

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zopiclon - 1 A Pharma 7,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 7,5 mg Zopiclon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 30,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten. Die Filmtabletten tragen die Prägung „ZOC 7.5“ auf einer Seite und eine Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zopiclon ist zur kurzfristigen Behandlung der Schlaflosigkeit bei Erwachsenen indiziert.

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe sind nur bei schwerwiegenden Störungen indiziert, die die Leistungsfähigkeit oder das Befinden des Patienten in besonderem Maße beeinträchtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Anwendung soll auf die kürzestmögliche Dauer begrenzt werden. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht überschreiten.

In bestimmten Fällen kann eine über die Maximaldauer hinausgehende Behandlung erforderlich sein; in diesem Fall sollte die Verlängerung über die Maximaldauer hinaus 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).

Dosis

Es sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden.

Erwachsene

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

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte die Behandlung mit einer Dosis von 3,75 mg begonnen und sofern notwendig auf 7,5 mg erhöht werden.

Kinder und Jugendliche

Zopiclon darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zopiclon bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wird eine Initialdosis von 3,75 mg Zopiclon empfohlen; sofern notwendig kann die Dosis auf 7,5 mg erhöht werden.

Nierenfunktionsstörungen

Obwohl bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen keine Anreicherung von Zopiclon oder seinen Metaboliten nachgewiesen wurde, empfiehlt es sich, die Therapie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Dosis von 3,75 mg Zopiclon zu beginnen.

Chronische Ateminsuffizienz

Bei Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz wird eine Initialdosis von 3,75 mg Zopiclon empfohlen; sofern notwendig kann die Dosis auf 7,5 mg erhöht werden.

Art der Anwendung

Die Filmtablette wird abends direkt vor dem Schlafengehen eingenommen. Zopiclon sollte als Einmaldosis eingenommen werden, und in derselben Nacht sollte keine erneute Einnahme erfolgen.

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Myasthenia gravis
- schwere Ateminsuffizienz
- Schlafapnoe-Syndrom
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren
- schwere Leberinsuffizienz
- Patienten mit ungewöhnlichem Schlafverhalten nach Einnahme von Zopiclon in der Vorgeschichte, siehe Abschnitt 4.4.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die der Schlaflosigkeit zugrunde liegende Ursache sollte wo immer möglich untersucht und behandelt werden, bevor ein Schlafmittel verschrieben wird.

Psychomotorische Störungen am Tag nach der Einnahme

Zopiclon hat zentraldämpfende Effekte.

Das Risiko von psychomotorischen Störungen am Tag nach der Einnahme, einschließlich eingeschränkter Verkehrstüchtigkeit, ist 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, Drogen, Alkohol oder mit anderen Arzneimitteln, die die Blutspiegel von Zopiclon erhöhen, verabreicht 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, insbesondere innerhalb von 12 Stunden nach der Einnahme.

Abhängigkeit

Die Anwendung von Zopiclon kann zur Entwicklung von Missbrauch und/oder physischer und psychischer Abhängigkeit führen. Die Gefahr einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Behandlungsdauer. 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.

Rebound-Schlaflosigkeit

Bei Absetzen einer Therapie mit Benzodiazepinen oder ähnlich wirkenden Substanzen kann es zu einem vorübergehenden Syndrom kommen, bei dem die Symptome, die zu einer Behandlung mit Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen führen, in verstärkter Form wieder auftreten können. Als Begleiterscheinungen sind Reaktionen wie Stimmungsänderungen, Angst und Unruhe möglich.

Da das Risiko von Entzugs-/Rebound-Symptomen nach abruptem Absetzen der Therapie größer ist, wird eine ausschleichende Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.2) und einschließlich der ausschleichenden Absetzphase 4 Wochen nicht überschreiten. Eine Verlängerung über diese Zeit hinaus sollte nur nach erneuter Untersuchung des Patienten erfolgen.

Es ist angebracht, den Patienten bei Therapiebeginn über die begrenzte Behandlungsdauer aufzuklären und ihm die stufenweise Reduktion der Dosierung genau zu erklären. Darüber hinaus ist es wichtig, dass dem Patienten die Möglichkeit von Rebound-Phänomenen bewusst ist, wodurch die Angst vor solchen Symptomen – falls sie beim Absetzen des Medikamentes auftreten sollten – verringert werden kann.

Es gibt Hinweise dafür, dass bei Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen mit kurzer Wirkdauer auch während des Behandlungsintervalls Entzugssymptome auftreten können, insbesondere bei hoher Dosierung.

Toleranzentwicklung

Nach wiederholter Anwendung über mehrere Wochen kann sich die hypnotische Wirkung von Benzodiazepinen und ähnlich wirkenden Substanzen abschwächen. Während Behandlungszeiträumen von bis zu 4 Wochen wurde jedoch unter Zopiclon kein relevanter Gewöhnungseffekt beobachtet.

Anterograde Amnesie

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe können – in der Regel in den ersten Stunden nach Einnahme des Präparates – eine anterograde Amnesie auslösen. Um dieses Risiko zu minimieren, sollten Patienten sicherstellen, dass sie die Filmtablette kurz vor dem Zubettgehen einnehmen und ein ununterbrochener Nachtschlaf (7 - 8 Stunden) möglich ist (siehe Abschnitt 4.8).

Weitere psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Schlafwandeln und damit assoziierte Verhaltensweisen

Ungewöhnliches Schlafverhalten, einschließlich Schlafwandeln und anderer damit assoziierter Verhaltensweisen, wurden von Patienten berichtet, die Zopiclon eingenommen hatten und nicht vollständig wach waren. Dazu zählten u. a. Autofahren im Schlaf („Schlaffahren“), Zubereiten und Verzehren von Mahlzeiten, Telefonieren oder Geschlechtsverkehr, ohne dass sich die Betroffenen später daran erinnern konnten (Amnesie). Diese Ereignisse können nach der ersten oder jeder nachfolgenden Anwendung von Zopiclon auftreten. Brechen Sie die Behandlung sofort ab, wenn der Patient ein ungewöhnliches Schlafverhalten entwickelt, aufgrund des Risikos für den Patienten selbst und für andere Personen (siehe Abschnitt 4.3). 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.

Reaktionen wie Unruhe, Erregung, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wutanfälle, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unnormales Verhalten, Delirium und weitere unerwünschte Verhaltensänderungen sind unter Behandlung mit Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen beschrieben worden und erfordern das Absetzen des Arzneimittels. Reaktionen dieser Art treten mit größerer Wahrscheinlichkeit bei Kindern und älteren Patienten auf.

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Zopiclon 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 zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt.

Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Zopiclon 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 zeigen eine erhöhte Inzidenz von Suizidgedanken, Suizidversuch und Suizid bei Patienten mit oder ohne Depression, die mit Benzodiazepinen oder anderen Hypnotika, einschließlich Zopiclon, behandelt wurden. Ein kausaler Zusammenhang wurde jedoch nicht bewiesen.

Besondere Patientengruppen

Für die Verabreichung an ältere Patienten: siehe Abschnitt 4.2. Aufgrund der muskelrelaxierenden Wirkung von Zopiclon besteht insbesondere bei älteren Patienten bei nächtlichem Aufstehen die Gefahr von Stürzen.

Aufgrund der Gefahr einer Atemdepression wird empfohlen, die Dosierung bei Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz herabzusetzen.

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Substanzen sind nicht zur Behandlung von Patienten mit schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen angezeigt, da die Entstehung einer Enzephalopathie begünstigt werden kann.

Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe werden nicht zur Grundbehandlung psychotischer Erkrankungen empfohlen.

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe sollen nicht zur Monotherapie von Depressionen oder von Angstzuständen, die mit einer Depression einhergehen, angewandt werden (erhöhte Suizidgefahr).

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe sollten bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Lactose

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

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme mit Alkohol wird nicht empfohlen, da die sedierende Wirkung von Zopiclon verstärkt werden kann. Dies kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen.

Zur Beachtung:

Kombination mit zentraldämpfenden Arzneimitteln

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Antipsychotika (Neuroleptika), Hypnotika, Anxiolytika/Sedativa, Antidepressiva, Narkoanalgetika, bestimmten Antiepileptika, Anästhetika und sedierenden Antihistaminika kann es zu einer Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung kommen. Die Kombination mit Narkoanalgetika kann zu einer Verstärkung der euphorisierenden Wirkung und damit zu beschleunigter psychischer Abhängigkeitsentwicklung führen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Zopiclon und Muskelrelaxanzien kann die muskelrelaxierende Wirkung verstärkt werden.

Opioide

Die gleichzeitige Anwendung von Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Zopiclon 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).

Da Zopiclon über CYP3A4 metabolisiert wird, kann es bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Inhibitoren, wie Makrolid-Antibiotika, Azol-Antimykotika, HIV-Proteaseinhibitoren und Grapefruitsaft, zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Zopiclon kommen. Gegebenenfalls muss die Dosis von Zopiclon verringert werden, wenn es gemeinsam mit CYP3A4-Inhibitoren verabreicht wird.

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren, wie Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin und Johanniskraut, kann eine Erniedrigung der Plasmaspiegel und eine Abschwächung der Wirkung von Zopiclon bewirken. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung von Zopiclon erforderlich.

Die Wirkung von Erythromycin auf die Pharmakokinetik von Zopiclon wurde an 10 gesunden Probanden untersucht. Die AUC von Zopiclon ist bei gleichzeitiger Anwendung von Erythromycin um 80 % erhöht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Einnahme 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 dem Arzneimittel 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 stillenden Frauen nicht verordnet werden.

Fertilität

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

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

Sedierung, Amnesie, eingeschränkte Konzentration und gestörte Muskelfunktion können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Das Risiko von psychomotorischen Störungen, einschließlich eingeschränkter Verkehrstüchtigkeit, ist erhöht, wenn

- Zopiclon weniger als 12 Stunden vor Aktivitäten eingenommen wird, die erhöhte Aufmerksamkeit erfordern,
- eine höhere als die empfohlene Dosis eingenommen wird,
- Zopiclon zusammen mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln, Alkohol oder mit anderen Arzneimitteln, die die Blutspiegel von Zopiclon erhöhen, verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.4).

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, insbesondere innerhalb von 12 Stunden nach der Einnahme. Die Gefahr ist zusätzlich erhöht, wenn die Schlafdauer ungenügend war. Aufgrund der Nachwirkungen sollten auch am Tag nach der Einnahme von Zopiclon die obigen Warnhinweise beachtet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Benommenheit, bitterer Geschmack (Dysgeusie), Mundtrockenheit und Aufmerksamkeitsstörungen sind die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen. Ataxie oder Doppeltsehen treten vorwiegend zu Beginn der Therapie auf und verschwinden üblicherweise nach wiederholter Anwendung.

Die folgenden schweren unerwünschten Wirkungen wurden berichtet: Angioödem, anaphylaktische Reaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Amnesie und Sturzgefahr (insbesondere bei älteren Patienten). Diese Nebenwirkungen treten selten bis sehr selten auf.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Erkrankungen des Immunsystems

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

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich:	Alpträume, Agitiertheit
Selten:	Emotionale Dämpfung, Verwirrtheit, Depressionen ²⁾ , paradoxe Reaktionen ³⁾ wie Ruhelosigkeit, Reizbarkeit, Aggressionen, Wahnvorstellungen, Wutausbrüche, Halluzinationen, Psychosen, Libidostörung, physische und psychische Abhängigkeit ⁴⁾ , unnormales Verhalten und andere Verhaltensstörungen, Entzugssymptome ⁴⁾ (Angst, Zittern, Palpitationen, Kurzatmigkeit, Realitätsverlust, Persönlichkeitsstörungen, Hyperakusis, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Halluzinationen, epileptische Anfälle). Erhöhte Häufigkeit von Träumen.
Nicht bekannt:	Delirium, unnormales Verhalten (möglicherweise begleitet von einer Amnesie) und ungewöhnliches Schlafverhalten einschließlich Schlafwandeln (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:	bitterer Geschmack (Dysgeusie), Benommenheit (am folgenden Tag), vermindertes Reaktionsvermögen
Gelegentlich:	Kopfschmerzen, Schwindel
Selten:	Amnesie ¹⁾ , Ataxie, Aufmerksamkeitsstörung
Nicht bekannt:	Parästhesie, kognitive Störungen wie eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Sprechstörung

Augenerkrankungen

Selten:	Diplopie (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:	gastrointestinale Probleme, einschließlich Übelkeit und Erbrechen
Selten:	Dyspepsie

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: erhöhte Transaminasen, erhöhte alkalische Phosphatase

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: allergische Reaktionen einschließlich Juckreiz und Ausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Selten: Muskelschwäche

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Müdigkeit

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Selten: Sturzgefahr (besonders bei älteren Patienten, siehe Abschnitt 4.4)

1) **Amnesie**

Eine anterograde Amnesie kann auch bei therapeutischer Dosierung induziert werden, wobei das Risiko sich mit steigender Dosis erhöht. Sie kann mit unangemessenem Verhalten vergesellschaftet sein (siehe Abschnitt 4.4).

2) **Depression**

Während einer Behandlung mit Benzodiazepinen oder ähnlichen wirkenden Substanzen kann eine vorbestehende Depression demaskiert werden.

3) **Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen**

Reaktionen wie Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wutanfälle, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten, ungewöhnliches Schlafverhalten einschließlich Schlafwandeln (siehe Abschnitt 4.4) und weitere unerwünschte Verhaltensänderungen können unter Behandlung mit Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen auftreten und können bei Anwendung von Zopiclon in seltenen Fällen stark ausgeprägt sein. Reaktionen dieser Art treten mit größerer Wahrscheinlichkeit bei Kindern und älteren Patienten auf.

4) **Abhängigkeit**

Die Entwicklung körperlicher Abhängigkeit wurde (auch bei therapeutischer Dosierung) beobachtet: Ein Absetzen der Therapie kann zu Entzugs- oder Rebound-Phänomenen führen (siehe auch Abschnitt 4.4). Darüber hinaus kann sich auch eine psychische Abhängigkeit entwickeln. Über Arzneimittelmisbrauch ist berichtet worden. In schwerwiegenden Fällen können Persönlichkeitsstörungen, Hyperakusis, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt und Halluzinationen auftreten. Sehr selten kann es zu epileptischen Anfällen kommen.

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

Überdosierungen äußern sich im Allgemeinen – in Abhängigkeit von der aufgenommenen Menge – durch die verschiedenen Stadien einer Dämpfung des Zentralnervensystems, von Benommenheit bis hin zum Koma. In minderschweren Fällen umfassen die Symptome Benommenheit, Verwirrung und Lethargie; in schwereren Fällen können Ataxie, verminderter Muskeltonus, Hypotonie, Methämoglobinämie, Atemdepression und Koma auftreten.

Eine Überdosierung ist im Allgemeinen nur lebensbedrohlich, wenn gleichzeitig andere zentraldämpfende Stoffe, wie auch Alkohol, eingenommen werden. Andere Risikofaktoren, wie das Vorliegen von Begleiterkrankungen und ein schlechter Allgemeinzustand des Patienten, können die Schwere der Symptome beeinflussen und sehr selten zu tödlichen Ausgängen führen.

Es wird eine symptombezogene supportive Therapie unter geeigneten klinischen Bedingungen empfohlen. Die Atemfunktion und die kardiovaskuläre Funktion sollten sorgfältig überwacht werden.

Magenspülung und Aktivkohle sind nur sinnvoll, wenn sie kurz nach der Einnahme angewendet werden.

Aufgrund des hohen Verteilungsvolumens von Zopiclon ist die Hämodialyse keine geeignete Gegenmaßnahme.

Flumazenil kann als Antidot verwendet werden.

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 (einer Gruppe von Wirkstoffen, die chemisch nicht mit den Barbituraten, Benzodiazepinen oder anderen bislang bekannten Hypnotika verwandt sind). Seine pharmakologischen Eigenschaften sind: Sedierung, Anxiolyse, Antikonvulsion und Muskelrelaxation.

Diese Effekte stehen im Zusammenhang mit einer spezifischen agonistischen Aktivität an zentralen Rezeptoren des makromolekularen GABA_A-Komplexes, über die die Öffnung von Chloridionenkanälen moduliert wird. Diese Effekte von Zopiclon ähneln denen der Benzodiazepine.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Eigenschaften des Wirkstoffs

Resorption

Zopiclon wird rasch resorbiert. 1,5 bis 2 Stunden nach Verabreichung von 3,75 mg bzw. 7,5 mg Zopiclon werden maximale Plasmakonzentrationen von 30 bzw. 60 ng/ml erreicht. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Resorption bestehen nicht; auch die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung hat keinen Einfluss.

Verteilung

Zopiclon wird schnell aus dem vaskulären Kompartiment verteilt. Die Plasmaproteinbindung erreicht ca. 45 %, eine Bindungssättigung findet nicht statt. Das Verteilungsvolumen liegt zwischen 91,8 und 104,6 l/kg. Während der Stillperiode sind ähnliche kinetische Profile in Milch und Plasma nachweisbar.

Weniger als 1 % der von der Mutter eingenommenen Dosis treten in die Muttermilch über.

Biotransformation

Eine Kumulation lässt sich nach wiederholter Gabe weder für Zopiclon noch für seine Metaboliten feststellen. Die interindividuellen Unterschiede scheinen gering.

Zopiclon wird weitgehend in zwei Hauptmetabolite umgewandelt, das Zopiclon-N-Oxid (pharmakologisch aktiv im Tier) und N-Desmethyl-Zopiclon (pharmakologisch inaktiv im Tier). Ergebnisse einer In-vitro-Untersuchung weisen darauf hin, dass die Metabolisierung hauptsächlich über das Isoenzym Cytochrom P450 (CYP) 3A4 erfolgt, und dass an der Bildung von N-Desmethyl-Zopiclon auch CYP2C8 beteiligt ist. Die scheinbaren Halbwertszeiten der beiden Hauptmetaboliten betragen 4,5 Stunden bzw. 7,4 Stunden.

Elimination

Die Eliminations-Halbwertszeit beträgt für Zopiclon in der empfohlenen Dosierung ca. 5 Stunden.

Die im Vergleich zur Plasma-Clearance (232 ml/min) geringe Nieren-Clearance von Zopiclon (im Mittel: 8,4 ml/min) deutet darauf hin, dass die Ausscheidung von Zopiclon im Wesentlichen über seine Metaboliten erfolgt.

Zopiclon wird über den Urin (ca. 80 %), hauptsächlich in Form von unkonjugierten Metaboliten (N-Oxid- und N-Desmethyl-Derivate), und über die Fäzes (ca. 16 %) ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Es wurden mehrere Studien an älteren Patienten durchgeführt, bei denen ein leicht reduzierter Leberstoffwechsel und eine Verlängerung der Eliminations-Halbwertszeit von Zopiclon auf ca. 7 Stunden ermittelt wurden; eine Plasma-Kumulation nach wiederholter Gabe ließ sich jedoch nicht nachweisen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion kam es auch nach verlängerter Anwendung nicht zur Kumulation von Zopiclon oder seinen Metaboliten.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberzirrhose ist die Plasma-Clearance von Zopiclon aufgrund der verzögerten Demethylierung um etwa 40 % verlangsamt. Daher ist bei dieser Patientengruppe eine Dosisanpassung erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Weder In-vitro- noch In-vivo-Untersuchungen ließen ein mutagenes Potenzial der Substanz erkennen.

Eine erhöhte Inzidenz an Mammakarzinomen bei weiblichen Ratten bei Plasmakonzentrationen, die um ein Vielfaches höher als die maximalen Plasmakonzentrationen therapeutischer Dosen beim Menschen lagen, wurde auf einen erhöhten 17-Beta-Estradiol-Serumspiegel zurückgeführt.

Eine erhöhte Inzidenz von Schilddrüsentumoren bei Ratten wurde mit einem erhöhten TSH-Serumspiegel in Verbindung gebracht. Beim Menschen hat Zopiclon keine Auswirkungen auf Schilddrüsenhormone.

Während die Fertilität in zwei Studien an Ratten beeinträchtigt war, zeigte Zopiclon beim Kaninchen keine negative Auswirkung auf die Fertilität.

Retardierungen der fetalen Entwicklung und fetotoxische Effekte bei Ratten und Kaninchen wurden nur bei solchen Dosen beobachtet, die wesentlich über der maximalen humanen Dosierung lagen. Es gab keinen Nachweis für ein teratogenes Potenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat

Maisstärke

Croscarmellose-Natrium

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug:

Titandioxid (E 171)

Hypromellose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

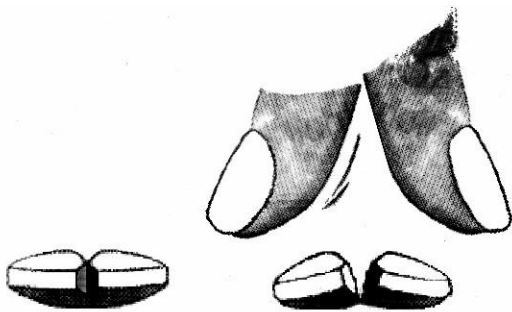
Faltschachteln mit PVC/PVDC-Aluminiumblister zu 10 und 20 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Falls nötig können die Filmtabletten halbiert werden (3,75 mg). Die leichteste Art, die Filmtabletten durchzubrechen, ist unten dargestellt:

Zeigefinger und Daumen einer Hand auf jeweils eine Seite neben die Bruchrille setzen und kräftig drücken.



7. INHABER DER ZULASSUNG

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-3030
E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

46166.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
17. November 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
04. März 2009

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig