttermilch ausgeschieden. Auch wenn die Konzentration von Zopiclon in der Muttermilch niedrig ist, muss die Anwendung von Zopiclon in der Stillzeit vermieden werden.

Fertilität

In einer doppelblinden Langzeitstudie an gesunden männlichen Probanden wurden in Spermatogrammen bei Dosen von 7,5 mg Zopiclon über einen Zeitraum von 84 Tagen keine negativen Veränderungen des Spermienvolumens, der Spermienkonzentration, der Spermienbeweglichkeit und der Zellmorphologie festgestellt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften und seiner Wirkung auf das zentrale Nervensystem kann sich Zopiclon nachteilig auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit

Zopiclon PUREN 3,75 mg Filmtabletten

Zopiclon PUREN 7,5 mg Filmtabletten



zum Bedienen von Maschinen auswirken.

Das Risiko von psychomotorischen Störungen, einschließlich eingeschränkter Verkehrstüchtigkeit, ist erhöht, wenn:

- Zopiclon weniger als 12 Stunden vor Aktivitäten eingenommen wird, die geistige Aufmerksamkeit erfordern,
- eine höhere als die empfohlene Dosis eingenommen wird oder
- Zopiclon zusammen mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln, Alkohol oder mit anderen Arzneimitteln, die die Blutspiegel von Zopiclon erhöhen, eingenommen wird.

Die Patienten sollten gewarnt werden, sich nach Einnahme von Zopiclon nicht in gefährliche Situationen zu begeben, die ihre volle Aufmerksamkeit oder Bewegungskoordination erfordern, wie z. B. das Bedienen von Maschinen oder das Führen eines Fahrzeugs. Dies gilt insbesondere für einen Zeitraum von 12 Stunden nach der Einnahme.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/100$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Angioödem, anaphylaktische Reaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Alpträume, Agitiertheit
Selten: Verwirrtheit, Libidostörung, Reizbarkeit, Aggression, Halluzinationen

Nicht bekannt: Ruhelosigkeit, Wahnvorstellungen, Wut, bedrückte Stimmung, anormales Verhalten (möglicherweise verbunden mit Amnesie) und ungewöhnliches Schlafverhalten einschließlich Schlafwandeln (siehe Abschnitt 4.4 „Schlafwandeln und damit assoziierte Verhaltensweisen“), Abhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4), Absetzerscheinungen (siehe unten)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Geschmacksstörung (bitterer Geschmack), Schläfrigkeit am folgenden Tag

Gelegentlich: Schwindelgefühl, Kopfschmerzen

Selten: Anterograde Amnesie

Nicht bekannt: Ataxie, Parästhesien, kognitive Störungen wie eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Aufmerksamkeitsstörung, Sprechstörung

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Doppeltsehen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Dyspnoe (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: Atemdepression (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Mundtrockenheit

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen

Selten: Diarrhö

Nicht bekannt: Dyspepsie

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Leicht bis mäßig erhöhte Transaminasen- und/oder alkalische Phosphatase-Serumwerte

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Nesselsucht oder Hautausschlag, Juckreiz

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Nicht bekannt: Muskelschwäche

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Müdigkeit

Nicht bekannt: Benommenheit, Bewegungsunsicherheit

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Selten: Stürze (vorwiegend bei älteren Patienten)

Es wurden über Absetzerscheinungen nach Abbruch der Behandlung mit Zopiclon berichtet (siehe Abschnitt „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Absetzerscheinungen können sich unterschiedlich äußern, z. B. mit folgenden Symptomen: Rebound-Schlaflosigkeit, Muskelschmerzen, Angstzustände, Zittern, Schwitzen, Agitiertheit, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Palpitationen, Tachykardie, Delirium, Alpträume, Halluzinationen, Panikattacken, Muskelschmerzen/-krämpfe, gastrointestinale Beschwerden und Reizbarkeit. In schwerwiegenden Fällen können folgende Symptome auftreten: Realitätsverlust, Persönlichkeitsstörung, Hyperakusis, Taubheit und Kribbeln in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Halluzinationen. In sehr seltenen Fällen können Krampfanfälle auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die tödliche Dosis ist nicht bekannt.

Symptome

In den Fällen von berichteten Überdosierungen, ist die Überdosierung durch verschiedene Stadien der zentralen Dämpfung gekennzeichnet, die – in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis – von Schläfrigkeit bis hin zu Koma reichen. Bei leichten Fällen sind die Symptome Schläfrigkeit, Verwirrtheit und Lethargie; in schwerwiegenderen Fällen können Symptome wie Ataxie, Hypotonie, Hypotension, Methämoglobinämie, Atemdepression und Koma auftreten. Eine Überdosierung sollte nicht lebensbedrohlich sein, außer wenn eine Kombination mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln, einschließlich Alkohol, vorliegt. Andere Risikofaktoren, wie schwerwiegende Begleiterkrankungen und ein sehr schlechter Allgemeinzustand des Patienten, können die Symptome verstärken. In sehr seltenen Fällen kann es zu einem tödlichen Ausgang kommen.

Behandlung

Symptomatische und unterstützende Behandlung in einem adäquaten klinischen Umfeld wird empfohlen. Besonders die Atemwegs- und Herzkreislauf-Funktionen sollten aufmerksam beobachtet werden.

Die Behandlung mit Aktivkohle sollte in Erwägung gezogen werden, wenn ein Erwachsener mehr als 150 mg oder ein Kind mehr als 1,5 mg/kg Zopiclon innerhalb einer Stunde eingenommen hat. Alternativ kann bei Erwachsenen bei einer potentiell lebensbedrohlichen Überdosis innerhalb einer Stunde eine Magenspülung durchgeführt werden. Aufgrund des großen Verteilungsvolumens ist eine Hämodialyse nicht effektiv. Wenn die ZNS-Depression schwerwiegend ist, kann eine Behandlung mit Flumazenil in Betracht gezogen werden. Es hat eine kurze Halbwertszeit (etwa eine Stunde). ES DARF NICHT BEI GEMISCHTER ÜBERDOSIERUNG ODER ALS EIN „DIAGNOSTISCHER“ TEST EINGESETZT WERDEN.

Die Behandlung sollte allgemein symptomatische und unterstützende Maßnahmen beinhalten, einschließlich Sicherstellung freier Atemwege, sowie Überwachung der Herzleistung und der Vitalwerte bis diese stabil sind.

Zopiclon PUREN 3,75 mg Filmtabletten

Zopiclon PUREN 7,5 mg Filmtabletten

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa
ATC-Code: N05CF01

Wirkmechanismus

Zopiclon ist ein Benzodiazepin-ähnliches Hypnotikum aus der Gruppe der Cyclopyrrolone. Es initiiert sehr schnell den Schlaf und hält ihn aufrecht, ohne den Gesamt-REM-Schlaf zu reduzieren mit Erhaltung der Tiefschlafphase. Unerhebliche Restwirkungen werden am darauffolgenden Morgen beobachtet. Die pharmakologischen Eigenschaften sind: Hypnotisch, Sedierung, Anxiolyse, Antikonvulsivum, Muskelrelaxation. Diese Wirkungen stehen im Zusammenhang mit einem spezifischen agonistischen Effekt auf zentrale Rezeptoren, die zum GABAA gehören, einem makromolekularen Komplex, welcher das Öffnen der Chloridionenkanäle reguliert. Jedoch wurde gezeigt, dass Zopiclon und andere Cyclopyrrolone an einer anderen Stelle wirken als Benzodiazepine, einschließlich unterschiedlicher Konformationsänderungen im Rezeptorkomplex.

Pharmakodynamische Wirkungen

Es wurde festgestellt, dass Zopiclon die Durchschlafzeit verlängert, das nächtliche und frühmorgendliche Erwachen beim Menschen reduziert und so die Effizienz des Schlafes verbessert. Diese Aktivität wird durch charakteristische Ergebnisse der Elektroenzephalographie ergänzt. Die Schlafregistrierung hat bewiesen, dass Zopiclon den Phase-1-Schlaf verringert und den Phase-2-Schlaf erhöht, während die Tiefschlafphasen (III und IV) aufrechterhalten und verlängert werden und den paradoxen (REM) Schlaf bei Patienten mit Schlaflosigkeit nicht beeinflusst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Zopiclon wird schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 1½ - 2 Stunden erreicht und liegen nach Anwendung von 3,75 mg bzw. 7,5 mg annähernd bei 30 und 60 ng/ml.

Die Resorption ist bei Männern und Frauen gleich und wird nicht durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme oder Wiederholungsdosen beeinflusst.

Verteilung

Aus dem vaskulären Kompartiment wird Zopiclon rasch im Organismus verteilt. Die Plasmaeiweißbindung beträgt mindestens 45 % und ist nicht sättigbar. Das Risiko von Arzneimittelwechselwirkungen aufgrund der Plasmaeiweißbindung ist deshalb sehr gering. Das Verteilungsvolumen beträgt 91,8 - 104,6 Liter. Zwischen 3,75 mg und 15 mg ist die Verringerung der Plasmaspiegel unabhängig von der Dosis. Nach wiederholter An-

wendung tritt keine Akkumulation auf und individuelle Unterschiede sind gering ausgeprägt.

Während der Laktation gleichen sich die pharmakokinetischen Profile in Blutplasma und Muttermilch. Das Milch/Plasma-Verhältnis von Zopiclon betrug etwa 0,5 und blieb über die Zeit konstant, und die maximale Zopiclon-Konzentration in der Milch wurde zwischen 1 und 6 Stunden nach der Einnahme durch die Mutter gefunden. Es wird geschätzt, dass der Säugling nicht mehr als 1,0 % der mütterlichen Tagesdosis mit der Muttermilch erhält.

Biotransformation

Die wichtigsten Metaboliten sind das N-Oxid-Derivat (pharmakologisch aktiv bei Tieren) und der N-Desmethyl-Metabolit (pharmakologisch inaktiv bei Tieren). Ergebnisse einer *In-vitro*-Studie weisen darauf hin, dass die Metabolisierung von Zopiclon und die Entstehung beider Metaboliten hauptsächlich über das Isoenzym Cytochrom P450 (CYP3A4) erfolgt. An der Bildung von N-Desmethyl-Zopiclon ist CYP2C8 ebenfalls beteiligt. Ihre scheinbare Halbwertszeit beträgt ca. 4,5 Stunden bzw. 1,5 Stunden. Eine Akkumulation der Metaboliten wurde auch bei wiederholten Dosen (15 mg über 14 Tage) nicht beobachtet. Auch bei hoher Dosierung trat im Tiermodell keine Enzyminduktion auf.

Elimination

Eine niedrige renale Clearance von unverändertem Zopiclon (durchschnittlich 8,4 ml/min) und eine Plasma-Clearance von 232 ml/min zeigen, dass Zopiclon hauptsächlich in metabolisierter Form eliminiert wird. Die Ausscheidung von Zopiclon erfolgt über den Urin (ca. 80 %) in Form von unkonjugierten Metaboliten (N-Oxid- und N-Desmethyl-Derivat) und mit dem Faeces (ca. 16 %).

Die Eliminationshalbwertszeit von unverändertem Zopiclon beträgt bei empfohlener Dosierung etwa 5 Stunden.

Besondere Patientengruppen

In zahlreichen Studien wurde bei älteren Patienten trotz leichter Verringerung der renalen Funktion und verlängerter Eliminationshalbwertszeit auf etwa 7 Stunden bei wiederholter Gabe keine Akkumulation von Zopiclon im Plasma beobachtet.

Bei Niereninsuffizienz wurde nach Gabe über einen längeren Zeitraum keine Akkumulation von Zopiclon oder seinen Metaboliten festgestellt.

Zopiclon ist dialysierbar. Im Falle einer Überdosierung ist die Hämodialyse jedoch aufgrund des großen Verteilungsvolumens und des niedrigen Molekulargewichts von Zopiclon nicht wirksam (siehe Abschnitt 4.9).

Bei Patienten mit Leberzirrhose ist durch eine Verlangsamung der Demethylierung die Plasma-Clearance von Zopiclon um etwa 40 % verringert und eine Verlängerung der Halbwerts-

zeit auf etwa 8 Stunden wurde beobachtet. Deshalb sollte bei diesen Patienten die anfängliche Dosierung reduziert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

In chronischen Toxizitätsstudien wurden bei Ratten und Hunden hepatotoxische Effekte beobachtet. In einigen Studien trat bei Hunden eine Anämie auf.

Mutagenität und Karzinogenität

Zopiclon war in *In-vitro*- und in *In-vivo*-Tests nicht mutagen.

Die bei weiblichen Ratten erhöhte Inzidenz an Mammatumoren lässt sich auf eine Erhöhung der 17-Beta-Estradiol-Serumspiegel zurückführen. Dabei wurde die erhöhte Karzinomrate bei Blutspiegeln von Zopiclon beobachtet, die weit über den beim Menschen nach maximaler therapeutischer Dosis auftretenden lagen. Bei Ratten führte Zopiclon zu follikulären Karzinomen der Schilddrüse, die von einem erhöhten TSH-Spiegel begleitet waren. Beim Menschen wurden keine Veränderungen der Schilddrüsenhormone gemessen.

Reproduktionstoxizität

Die Fertilität wurde bei Ratten in 2 Studien beeinträchtigt, während Zopiclon keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität in Kaninchen hatte.

Fetale Entwicklungsverzögerungen und fetotoxische Effekte wurden bei Ratten und Kaninchen nur bei Dosen beobachtet, die über der maximalen Dosis beim Menschen liegen. Es gab keine Hinweise auf ein teratogenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Povidon (K30)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Hypromellose
Macrogol 6000
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Zopiclon PUREN 3,75 mg Filmtabletten

Zopiclon PUREN 7,5 mg Filmtabletten



6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zopiclon PUREN 3,75 mg und 7,5mg Filmtabletten sind in weißen, undurchsichtigen PVC//Aluminium-Blisterpackungen erhältlich.

Zopiclon PUREN 7,5mg Filmtabletten sind ebenfalls in weißen, undurchsichtigen 120 ml HDPE-Flaschen mit weißen, undurchsichtigen Polypropylenverschluss erhältlich.

Packungsgrößen:

Blisterpackung: 5, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 und 90 Filmtabletten

HDPE-Flasche:

7,5 mg: 500 Filmtabletten (nur für die Anwendung in Krankenhäusern oder zur Dispensierung)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 – 0
Telefax: 089/558909 – 240

8. ZULASSUNGSNUMMERN

2200192.00.00
2200193.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
30. Juli 2018

Datum der Verlängerung der Zulassungen:
21. März 2023

10. STAND DER INFORMATION

09.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig