

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

zopiclodura 7,5 mg, Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 7,5 mg Zopiclon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 30,8 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weißer ovale Filmtablette mit einer Bruchkerbe; mit der Prägung „ZZ“ ober- und unterhalb der Bruchkerbe und „7.5“ auf der anderen Seite.

Die Filmtablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

zopiclodura 7,5 mg ist indiziert zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen.

Benzodiazepine und benzodiazepinähnliche Arzneistoffe sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.

Langzeitbehandlungen werden nicht empfohlen. Es sollte immer die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Es sollte die niedrigste wirksame Dosis verabreicht werden. Zopiclon soll als Einzeldosis eingenommen werden und in derselben Nacht soll keine erneute Einnahme erfolgen.

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit Zopiclon sollte so kurz wie möglich sein. Die Behandlungsdauer liegt bei einigen Tagen bis zwei Wochen, mit einer maximalen Behandlungsdauer von vier Wochen einschließlich des ausschleichenden Absetzens der Therapie.

Im Einzelfall kann eine über die maximale Behandlungsdauer hinausgehende Therapie erforderlich sein. Sie sollte jedoch erst nach einer erneuten Bewertung des Status des Patienten erfolgen (siehe Abschnitt 4.4.).

Dosierung**Erwachsene:**

Die empfohlene Dosis für Erwachsene ist 1 Tablette (7,5 mg Zopiclon). Diese Dosierung sollte nicht überschritten werden. Die Filmtablette sollte kurz vor der Nachtruhe eingenommen werden.

Nierenfunktionsstörungen:

Obwohl eine Anreicherung von Zopiclon und/oder seinen Metaboliten in Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht beobachtet wurde, wird eine Anfangsdosis von 3,75 mg Zopiclon bei diesen Patienten empfohlen.

Leberfunktionsstörungen:

Da bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen die Elimination von Zopiclon reduziert sein könnte, wird eine niedrigere Dosis von 3,75 mg Zopiclon täglich empfohlen.

Die übliche Dosis von 7,5 mg Zopiclon kann in einigen Fällen mit Vorsicht angewendet werden, abhängig von Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Chronische Ateminsuffizienz:

Bei Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz sollte die Behandlung mit 3,75 mg Zopiclon als Tagesdosis begonnen werden. Die Dosis kann danach auf 7,5 mg gesteigert werden.

Ältere Patienten:

Es wird eine Anfangsdosis von 3,75 mg Zopiclon empfohlen, diese kann später in Abhängigkeit von der Wirksamkeit und der Reaktion des Patienten, wenn klinisch notwendig, auf 7,5 mg Zopiclon erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4.).

Kinder und Jugendliche:

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Zopiclon darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Myasthenia gravis
- Schwerer Leberfunktionsstörung
- Schlafapnoe-Syndrom
- Ateminsuffizienz

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren dürfen Zopiclon nicht einnehmen.

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.

Abhängigkeitsrisiko:

Klinische Erfahrungen legen nahe, dass das Abhängigkeitsrisiko minimal ist, wenn die Behandlungsdauer 4 Wochen nicht überschreitet, generell kann jedoch die Einnahme von Benzodiazepinen und benzodiazepinähnlichen Stoffen (auch bei therapeutischer Dosierung) zu physischer und psychischer Abhängigkeit oder Missbrauch führen. Dieses Risiko steigt mit Dosis und Dauer der Behandlung sowie bei Anwendung zusammen mit Alkohol oder anderen psychotropen Substanzen. Bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- und/oder Drogenmissbrauch in der Krankengeschichte und für Patienten mit Persönlichkeitsstörungen ist das Risiko einer Abhängigkeit erhöht. Dies sollte bei der Verschreibung von Zopiclon beachtet werden. Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, kann ein plötzliches Absetzen der Behandlung zu Entzugssymptomen führen, einschließlich: extreme Angst, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Anspannung, Verwirrung, Ruhelosigkeit und Gereiztheit. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Depersonalisation,

Derealisation, Taubheitsgefühl und Kribbeln in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegen Lärm, Licht und Berührung, Halluzinationen oder epileptische Anfälle.

Seltene Fälle des Missbrauchs dieses Medikamentes wurden berichtet.

Entzugerscheinungen:

Es ist unwahrscheinlich, dass die Beendigung der Therapie mit Zopiclon mit Entzugerscheinungen verbunden ist, wenn eine Behandlungsdauer von 4 Wochen nicht überschritten wurde. Es ist vorteilhaft für den Patienten, wenn die Behandlung ausschleichend beendet wird (siehe Abschnitt 4.8.).

Depression:

Benzodiazepine und benzodiazepinähnliche Substanzen, wie Zopiclon, werden nicht zur primären Behandlung von Psychosen empfohlen.

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 andere Hypnotika auch, ist Zopiclon nicht geeignet zur Behandlung von Depressionen und kann deren Symptome maskieren (Suizid kann bei diesen Patienten auftreten).

Zopiclon sollte unter Vorsicht Patienten mit Symptomen einer Depression verabreicht werden. Da suizidales Verhalten auftreten kann, sollte die kleinste wirksame Dosis gegeben werden, um die Möglichkeit einer beabsichtigten Überdosierung zu vermeiden. Vorbestehende Depressionen können während der Behandlung mit Zopiclon demaskiert werden. Da Schlaflosigkeit ein Symptom von Depressionen sein kann sollten Patienten mit andauernder Schlaflosigkeit erneut untersucht werden.

Jegliche der Schlaflosigkeit zugrunde liegenden Auslöser sollten vor einer symptomatischen Behandlung abgeklärt werden, um zu verhindern, dass es unter der Behandlung möglicherweise zu schweren Erscheinungen einer Depression kommt.

Toleranzentwicklung:

Nach wiederholter Einnahme von Benzodiazepinen und benzodiazepinähnlichen Stoffen über wenige Wochen kann es zu einem Verlust an Wirksamkeit kommen. Bei Zopiclon ist jedoch bei einer Behandlungsdauer von bis zu 4 Wochen bisher keine ausgeprägte Toleranz aufgetreten.

Rebound-Insomnie:

Eine vorübergehende Erscheinung, bei der die Symptome, die zur Behandlung mit einem Benzodiazepin oder benzodiazepinähnlichen Substanzen geführt haben, in verstärkter Form wieder auftreten, wenn die Behandlung beendet wird. Dies kann von anderen Reaktionen wie Stimmungsschwankungen, Angst oder Ruhelosigkeit begleitet sein. Da das Risiko für Entzugs-/Rebounderscheinungen nach längerer Behandlung oder bei plötzlichem Absetzen erhöht sein kann, wird empfohlen, die Dosis

schrittweise zu reduzieren und den Patienten entsprechend darüber zu informieren.

In einem Behandlungszyklus sollte immer die kleinste wirksame Dosis für die kürzeste mögliche Behandlungsdauer angewendet werden. Siehe Abschnitt 4.2 für Hinweise zu möglichen Dosierungsanleitungen. Ein Behandlungszyklus sollte nicht länger als 4 Wochen dauern, einschließlich des schrittweisen Absetzens der Behandlung (siehe Abschnitt 4.8).

Amnesie:

Amnesie ist selten, aber eine anterograde Amnesie kann auftreten, insbesondere bei Unterbrechungen des Schlafes oder bei Verzögerungen des Zubettgehens nach der Tabletteneinnahme. Derartige Situationen sollten daher vermieden werden und der Patient sollte sicherstellen, dass er die gesamte Nacht (ununterbrochener Schlaf von ungefähr 7–8 Stunden) durchschlafen kann.

Psychomotorische Störungen:

Wie andere Hypnotika/Sedativa hat auch Zopiclon zentraldämpfende Effekte. 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 oder mit anderen Arzneimitteln, die die Blutspiegel von Zopiclon erhöhen, verabreicht wird oder bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol (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 für mindestens 12 Stunden nach Einnahme.

Psychiatrische und paradoxe Reaktionen:

Während der Behandlung mit Benzodiazepinen und benzodiazepinähnlichen Stoffen sind Reaktionen wie Unruhe, Agitation, Gereiztheit, Aggressionen, Wahnvorstellungen, Wutausbrüche, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen aufgetreten. In diesem Fall sollte die Behandlung mit dem Arzneimittel abgebrochen werden. Diese Reaktionen treten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit bei älteren Patienten auf.

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden:

Die gleichzeitige Anwendung von zopiclodura 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 zopiclodura zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von zopiclodura 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).

Schlafwandeln und damit assoziiertes Verhalten:

Schlafwandeln und damit assoziierte Verhaltensweisen wurden von Patienten berichtet, die Zopiclon eingenommen hatten und nicht vollständig wach waren. Dazu zählten u. a. Auto fahren im Schlaf, 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 die Behandlung mit Zopiclon abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Spezielle Patientengruppen:

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

Ältere Patienten:

Hypnotika sollten bei älteren Patienten vermieden werden, bei denen die Gefahr besteht, dass sie eine Ataxie und Verwirrung entwickeln und dadurch bedingt hinfallen und sich selbst verletzen. Wenn die Behandlung trotzdem klinisch erforderlich ist, sollte sie mit einer niedrigeren Dosis begonnen werden (siehe Abschnitt 4.2). Die gleichzeitige Behandlung von Zopiclon mit CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung bei respiratorischer Insuffizienz:

Da Hypnotika die Atmung herabsetzen können, sollte Zopiclon nur unter Vorsicht Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8). Eine niedrigere Dosierung wird für Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen, wegen der Gefahr einer Atemdepression, empfohlen.

Anwendung bei Leberinsuffizienz:

Eine Dosisverringerung wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Benzodiazepine und benzodiazepinähnliche Stoffe sind nicht für die Behandlung von Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen geeignet, da sie das Auftreten einer Enzephalopathie fördern können (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung bei Niereninsuffizienz:

Eine Dosisverringerung wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Behandlungsdauer:

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.2) und, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht überschreiten. Dieser

Zeitraum darf nur nach einer erneuten Beurteilung des Zustandsbildes des Patienten überschritten werden.

Es ist vorteilhaft, den Patienten zu Beginn der Therapie über die begrenzte Dauer der Behandlung zu informieren und ihm die allmähliche Verringerung der Dosis genau zu erklären. Darüber hinaus ist es wichtig, dass dem Patienten die Möglichkeit von Rebound-Phänomenen bewusst ist, wodurch die Angst vor solchen Symptomen während der Absetzphase verringert werden kann.

Es gibt Anzeichen dafür, dass es bei kurzzeitig wirksamen Benzodiazepinen und benzodiazepinähnlichen Stoffen auch innerhalb des Dosisintervalls zu Entzugserscheinungen kommen kann, insbesondere bei hoher Dosierung.

Kinder und Jugendliche:

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

Sonstige Bestandteile:

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alkohol kann die sedierende Wirkung von Zopiclon verstärken. Diese kann bis zum nächsten Morgen fortbestehen und die Fähigkeit des Patienten zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und der Bedienung von Maschinen beeinträchtigen. Die gleichzeitige Anwendung wird daher nicht empfohlen.

Zentral-dämpfende Effekte können verstärkt werden, wenn Zopiclon in Kombination mit anderen zentral-dämpfenden Arzneimitteln angewendet wird. Der therapeutische Nutzen einer gleichzeitigen Einnahme von Psychopharmaka (Neuroleptika), Hypnotika, Anxiolytika/Sedativa, Antidepressiva, Opioid-Analgetika, Antiepileptika, Narkosemitteln und sedativ wirkenden Antihistaminika sollte daher sorgfältig abgewogen werden.

Die kombinierte Einnahme von benzodiazepinähnlichen Stoffen und opioiden Analgetika kann die euphorisierende Wirkung erhöhen, wodurch das Risiko einer Abhängigkeit verstärkt wird.

Opiode:

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimitteln wie zopiclodura 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).

Die Wirkung von Zopiclon kann durch Arzneimittel, die hepatische Enzyme, insbesondere Cytochrom P450, hemmen, verstärkt werden.

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.

Da Zopiclon durch das Isoenzym Cytochrom P450 CYP3A4 metabolisiert wird (siehe Abschnitt 5.2), ist eine Erhöhung der Plasmaspiegel von Zopiclon möglich, wenn es zusammen mit CYP3A4-Inhibitoren, wie z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Ketocanazol, Itraconazol, Fluconazol, Tacrolimus und Ritonavir gegeben wird. Die gleichzeitige Behandlung von Zopiclon zusammen mit CYP3A4-Inhibitoren bei älteren Patienten sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Für alle anderen Patientengruppen ist eine Dosisreduktion angezeigt, wenn Zopiclon zusammen mit CYP3A4 Inhibitoren angewendet wird.

Umgekehrt können die Plasmaspiegel von Zopiclon reduziert sein, wenn es zusammen mit CYP3A4-induzierenden Substanzen gegeben wird wie z. B. Rifampicin, Nefazodon, Phenobarbital, Phenytoin und Johanniskraut. Eine Dosiserhöhung von Zopiclon kann bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP3A4-Induktoren notwendig werden.

Eine *single dose* Studie zeigte, dass sich unter Komedikation von Zopiclon und Carbamazepin deren sedativen Effekte addierten.

Da Carbamazepin jedoch ein potenter CYP3A4-Induktor ist, ist zu erwarten, dass bei Langzeitbehandlung mit Carbamazepin die Zopiclon-Plasmaspiegel und damit die hypnotische Wirkung erniedrigt sein können.

Metoclopramid erhöht und Atropin vermindert die Plasmakonzentration von Zopiclon.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Zopiclon und Muskelrelaxantien kann die muskelrelaxierende Wirkung verstärkt sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Datenlage ist bisher zu unzureichend, um eine Bewertung der Sicherheit von Zopiclon während der Schwangerschaft und Stillzeit beim Menschen zu erlauben.

Schwangerschaft:

Zopiclon sollte während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich.

Bisher wurden in Tierversuchen keine schädlichen Wirkungen von Zopiclon nachgewiesen, außer bei sehr hohen maternal toxischen Dosen.

Bei Verschreibung von Zopiclon an eine Frau im gebärfähigen Alter sollte sie aufgefordert werden, bei Kinderwunsch oder vermuteter Schwangerschaft einen Arzt aufzusuchen, um die Frage des Therapieabbruchs zu besprechen.

Wird Zopiclon während der letzten drei Monate der Schwangerschaft oder wäh-

rend der Geburt verabreicht, muss beim Neugeborenen mit Hypothermie, Hypotonie, mäßiger Atemdepression, vermindertem Muskeltonus und Saugreflex („floppy infant syndrome“) gerechnet werden. Bei Kindern, deren Mütter Benzodiazepine und benzodiazepinähnliche Stoffe während der letzten Schwangerschaftsmonate über einen längeren Zeitraum eingenommen haben, können Entzugssymptome durch Entwicklung einer körperlichen Abhängigkeit auftreten.

Stillzeit:

Zopiclon geht in die Muttermilch über. Obwohl die Konzentration von Zopiclon in der Muttermilch sehr gering ist, sollte Zopiclon von Stillenden nicht eingenommen werden.

Fertilität:

Doppelblinde Langzeitstudien (7,5 mg Zopiclon für 84 Tage) bei gesunden Probanden zeigten keine Veränderungen bei Ejakulatvolumen, Spermienkonzentration, Spermienmotilität oder Morphologie. In mehreren Studien wurde Infertilität bei männlichen Tieren beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Sedierung, Amnesie, beeinträchtigte Konzentration und beeinträchtigte Muskelfunktion können die Fähigkeit, aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. Patienten sollten daher nicht Auto oder andere Fahrzeuge fahren oder Maschinen bedienen, nachdem sie Zopiclon eingenommen haben.

Patienten sollten davor gewarnt werden am Tag nach der Behandlung Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, bis sicher ist, dass ihr Reaktionsvermögen nicht beeinträchtigt ist.

Es wurde berichtet, dass Zopiclon die Verkehrstüchtigkeit stärker beeinträchtigt, wenn gleichzeitig Alkohol konsumiert wurde. Daher wird empfohlen auf das Führen von Fahrzeugen zu verzichten, wenn Zopiclon eingenommen und gleichzeitig Alkohol konsumiert wird. Dies kann außerdem die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zur Bedienung von Maschinen am darauffolgenden Morgen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ 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: Allergische Reaktionen, einschließlich Hautreaktionen

Sehr selten: Anaphylaktische Reaktionen und/oder Angioödem

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Alpträume, Agitation

Selten: Verwirrheitszustand, emotionale Dämpfung, Reizbarkeit, Aggressionen,

Halluzinationen, Psychose, Libidostörung

Nicht bekannt: Abhängigkeit, Ruhelosigkeit, Wahnvorstellungen, Ärger, gedrückte Stimmung, Schlafwandeln und andere Verhaltensstörungen (möglicherweise assoziiert mit Amnesie)

Siehe unten unter „Depression“, „Psychiatrische und paradoxe Reaktionen“, „Entzugssymptom“, „Schlafwandeln und damit assoziiertes Verhalten“ und „Abhängigkeit“.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Somnolenz (residual) am folgenden Tag, Wachsamkeit vermindert, Dysgeusie (bitterer Geschmack)

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Schwindel

Selten: anterograde Amnesie

Siehe unten unter „Amnesie“.

Sehr selten: Krampfanfälle

Nicht bekannt: Ataxie (tritt hauptsächlich zu Beginn der Behandlung auf und verschwindet im Allgemeinen nach wiederholter Anwendung), Parästhesie, kognitive Störungen wie Gedächtnisstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Sprechstörungen.

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Doppelsehen (tritt hauptsächlich zu Beginn der Behandlung auf und verschwindet im Allgemeinen nach wiederholter Anwendung).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Dyspnoe

Nicht bekannt: Atemdepression (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Mundtrockenheit

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen

Selten: Diarrhö

Nicht bekannt: Dyspepsie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Nesselsucht oder Hautausschlag, Pruritus, Schwitzen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Muskelschwäche

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Ermüdung

Nicht bekannt: Schwindel, Koordinationsmangel, Unsicherheit

Untersuchungen

Sehr selten: Leichter bis mäßiger Anstieg der Serum-Transaminasen und/oder der alkalischen Phosphatase

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Selten: Sturz (Risiko von Stürzen mit daraus folgenden Frakturen, vorwiegend bei älteren

Patienten) (siehe Abschnitt 4.4)

Es wurde über Entzugssyndrome bei Therapieabbruch berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Art der Entzugssyndrome ist variabel und kann die folgenden Aspekte einschließen: zurückkehrende Schlaflosigkeit, Muskelschmerzen, Ängstlichkeit, Zittern, Schwitzen, Agitation, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Palpitationen, Tachykardie, Delirium, Alpträume, Halluzinationen, Anspannung, Ruhelosigkeit, Panikattacken, Muskelkater/-krämpfe, gastrointestinale Störungen und Reizbarkeit. In schweren Fällen können die folgenden Symptome auftreten: Derealisation, Depersonalisation, Hyperakusis, Gefühlslosigkeit und Kribbeln in den Extremitäten, Empfindlichkeit gegenüber Licht, Lärm und körperlichen Kontakt, Halluzinationen. In sehr seltenen Fällen können Anfälle auftreten.

Amnesie:

Bei Einnahme therapeutischer Dosen kann eine anterograde Amnesie auftreten, mit erhöhtem Risiko bei höheren Dosen. Amnestische Wirkungen können mit unangemessenem Verhalten einhergehen (siehe Abschnitt 4.4).

Depression:

Eine latente Depression kann durch die Einnahme von Benzodiazepinen und benzodiazepinähnlichen Stoffen zum Ausbruch kommen.

Psychiatrische und paradoxe Reaktionen:

Bei der Einnahme von Benzodiazepinen und benzodiazepinähnlichen Stoffen können Reaktionen wie Unruhe, Agitation, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wut, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen auftreten. Sie treten häufiger bei älteren Menschen auf.

Schlafwandeln und damit assoziiertes Verhalten:

Bei Patienten die Zopiclon eingenommen haben und nicht vollständig wach waren, ist das Risiko für Schlafwandeln und damit assoziierte Verhaltensweisen mit Amnesie erhöht. 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 (siehe Abschnitt 4.4).

Abhängigkeit:

Die Einnahme (sogar therapeutischer Dosen) kann zu physischer Abhängigkeit führen; daher kann das Absetzen der Therapie Entzugssymptome auslösen oder die ursprünglichen Beschwerden können verstärkt wieder auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Eine psychische Abhängigkeit kann sich entwickeln. Von Missbrauch wurde berichtet.

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 letale Dosis ist nicht bekannt.

Symptome

Symptome einer ZNS-Dämpfung, die von Benommenheit bis zum Koma, abhängig von der eingenommenen Menge, reichen können. In leichten Fällen können die Symptome Benommenheit, Verwirrtheit und Lethargie, in schwereren Fällen auch Ataxie, Hypotonie, Methämoglobinämie, respiratorische Depression und Koma auftreten. Diese Symptome können durch Alkoholkonsum oder Einnahme eines anderen zentral dämpfenden Arzneimittels verstärkt werden und in schweren Fällen lebensbedrohlich sein. Andere Risikofaktoren, wie Begleiterkrankungen und ein geschwächter Zustand des Patienten können die diese Symptome verschlimmern und es kann sehr selten zu Todesfällen kommen.

Maßnahmen

Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch mit besonderem Augenmerk auf die Unterstützung der Atem- und Herzfunktion. Es sollte die Behandlung mit Aktivkohle in Betracht gezogen werden wenn Erwachsene mehr als 150 mg eingenommen haben, bzw. Kinder mehr als 1,5 mg/kg innerhalb einer Stunde. Als Alternative kann eine Magenspülung bei Erwachsenen sinnvoll sein, wenn die Einnahme einer potenziell lebensbedrohlichen Dosis innerhalb einer Stunde bemerkt wird. Bei schwerer ZNS-Depression ist die Verwendung von Flumazenil zu prüfen. Es hat eine kurze Halbwertszeit (ca. eine Stunde). NICHT BEI GEMISCHTER ÜBERDOSIERUNG ODER ALS „DIAGNOSTISCHEN TEST“ VERWENDEN. Eine Hämodialyse hat bei Überdosierung von Zopiclon keine therapeutische Wirkung.

Die aktuelle Vorgehensweise bei der Behandlung einer Überdosierung ist bei den Informationszentren für Vergiftungsfälle (oder einer gleichwertigen Informationsquelle) zu erfragen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa; Benzodiazepin-verwandte Mittel, ATC-Code: N05C F01

Das Hypnotikum Zopiclon gehört zur Cyclopyrrolon-Klasse der Psychopharmaka. Obwohl strukturell nicht mit den Benzodiazepinen verwandt, bindet Zopiclon mit hoher Affinität und Spezifität an den makromolekularen Rezeptorkomplex GABA_A-Benzodiazepin Chloridionen-Kanal. Zopiclon bindet an eine andere Stelle als die Benzodiazepine und induziert andere Anpassungen am Rezeptorkomplex, wodurch die Aktivität des Chloridionen-Kanals verändert wird.

Pharmakologische Eigenschaften: Anxiolyse, Sedierung, hypnotische und antikonvulsive Eigenschaften, Muskelrelaxierung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Zopiclon wird rasch resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden 1½–2 Stunden nach der Einnahme von 3,75 mg und 7,5 mg Zopiclon erreicht und betragen ca. 30 ng/ml respektive 60 ng/ml. Die Resorption ist bei Männern und Frauen gleich und wird durch die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung oder wiederholte Dosierung nicht beeinflusst.

Verteilung:

Zopiclon wird rasch aus dem Gefäßnetz verteilt. Die Plasmaproteinbindung beträgt mindestens 45 % und unterliegt keiner Sättigung. Bei Dosen zwischen 3,75 und 15 mg ist die Reduzierung des Plasmaspiegels nicht dosisabhängig.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt im therapeutischen Dosisbereich ungefähr 5 Stunden.

Durch wiederholte Dosierung tritt keine Kumulation auf. Inter-individuelle Unterschiede sind gering.

Weniger als 1 % einer von einer stillenden Frau eingenommenen Dosis wird mit der Muttermilch ausgeschieden.

Biotransformation:

Die wichtigsten Metaboliten sind das N-oxid (im Tierversuch pharmakologisch aktiv) und das N-Desmethyl-Derivat (im Tierversuch inaktiv). Ihre Halbwertszeiten liegen bei 4,5 respektive 7,4 Stunden. Bei wiederholter Dosierung (15 mg) über 14 Tage wurde keine signifikante Kumulation beobachtet. Auch bei hoher Dosierung trat im Tiermodell keine Enzyminduktion auf.

Elimination:

Die geringe renale Ausscheidung von Zopiclon (im Durchschnitt 8,4 ml/min.) im Vergleich zur Plasma-Clearance von 232 ml/min. zeigt, dass Zopiclon in erster Linie durch Metabolisierung aus dem Körper entfernt wird. Zopiclon wird mit dem Urin (ca. 80 %) in Form von unkonjugierten Metaboliten (N-Oxid und N-Desmethyl-Derivate) und mit dem Stuhl (16 %) ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen:

In verschiedenen Studien an älteren Patienten wurde, trotz einer geringen Reduktion der Leberfunktion und Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit auf ca. 7 Stunden, nach wiederholter Dosierung keine Kumulation von Zopiclon im Plasma beobachtet.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wurde nach längerer Einnahme keine Kumulation von Zopiclon oder seiner Metaboliten festgestellt. Zopiclon passierte Dialysemembranen.

Bei Patienten mit Leberzirrhose bewirkt der langsamere Demethylierungsprozess eine Verzögerung der Plasma-Clearance von Zopiclon um ca. 40 %. Aus diesem Grund ist für diese Patienten eine Dosisreduzierung angezeigt.

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.

Eine erhöhte Häufigkeit von Mammakarzinomen bei weiblichen Ratten, die einen um ein Vielfaches höheren Blutspiegel hatten als der aus einer maximalen therapeutischen Dosis beim Menschen resultierende Blutspiegel, wurde auf erhöhte 17-beta-Estradiol-Serumspiegel zurückgeführt. Ein vermehrtes Auftreten von Tumoren an der Schilddrüse von Ratten beruht wahrscheinlich auf erhöhten TSH-Serumspiegeln. Beim Menschen wurde eine Veränderung der Schilddrüsenhormone nicht beobachtet.

In zwei Studien an Ratten wurde die Fertilität beeinträchtigt.

Bei Kaninchen beeinflusste Zopiclon die Fertilität jedoch nicht.

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 Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose
Calciumhydrogenphosphat
Maisstärke
Povidon K 30
Magnesiumstearat
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/Aluminium-Blistersreifen mit 10 Filmtabletten erhältlich in Packungen mit 10 und 20 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht zutreffend.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatrix Healthcare GmbH

Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

46887.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 13. Januar 2000

Datum der letzten Verlängerung:

21. September 2010

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt