

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Somnosan® 7,5 mg

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette Somnosan® enthält 7,5 mg Zopiclon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Somnosan® sind weiße, runde Filmtabletten mit einer beidseitigen Bruchkerbe.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen.

Hinweis:

Somnosan® 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.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren dürfen nicht mit Zopiclon behandelt werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Somnosan für diese Altersgruppe nicht festgestellt wurde.

Ältere Patienten

Bei älteren oder geschwächten Patienten sollte die Behandlung mit einer ½ Filmtablette Somnosan® (entsprechend 3,75 mg Zopiclon) als Tagesdosis begonnen werden.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion sollte die Behandlung mit ½ Tablette Somnosan® (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 ½ Tablette Somnosan® (entsprechend 3,75 mg Zopiclon) als Tagesdosis zu beginnen.

Chronische Ateminsuffizienz

Bei Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz sollte die Behandlung mit ½ Tablette Somnosan® 7,5 mg (entsprechend 3,75 mg Zopiclon) als Tagesdosis begonnen werden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Filmtabletten werden abends direkt vor dem Schlafengehen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit (Wasser) eingenommen.

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen.

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.

4.3 Gegenanzeigen

Somnosan® 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**Toleranzentwicklung**

Nach wiederholter Einnahme von von Hypnotika/Sedativa wie Zopiclon 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 Hypnotika/Sedativa wie Zopiclon kann zur Entwicklung von psychischer und physischer Abhängigkeit oder Missbrauch führen. Das Risiko einer Abhängigkeit oder von Missbrauch steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung sowie bei Anwendung zusammen mit Alkohol und anderen psychotropen Substanzen. Auch bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese ist dieses Risiko erhöht.

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung von Entzugssymptomen begleitet. Diese können sich in Kopfschmerzen, Palpitation, Muskelschmerzen, außergewöhnlicher Angst, Zittern, Schwitzen, Spannungszuständen, innerer Unruhe, Agitiertheit, Alpträume, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Realitätsverlust, Persönlichkeitsstörungen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Tachykardie, Delirium und Halluzinationen. In sehr seltenen Fällen können epileptische Anfälle auftreten.

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 Entzugsscheinungen kommen kann, insbesondere bei hoher Dosierung.

Rebound-Schlaflosigkeit

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

Bei Einhaltung der Empfehlungen zur Dosierung und Anwendungsdauer von Somnosan® ist das Risiko des Auftretens von Entzugs- oder Rebound-Erscheinungen 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 Tablette 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 (7–8 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, Alpträumen, 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 („Schlaf-fahren“), 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 Somnosan® ernsthaft erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5 und unter Abschnitt 4.8 „Psychiatrische Erkrankungen“).

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 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. 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.

Spezifische Patientengruppen

Zopiclon wird zur primären Behandlung von Psychosen nicht empfohlen.

Hypnotika/Sedativa sollten nicht zur Behandlung von Depressionen oder Angstzuständen, die von Depressionen begleitet sind, angewandt werden. Eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Hypnotika/Sedativa maskiert werden. Unter Umständen kann die depressive Symptomatik verstärkt werden, wenn keine geeignete Behandlung der Grunderkrankung mit Antidepressiva erfolgt (Suizidgefahr).

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 Somnosan® 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 ist in dieser Altersgruppe nicht erwiesen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Somnosan® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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.

Bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxanzien wird die relaxierende Wirkung verstärkt.

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 Somnosan® 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 Somnosan® verstärken. Gegebenfalls 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 Somnosan® abschwächen. Gegebenfalls muss die Dosis von Zopiclon erhöht werden, wenn es gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren verabreicht wird.

Während der Behandlung mit Somnosan® sollte kein Alkohol getrunken werden, da hierdurch die Wirkung von Zopiclon in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt wird. Auch die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, wer-

den durch diese Kombination zusätzlich beeinträchtigt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Einschätzung der Sicherheit von Zopiclon während der Schwangerschaft und Stillzeit liegen unzureichende Daten vor. Deshalb wird die Einnahme von Zopiclon während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Frauen, die während der Therapie mit Zopiclon schwanger werden möchten oder vermuten, schwanger zu sein, sollten aufgefordert werden, ihren Arzt davon in Kenntnis zu setzen, damit er über Weiterführung bzw. Umstellung der Behandlung entscheiden kann.

Eine Anwendung in den drei letzten Monaten der Schwangerschaft, vor oder während der Geburt kann beim Neugeborenen zu erniedrigter Körpertemperatur, Blutdruckabfall, Atemdepression, herabgesetzter Muskelspannung und Trinkschwäche (sog. „floppy-infant-syndrom“) führen. Bei längerer Einnahme von Zopiclon im späteren Stadium der Schwangerschaft kann beim Neugeborenen eine physische Abhängigkeit entstehen und damit verbunden das Risiko postnataler Entzugserscheinungen.

Obwohl die Konzentration von Zopiclon in die Muttermilch sehr niedrig ist, sollte Somnosan® in der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Wegen seiner pharmakologischen Eigenschaften (Sedierung) und seiner Wirkung auf das zentrale Nervensystem, mit dem Risiko von Amnesie, verminderter Konzentrationsfähigkeit und beeinträchtigter Muskelfunktion, kann sich Somnosan® nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen auswirken.

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 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 die 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

Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	anaphylaktische Reaktionen, Angioödem
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Alpträume, Agitiertheit
Selten	Unruhe, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wut, Halluzinationen, Psychosen, unnormales Verhalten, möglicherweise begleitet von einer Amnesie, andere Verhaltensstörungen und Schlafwandeln (siehe unter Abschnitt 4.4 „Schlafwandeln und damit assoziierte Verhaltensweisen“) Libidostörung
Häufigkeit 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
Häufigkeit nicht bekannt	Ataxie, Parästhesien, Kognitive Störungen wie eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Aufmerksamkeitsstörung, Sprechstörung, vermindertes Reaktionsvermögen
Augenerkrankungen	
Häufigkeit nicht bekannt	Sehstörungen (Doppeltsehen)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Selten	Dyspnoe
Häufigkeit nicht bekannt	Atemdepression (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	
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	
Häufigkeit nicht bekannt	Muskelschwäche
Allgemeine Erkrankungen	
Gelegentlich	Müdigkeit
Häufigkeit nicht bekannt:	Bewegungsunsicherheit
Verletzung	
Selten	Hinfallen (vorwiegend bei älteren Patienten)

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.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben von 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.

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.

Siehe oben stehende Tabelle

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 und Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen ist eine Überdosierung mit Zopiclon im Allgemeinen nicht lebensbedrohlich (Cave: Kombination mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln oder Alkohol!).

Intoxikationen mit Somnosan® 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 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 14 Tabletten) und/oder in Verbindung mit anderen Hypnotika/Sedativa aufgetreten. Im Rahmen der Bewusstseinsstörungen können Unruhezustände oder Halluzinationen auftreten. In der Regel löst Somnosan® 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 Somno-

san®-Intoxikation steht die symptomatische Therapie im Vordergrund, insbesondere ist auf Erhaltung der Atem- und Kreislauf Funktionen zu achten.

Aufgrund des großen Verteilungsvolumens dürften forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Zopiclon-Vergiftungen nur von geringem Nutzen sein.

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- ω (BZ1 und BZ2-)Rezeptor-Komplex und Modulation des Chloridionenkanals. Besonders für den Menschen wurde in zahlreichen Untersuchungen die Wirkung von Zopiclon differenziert belegt.

Somnosan® 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 Somnosan® 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 1,5–2 Stunden erreicht. Sie betragen in Abhängigkeit von der Dosis (3,75/7,5 mg) 30 bzw. 60 ng/ml. Die Resorption ist geschlechtsunspezifisch und wird nicht durch Einnahmezeit oder Einnahmehäufigkeit beeinflusst.

Verteilung

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

Während der Laktation gleichen sich die pharmakokinetischen Profile in Blutplasma

Konzentration (ng/ml)

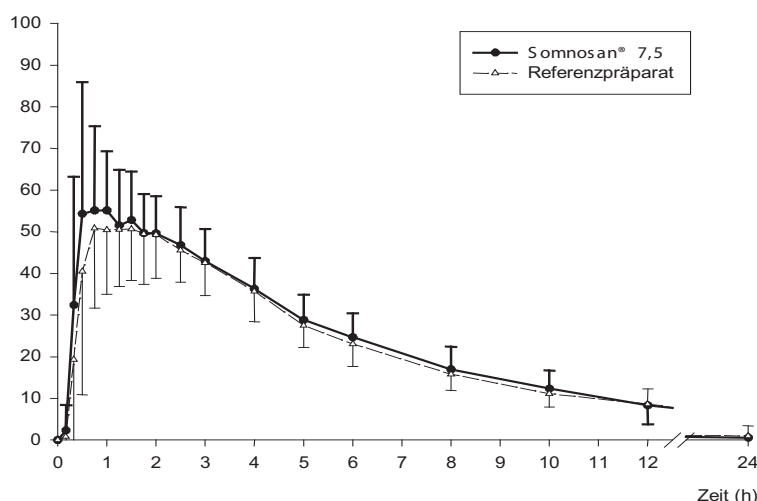


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Zopiclon nach Einmalgabe von 1 Filmtablette Somnosan® bzw. Referenzpräparat.

und Muttermilch, d. h. der Säugling erhielt ca. 1 % der mütterlichen Tagesdosis.

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 Metabolite 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 Metabolite erfolgt zu ca. 80 % über die Nieren und zu ca. 16 % mit den Faeces.

Pathophysiologische Variationen

In zahlreichen Studien konnte bei älteren Patienten trotz leicht verzögerter hepatischer Metabolisierung und verlängerter Eliminations-HWZ 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 dialysabel.

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.

Bioverfügbarkeit

Nachfolgend wird eine vergleichende Bioverfügbarkeitsstudie mit Somnosan® aus dem Jahre 1996 dokumentiert.

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Zopiclon nach Einmalgabe von 1 Filmtablette Somnosan® bzw. Referenzpräparat:

	Somnosan® 7,5 mg (MW \pm SD)	Referenz- präparat (MW \pm SD)
C_{\max} [ng/ml]	69,14 \pm 22,75	62,30 \pm 18,42
t_{\max} [h]	1,08 \pm 0,70	1,18 \pm 0,68
$AUC_{0-\infty}$ [h \times ng/ml]	386,50 \pm 93,25	363,59 \pm 85,32

C_{\max} maximale Plasmakonzentration

t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung

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

Lactose-Monohydrat, Calciumhydrogenphosphat, Maisstärke, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hypromellose, Titandioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Umkarton und nicht oberhalb 25 °C aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10er-Blisterstreifen, bestehend aus einer 20 µm Aluminiumfolie und einer 250 µm PVC-Folie, in einem Umkarton aus bedrucktem Pappkarton.

Originalpackungen mit 10 Filmtabletten
Originalpackungen mit 20 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Hormosan Pharma GmbH
Wilhelmshöher Straße 106
60389 Frankfurt/M
Tel.: 069 47 87 3-0
Fax: 069 47 87 3-16
info@hormosan.de
www.hormosan.de

8. Zulassungsnummer

41136.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung
15. März 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

09. Juni 2005

10. Stand der Information

Dezember 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt