Zopiclon - 1 A Pharma® 3,75 mg Filmtabletten

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Zopiclon - 1 A Pharma 3,75 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
1 Filmtablette enthält 3,75 mg Zopiclon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Zopiclon - 1 A Pharma enthält 29,3 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat) und weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Filmtablette

Runde, orangefarbene, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „ZOC 3.75“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen.

Hinweis
Zopiclon - 1 A Pharma sollte nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Zopiclon sollte als Einmalgabe in der niedrigsten wirksamen Dosis verabreicht werden. In derselben Nacht sollte keine erneute Einnahme erfolgen.

Die empfohlene Tagesdosis für Erwachsene beträgt 7,5 mg Zopiclon. Diese Dosis sollte nicht überschritten werden.

Dauer der Anwendung
Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht überschreiten. In bestimmten Fällen kann eine über diesen Zeitraum hinausgehende Behandlung erforderlich sein. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne eine erneute Beurteilung des Zustandsbildes des Patienten erfolgen, da das Risiko des Missbrauchs und der Abhängigkeit mit zunehmender Behandlungsdauer steigt (siehe Abschnitt 4.4).

Es ist angebracht, den Patienten zu Beginn der Therapie über die begrenzte Dauer der Behandlung zu informieren und ihm die allmähliche Verringerung der Dosis genau zu erklären.

Art der Anwendung
Die Filmtablette wird abends direkt vor dem Schlafengehen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit (Wasser) eingenommen.

Kinder und Jugendliche
Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren dürfen nicht mit Zopiclon behandelt werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zopiclon sind in dieser Altersgruppe nicht erwiesen.

Ältere Patienten
Bei älteren oder geschwächten Patienten sollte die Behandlung mit 1 Filmtablette Zopiclon - 1 A Pharma (entsprechend 3,75 mg Zopiclon) als Tagesdosis begonnen werden.

Leberfunktionsstörungen
Bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion sollte die Behandlung mit 1 Filmtablette Zopiclon - 1 A Pharma (entsprechend 3,75 mg Zopiclon) als Tagesdosis begonnen werden.

Nierenfunktionsstörungen
Obwohl bei Nierenkranken bisher keine Anreicherung des Wirkstoffs im Körper beobachtet wurde, wird auch hier empfohlen, die Behandlung mit 1 Filmtablette Zopiclon - 1 A Pharma (entsprechend 3,75 mg Zopiclon) als Tagesdosis zu beginnen.

Chronische Ateminsuffizienz
Bei Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz sollte die Behandlung mit 1 Filmtablette Zopiclon - 1 A Pharma (entsprechend 3,75 mg Zopiclon) als Tagesdosis begonnen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Zopiclon - 1 A Pharma darf nicht angewendet werden:
- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Myasthenia gravis
- bei schwerer Ateminsuffizienz
- bei schwerem Schlafapnoe-Syndrom
- bei schwerer Leberinsuffizienz (aufgrund der Gefahr einer Enzephalopathie)
- bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn einer Behandlung mit Zopiclon sollten spezifisch zu behandelnde Ursachen der Schlaflosigkeit abgeklärt und behandelt werden.

Wenn nach 7-14 Tagen Behandlung mit Zopiclon keine Besserung der Schlafstörung zu verzeichnen ist, sollte der Patient (ggf. wiederholt) auf mögliche primäre psychiatrische oder physische Erkrankungen untersucht werden.

Toleranzentwicklung
Nach wiederholter Einnahme von Hypnotika/Sedativa über wenige Wochen kann es zu einem Verlust an Wirksamkeit (Toleranz) kommen.
Bei der Behandlung mit Zopiclon kam es jedoch über einen Behandlungszeitraum unter 4 Wochen zu keiner bemerkenswerten Toleranzentwicklung.

Abhängigkeit
Die Anwendung von Zopiclon kann zur Entwicklung von Missbrauch und/oder physischer und psychischer Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung. Das Risiko von Missbrauch und Abhängigkeit ist zudem größer bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung und/oder Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch in der Anamnese.
Zopiclon sollte bei Patienten, die missbräuchlich Alkohol, Drogen oder Medikamente anwenden bzw. angewendet haben oder davon abhängig sind oder waren, nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.
Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung von Entzugssymptomen begleitet. Diese können sich in Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, außergewöhnlicher Angst, Anspannung, Unruhe, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Realitätsverlust, Persönlichkeitsstörungen, Hyperakusis, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Halluzinationen oder epileptische Anfälle.

Absetzerscheinungen
Es ist wichtig, dass dem Patienten die Möglichkeit von Rebound-Phänomenen bewusst gemacht wird, wodurch die Angst vor solchen Symptomen – falls sie beim Absetzen des Medikaments auftreten sollten – verringert werden kann.

Es gibt Anzeichen dafür, dass es bei Hypnotika/Sedativa innerhalb des Dosisintervalls zu Entzugserscheinungen kommen kann, insbesondere bei hoher Dosierung.

Rebound-Schlaflosigkeit
Auch beim plötzlichen Beenden einer kürzeren Behandlung kann es – vor allem bei kurz wirksamen Benzodiazepinen – vorübergehend zu Absetzerscheinungen (Rebound-Phänomenen) kommen, wobei die Symptome, die zu einer Behandlung mit Zopiclon führten, in verstärkter Form wieder auftreten können. Als Begleitreaktionen sind Stimmungswechsel, Angstzustände und Unruhe möglich. Da das Risiko von Entzugs- bzw. Absetzphänomenen nach plötzlichem Beenden der Therapie, insbesondere nach einer längeren Behandlung, höher ist, wird empfohlen, die Behandlung durch schrittweise Reduktion der Dosis zu beenden und den Patienten entsprechend zu informieren (siehe auch Abschnitt 4.8).

Bei Einhaltung der Empfehlungen zur Dosierung und Anwendungsdauer von Zopiclon - 1 A Pharma ist das Risiko des Auftretens von Entzugs- oder Rebounderscheinungen gering (siehe auch Abschnitt 4.8).

Amnesie
Hypnotika/Sedativa können anterograde Amnesien verursachen. Das bedeutet, dass (meist einige Stunden) nach Medikamenteneinnahme unter Umständen Handlungen ausgeführt werden, an die sich der Patient später nicht erinnern kann.

Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosierung oder wenn der Patient nicht unmittelbar nach Einnahme der Filmtablette zu Bett geht oder wenn der Schlaf unterbrochen wird. Das Risiko kann verringert werden, wenn die Tablette unmittelbar vor dem Schlafengehen eingenommen wird, und durch eine ausreichend lange, ununterbrochene Schlafdauer (7 bis 8 Stunden).

Weitere psychiatrische und „paradoxe" Reaktionen
Bei der Anwendung von Hypnotika/Sedativa, wie Zopiclon, kann es, meist bei älteren Patienten, zu psychiatrischen sowie sogenannten „paradoxen" Reaktionen, wie Unruhe, Agitiertheit, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wut, Albträumen, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten und anderen Verhaltensstörungen kommen (siehe auch Abschnitt 4.8). In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden.

Schlafwandeln und damit assoziierte Verhaltensweisen
Schlafwandeln und damit assoziierte Verhaltensweisen wurden von Patienten berichtet, die Zopiclon eingenommen hatten und nicht vollständig wach waren. Dazu zählten u. a. schlafwandelndes oder übermüdetes Führen eines Fahrzeugs („Schlaffahren"), Zubereiten und Verzehren von Mahlzeiten, Telefonieren, ohne dass sich die Betroffenen später daran erinnern konnten (Amnesie). Alkohol und andere zentraldämpfende Arzneimittel scheinen das Risiko für solches Verhalten im Zusammenwirken mit Zopiclon zu erhöhen. Gleiches gilt für die Anwendung von Zopiclon in Dosierungen, die über der empfohlenen Maximaldosis liegen. Bei Patienten, die solche Reaktionen berichten, sollte ein Absetzen von Zopiclon - 1 A Pharma ernsthaft erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.8 unter „Psychiatrische Erkrankungen").

Psychomotorische Störungen am Tag nach der Einnahme
Wie andere Hypnotika/Sedativa hat auch Zopiclon zentraldämpfende Effekte.

Am Tag nach der Einnahme von Zopiclon - 1 A Pharma ist das Risiko von psychomotorischen Störungen, einschließlich eingeschränkter Verkehrstüchtigkeit, erhöht, wenn

- Zopiclon weniger als 12 Stunden vor Aktivitäten eingenommen wird, die erhöhte Aufmerksamkeit erfordern (siehe Abschnitt 4.7)
- eine höhere als die empfohlene Dosis eingenommen wird
- Zopiclon zusammen mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln oder mit anderen Arzneimitteln, die die Blutspiegel von Zopiclon erhöhen, verabreicht wird oder bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol oder Drogen (siehe Abschnitt 4.5).

Zopiclon sollte als Einmalgabe unmittelbar vor dem Schlafengehen eingenommen werden und in derselben Nacht nicht erneut verabreicht werden.

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 für mindestens 12 Stunden nach Einnahme. Über einen Zeitraum von 12 Stunden hinaus liegen keine Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeugs vor. Bei einzelnen Patienten kann

es daher aus Vorsichtsgründen ratsam sein, am Tag nach der Einnahme auch über 12 Stunden hinaus derartige Tätigkeiten zu vermeiden.

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden
Die gleichzeitige Anwendung von Zopiclon - 1 A Pharma und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel wie Zopiclon - 1 A Pharma zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Zopiclon - 1 A Pharma zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlung in Abschnitt 4.2). Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und deren Bezugspersonen (falls zutreffend) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Suizidgedanken/Suizidversuch/Suizid und Depression
Einige epidemiologische Studien deuten auf eine erhöhte Inzidenz von Suizidgedanken, Suizidversuch und Suizid bei Patienten mit oder ohne Depression, die mit Benzodiazepinen oder anderen Hypnotika, einschließlich Zopiclon, behandelt wurden, hin. Ein kausaler Zusammenhang wurde jedoch nicht bewiesen.
Wie auch bei anderen Hypnotika/Sedativa, sollte die Anwendung von Zopiclon bei Patienten mit Symptomen einer Depression mit Vorsicht erfolgen. Da bei diesen Patienten eine erhöhte Suizidgefahr vorhanden sein kann, sollte ihnen die geringstmögliche Menge ausgehändigt werden, um eine eventuelle vorsätzliche Überdosierung zu verhindern. Eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Zopiclon demaskiert werden. Da Schlaflosigkeit als Symptom einer Depression auftreten kann, sollte bei der Behandlung von Patienten mit anhaltender Schlaflosigkeit die Therapie mit Zopiclon neu bewertet werden.

Zopiclon sollte nicht ohne geeignete Behandlung von bestehenden Depressionen oder Angstzuständen, die von Depressionen begleitet sind, angewandt werden. Unter Umständen kann die depressive Symptomatik verstärkt werden, wenn keine geeignete Behandlung der Grunderkrankung mit Antidepressiva erfolgt (Suizidgefahr).

Spezifische Patientengruppen
Zopiclon wird zur primären Behandlung von Psychosen nicht empfohlen.

Zopiclon sollte bei Patienten mit Alkohol- und Drogenmissbrauch in der Anamnese nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Bei eingeschränkter Leber- und deutlich eingeschränkter Nierenfunktion ist – wie allgemein üblich – Vorsicht geboten und gegebenenfalls die Dosierung zu verringern.
Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen dürfen nicht mit Zopiclon - 1 A Pharma behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Da Hypnotika zu einer Atemdepression führen können, sollte Zopiclon bei Patienten mit beeinträchtigter Lungenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.
Für Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz wird eine niedrigere Dosis empfohlen.

Kinder und Jugendliche
Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren dürfen nicht mit Zopiclon behandelt werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zopiclon sind in dieser Altersgruppe nicht erwiesen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Zopiclon - 1 A Pharma nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Anwendung zusammen mit zentraldämpfenden Arzneimitteln
Bei gleichzeitiger Anwendung von Zopiclon mit folgenden Arzneimitteln kann es zu gegenseitiger Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung kommen:
- Sedativa, Hypnotika, Analgetika, Narkotika, Anästhetika
- Neuroleptika
- Antiepileptika

- Anxiolytika
- sedativ wirksame Antihistaminika
- Antidepressiva, Lithium-Präparate

Die Kombination mit Narkoanalgetika kann zu einer Verstärkung der euphorisierenden Wirkung und damit zu beschleunigter Abhängigkeitsentwicklung führen.

Opioide
Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel wie Zopiclon - 1 A Pharma 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).

Muskelrelaxanzien
Bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxanzien wird die relaxierende Wirkung verstärkt.

Inhibitoren und Induktoren von CYP450
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. Das ist ein Hinweis, dass Erythromycin den Metabolismus von Stoffen, die über CYP3A4 metabolisiert werden, hemmen kann. Infolgedessen kann der hypnotische Effekt von Zopiclon verstärkt werden.

Zopiclon wird über das Isoenzym Cytochrom P450 (CYP) 3A4 metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2). Daher kann es bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Cimetidin, Erythromycin, Clarithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Zopiclon kommen. Dies kann die Wirkung von Zopiclon - 1 A Pharma verstärken. Gegebenenfalls muss die Dosis von Zopiclon verringert werden, wenn es gemeinsam mit CYP3A4-Inhibitoren verabreicht wird.

Umgekehrt kann die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Johanniskraut) eine Erniedrigung der Plasmaspiegel von Zopiclon bewirken. Dies kann die Wirkung von Zopiclon - 1 A Pharma abschwächen. Gegebenenfalls muss die Dosis von Zopiclon erhöht werden, wenn es gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren verabreicht wird.

Alkohol
Während der Behandlung mit Zopiclon - 1 A Pharma sollte kein Alkohol getrunken werden, da hierdurch die Wirkung von Zopiclon in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt werden kann. Auch die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, werden durch diese Kombination zusätzlich beeinträchtigt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die Einnnahme von Zopiclon wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.
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 Kohortenstudien 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 Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen, einschließlich Zopiclon, in der Spätphase 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 anwenden, eine physische Abhängigkeit entwickeln und somit nach der Geburt ein gewisses Risiko für das Auftreten von Entzugserscheinungen haben. Nach der Geburt wird eine geeignete Überwachung des Neugeborenen empfohlen.

Wenn Zopiclon - 1 A Pharma 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
Obwohl die Konzentration von Zopiclon in der Muttermilch sehr niedrig ist, sollte Zopiclon - 1 A Pharma in der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Zopiclon - 1 A Pharma hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten, die Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen, sollten gewarnt werden, dass, wie bei anderen Hypnotika, am Morgen nach der Einnahme ein mögliches Risiko von Benommenheit, verlängerter Reaktionszeit, Schwindel, Schläfrigkeit, verschwommenem Sehen/Doppeltsehen und verminderter Aufmerksamkeit sowie beeinträchtigter Verkehrstüchtigkeit bestehen kann (siehe Abschnitt 4.8).
Um dieses Risiko zu minimieren, wird empfohlen, dass zwischen der Einnahme von Zopiclon und dem Führen von Fahrzeugen, dem Bedienen von Maschinen sowie Arbeiten in Höhe mindestens 12 Stunden liegen.

Bei alleiniger Anwendung von Zopiclon in therapeutischen Dosen war die Verkehrstüchtigkeit eingeschränkt und es traten Verhaltensweisen wie schlafwandelndes oder übermüdetes Führen eines Fahrzeugs („Schlaffahren“) auf.

Darüber hinaus ist das Risiko für solche Verhaltensweisen bei gleichzeitigem Alkoholkonsum und bei Einnahme von Zopiclon zusammen mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln erhöht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Patienten sollten gewarnt werden, während der Anwendung von Zopiclon keinesfalls Alkohol zu trinken oder andere psychoaktive Substanzen einzunehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben von Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥1/10)
Häufig	(≥1/100 bis <1/10)
Gelegentlich	(≥1/1.000 bis <1/100)
Selten	(≥1/10.000 bis <1/1.000)
Sehr selten	(<1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In Abhängigkeit von der individuellen Empfindlichkeit des Patienten und der eingenommenen Dosis können – vorwiegend zu Beginn der Therapie – insbesondere Nebenwirkungen auftreten, die das zentrale Nervensystem betreffen. In der Regel verringern sich diese Symptome im Laufe der Therapie.

Erkrankungen des Immunsystems
Selten: Angioödem, anaphylaktische Reaktionen

Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich: Albträume, Agitiertheit
Selten: Unruhe, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wut, Halluzinationen, Psychosen, unnormales Verhalten, möglicherweise begleitet von einer Amnesie, andere Verhaltensstörungen und Schlafwandeln (siehe Abschnitt 4.4 unter „Schlafwandeln und damit assoziierte Verhaltensweisen“), Libidostörung

Nicht bekannt: emotionale Dämpfung, Abhängigkeit (bei Beenden der Therapie können Entzugs- und Rebound-Phänomene auftreten, siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Geschmacksstörung (bitterer Geschmack), Benommenheit am folgenden Tage
Gelegentlich: Schwindelgefühl, Kopfschmerzen
Selten: anterograde Amnesie
Sehr selten: epileptische Anfälle
Nicht bekannt: Ataxie, Parästhesien, kognitive Störungen wie eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Aufmerksamkeitsstörung, Sprechstörung, verminderte Reaktionsvermögen

Augenerkrankungen
Nicht bekannt: Sehstörungen (Doppeltsehen)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Selten: Dyspnoe
Nicht bekannt: Atemdepression (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Mundtrockenheit
Gelegentlich: Übelkeit
Selten: Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie

Leber- und Gallenerkrankungen
Sehr selten: leicht bis moderat erhöhte Transaminasen- und/oder alkalische Phosphatase-Serumwerte

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Selten: Hautreaktionen wie Ausschlag, Juckreiz

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Nicht bekannt: Muskelschwäche

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Gelegentlich: Müdigkeit
Nicht bekannt: Bewegungsunsicherheit

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
Selten: Hinfallen (vorwiegend bei älteren Patienten)

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

Wie auch bei anderen Benzodiazepinen oder ähnlich wirkenden Substanzen ist eine Überdosierung mit Zopiclon im Allgemeinen nicht lebensbedrohlich (Cave: Kombination mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln oder Alkohol!).

Intoxikationen mit Zopiclon und anderen Hypnotika/Sedativa sind gewöhnlich – in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis – durch verschiedene Stadien der zentralen Dämpfung gekennzeichnet, die von Somnolenz,

geistiger Verwirrung, Lethargie, Sehstörungen und Dystonie bis hin zu Ataxie, Bewusstlosigkeit, zentraler Atem- und Kreislaufdepression, vermindertem Muskeltonus und Koma reichen können. Außerdem sind im Rahmen der Bewusstseinsstörungen „paradoxe“ Reaktionen (Unruhezustände, Halluzinationen) möglich.

Komatöse Zustände sind bisher nur in Dosen über 100 mg (mehr als 26 Tabletten) und/oder in Verbindung mit anderen Hypnotika/Sedativa aufgetreten. Im Rahmen der Bewusstseinsstörungen können Unruhezustände oder Halluzinationen auftreten. In der Regel löst Zopiclon - 1 A Pharma auch im Rahmen einer Intoxikation keine kardiovaskulären Störungen aus. In Einzelfällen wurden jedoch folgende Symptome beobachtet: Hypotension, Sinusbrady-/-tachykardie, kardiale Reizleitungsstörungen.

Zusätzliche Risikofaktoren, wie schwerwiegende Begleiterkrankungen (z. B. chronische Lungenerkrankungen, Herzmuskelschwäche, Krebserkrankungen) und sehr schlechter Allgemeinzustand (z. B. multimorbide geriatrische Patienten), können die beschriebenen Symptome jedoch verstärken. Dies kann in sehr seltenen Fällen zu lebensbedrohlichen Zuständen, auch mit Todesfolge, führen.

Auffällige Laborbefunde waren meist eine Hypokaliämie und eine Hyperglykämie, in seltenen Fällen kam es auch zu einer vorübergehenden und mäßigen Verlängerung der PTT oder zu einer leichten Hyperbilirubinämie. In schweren Fällen kann es zu einer Methämoglobinämie kommen.

Die Leber-, Nieren- und Schilddrüsenfunktion wurden im Anschluss an die Intoxikation bei einem Teil der Patienten untersucht. Sie lagen stets im Normalbereich.

Therapie der Intoxikationen
Bei Bewusstlosigkeit, Magenspülung (nur sinnvoll kurz nach Tabletteneinnahme) unter Schutz der Atemwege bzw. Gabe von Aktivkohle, falls Magenspülung nicht angezeigt ist.

Bei der Behandlung einer Zopiclon-Intoxikation steht die symptomatische Therapie im Vordergrund, insbesondere ist auf Erhaltung der Atem- und Kreislauffunktionen zu achten.

Aufgrund des großen Verteilungsvolumens sind forcierte Dialyse oder Hämodialyse bei reinen Zopiclon-Vergiftungen nicht von Nutzen.

Zur Aufhebung der zentraldämpfenden Wirkungen von Benzodiazepinen und ähnlich wirkenden Substanzen steht der spezifische Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil zur Verfügung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa, Benzodiazepin-verwandte Mittel, ATC-Code: N05CF01

Zopiclon ist ein Hypnotikum aus der Gruppe der Cyclopyrrolone mit sedierenden, hypnotischen und anxiolytischen Eigenschaften. Darüber hinaus wirkt Zopiclon muskelrelaxierend und antikonvulsiv.

Dabei bindet Zopiclon an einer anderen Stelle des GABA-Rezeptor-Komplexes als Benzodiazepine.

Die Wirkung setzt bei Tier und Mensch rasch ein. Als GABA-Agonist entfaltet es seine Wirkung über den GABA-omega-(BZ1- und BZ2-) Rezeptor-Komplex und Modulation des Chloridionen-Kanals. Besonders für den Menschen wurde in zahlreichen Untersuchungen die Wirkung von Zopiclon differenziert belegt.

Zopiclon - 1 A Pharma verkürzt die Einschlafzeit, verlängert die Durchschlafzeit, reduziert das nächtliche und das frühmorgendliche Erwachen und verbessert so die Effizienz des Schlafes. Im Vergleich zu Benzodiazepinen hat Zopiclon offenbar einen geringeren Einfluss auf die Schlafarchitektur, insbesondere die REM-Schlafphase scheint weniger beeinträchtigt zu werden.

Bei Einnahme von Zopiclon in therapeutischer Dosierung über bis zu 28 Tage sind bisher keine wesentlichen Rebound-Erscheinungen beobachtet worden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Gabe wird Zopiclon schnell resorbiert, maximale Plasmaspiegel werden nach 1,5 bis 2 Stunden erreicht. Sie betragen in Abhängigkeit von der Dosis (3,75/7,5/15 mg) 30, 60 bzw. 115 ng/ml. Die Resorption ist geschlechtsunspezifisch und wird dabei nicht durch Einnahmezeit oder Einnahmehäufigkeit beeinflusst.

Verteilung
Aus dem zentralen Kompartiment wird Zopiclon rasch im Organismus verteilt. Die Plasmaeiweißbindung ist relativ niedrig (sie beträgt ca. 45 %) und nicht sättigbar. Das Risiko medikamentöser Interaktionen aufgrund der Plasmaeiweißbindung dürfte deshalb sehr gering sein.

Während der Laktation gleichen sich die pharmakokinetischen Profile in Blutplasma und Muttermilch, d. h., der Säugling würde ca. 1 % der mütterlichen Tagesdosis erhalten.

Biotransformation
Nach wiederholter Einnahme erfolgt keine Kumulation, und die interindividuelle Variationsbreite scheint gering zu sein.

Bei der Metabolisierung von Zopiclon entstehen im Wesentlichen zwei Metaboliten: Das im Tiermodell pharmakologisch aktive Zopiclon-N-oxid (Plasma-HWZ: 4,4 Stunden) und das nicht aktive N-Desmethyl-Zopiclon (Plasma-HWZ: 7,3 Stunden).
Ergebnisse von In-vitro-Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Metabolisierung hauptsächlich über das Isoenzym Cytochrom P450 (CYP) 3A4 erfolgt. An der Bildung von N-Desmethyl-Zopiclon scheint CYP2C8 ebenfalls beteiligt zu sein.

Eine Kumulation 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
Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 5 Stunden. Die Abnahme des Plasmaspiegels ist dabei im Bereich der therapeutischen Dosierung dosisunabhängig.
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 der Substanz und der Metaboliten erfolgt zu ca. 80 % über die Nieren und zu ca. 16 % mit den Faeces.

<u>Pathophysiologische Variationen</u>
In zahlreichen Studien konnte bei älteren Patienten trotz leicht verzögerter hepatischer Metabolisierung und verlängerter Eliminationshalbwertszeit von Zopiclon (ca. 7 Stunden) auch bei wiederholter Gabe keine Kumulation beobachtet werden.

Auch bei Niereninsuffizienz wurde selbst nach Gabe über einen längeren Zeitraum keine Kumulation des Wirkstoffes oder seiner Metaboliten festgestellt. Zopiclon ist dialysierbar.

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist durch eine Verlangsamung der Demethylierung die Plasma-Clearance von Zopiclon deutlich verringert. Deshalb sollte bei diesen Patienten die Dosierung reduziert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Zopiclon war in *In-vitro*- und *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.

Untersuchungen an Mäusen, Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf teratogene Effekte. Die Fertilität wurde bei Kaninchen nicht, bei Ratten in 2 Studien beeinträchtigt.

In mehreren Studien wurde bei männlichen Tieren Infertilität beobachtet. In einer doppelblinden Langzeitstudie an gesunden männlichen Probanden wurden bei Dosierungen von 7,5 mg Zopiclon über einen Zeitraum von 84 Tagen in Spermatogrammen keine negativen Veränderungen beim Spermienvolumen, der Spermienkonzentration, der Motilität der Spermien und der Zellmorphologie festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Croscarmellose-Natrium
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Maisstärke
Macrogol
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterstreifen

Packungen mit 10 oder 20 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
82041 Oberhaching
Tel.: 089/6138825-0
Fax: 089/6138825-65
E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

41138.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
26. April 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
27. Januar 2004

10. STAND DER INFORMATION

September 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig