

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zopiclon AbZ 7,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 7,5 mg Zopiclon.

Sonstiger Bestandteil: Lactose
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Runde, bikonvexe, weiße Filmtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe (Snaptab). Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Arzneistoffe sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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 Zopiclon für diese Altersgruppe nicht festgestellt wurde.

Ältere Patienten

Bei älteren oder geschwächten Patienten sollte die Behandlung mit 3,75 mg Zopiclon als Tagesdosis begonnen werden.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion sollte die Behandlung mit 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 3,75 mg Zopiclon als Tagesdosis zu beginnen.

Chronische Ateminsuffizienz

Bei Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz sollte die Behandlung mit 3,75 mg als Tagesdosis begonnen werden.

Art der Anwendung

Die Filmtablette wird 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

- 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,
- bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren,
- in der Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 Hypnotika/Sedativa wie Zopiclon kann zur Entwicklung von physischer und psychischer Abhängigkeit oder Missbrauch führen. Das Risiko einer Abhängigkeit oder von Missbrauch steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung sowie bei Anwendung zusammen mit Alkohol oder 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, Palpitationen, Muskelschmerzen, außergewöhnlicher Angst, Zittern, Schwitzen, Spannungszuständen, innerer Unruhe, Agitiertheit, Alpträumen, 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 Entzugerscheinungen 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-Phänomenen) kommen, wobei die Symptome, die zu einer Behandlung mit Zopiclon

führen, 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 ist das Risiko des Auftretens von Entzugs- oder Rebounderscheinungen gering (siehe auch Abschnitt 4.8).

Dauer der Behandlung

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 (siehe Abschnitt 4.2).

Amnesie

Hypnotika/Sedativa können anterograde Amnesien verursachen. Das bedeutet, dass (meist einige Stunden) nach Medikationseinnahme 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 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, 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. Autofahren 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 ein Absetzen von Zopiclon ernsthaft erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5 und unter Abschnitt 4.8 „Psychiatrische Erkrankungen“).

Zopiclon AbZ 7,5 mg Filmtabletten

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.

Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten nicht mit Zopiclon behandelt werden, da bei ihnen die Gefahr einer Enzephalopathie besteht.

Bei eingeschränkter Leber- und deutlich eingeschränkter Nierenfunktion ist – wie allgemein üblich – Vorsicht geboten und gegebenenfalls die Dosierung zu verringern.

Eine niedrigere Dosis wird auch für Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz aufgrund des Risikos einer Atemdepression empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren dürfen nicht mit **Zopiclon AbZ** behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Zopiclon AbZ** 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 CYP 3A4 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 CYP-3A4-Inhibitoren (z. B. Cimetidin, Erythromycin, Clarithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir), zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Zopiclon kommen. Dies kann die Wirkung von Zopiclon verstärken. Gegebenenfalls muss die Dosis von Zopiclon verringert werden, wenn es gemeinsam mit CYP-3A4-Inhibitoren verabreicht wird.

Umgekehrt kann die gleichzeitige Anwendung von CYP-3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Johanniskraut) eine Erniedrigung der Plasmaspiegel von Zopiclon bewirken. Dies kann die Wirkung von Zopiclon abschwächen. Gegebenenfalls muss die Dosis von Zopiclon erhöht werden, wenn es gemeinsam mit CYP-3A4-Induktoren verabreicht wird.

Während der Behandlung mit Zopiclon 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

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.

Schwangerschaft

Eine Anwendung in den drei letzten Monaten der Schwangerschaft, vor oder während der Geburt kann beim Neugeborenen zu erniedrigter Körpertemperatur, Blutdruckabfall und Atemdepression, herabgesetzter Muskelspannung und Trinkschwäche (sogenanntes „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.

Stillzeit

Obwohl die Konzentration von Zopiclon in der Muttermilch sehr niedrig ist, sollte Zopiclon 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 Zopiclon nachteilig

auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen auswirken. Dies gilt in besonderem Maße nach unzureichender Schlafdauer bzw. im Zusammenwirken mit Alkohol (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

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: 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; 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: vermindertes Reaktionsvermögen, Ataxie.

Augenerkrankungen

Häufigkeit

nicht bekannt: Sehstörungen (Doppeltsehen).

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Häufig: Mundtrockenheit.

Gelegentlich: Übelkeit.

Selten: Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: leicht bis moderat erhöhte Transaminase- und/oder alkalische Phosphatase-Serumwerte.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Hautreaktionen wie Ausschlag, Juckreiz.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Muskelschwäche.

Allgemeine Erkrankungen

Gelegentlich: Müdigkeit.

Häufigkeit nicht bekannt: Bewegungsunsicherheit.

Verletzung

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 und/oder in Verbindung mit anderen Hypnotika/Sedativa aufgetreten. Im Rahmen der Bewusstseinsstörungen können Unruhezustände oder Halluzinationen auftreten. In der Regel löst Zopiclon auch im Rahmen einer Intoxikation keine kardiovaskulären Störungen aus. In Einzelfällen wurden jedoch folgende Symptome beobachtet: Hypotonie, 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 verstär-

ken. 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- Ω -(BZ₁ und BZ₂)-Rezeptor-Komplex und Modulation des Chlorid-Ionen-Kanals. Besonders für den Menschen wurde in zahlreichen Untersuchungen die Wirkung von Zopiclon differenziert belegt.

Zopiclon 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 mg) 30 bzw. 60 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 CYP 2C8 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.

Pathophysiologische Variationen

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

Zopiclon AbZ 7,5 mg Filmtabletten

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

Lactose-Monohydrat, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Maisstärke, Vorverkleisterte Stärke, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hypromellose, Titandioxid.

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, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10er-Blisterstreifen, bestehend aus PVC-PVDC-Aluminium-Blister, in einer Falt-schachtel aus bedrucktem Pappkarton.

Packung mit 10 Filmtabletten
Packung mit 20 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

49495.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. Februar 2001

Datum der Verlängerung der Zulassung:
20. November 2008

10. STAND DER INFORMATION

November 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma AbZ-Pharma GmbH zur Bioverfügbarkeit von Zopiclon AbZ 7,5 mg Filmtabletten

Für **Zopiclon AbZ 7,5 mg Filmtabletten** wurde im Jahr 1996 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Zopiclon nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Zopiclon AbZ 7,5 mg Filmtabletten** (Testpräparat) bzw. Referenzpräparat:

	Testpräparat (MW ± SD)	Referenz- präparat (MW ± SD)
C_{max} [µg/ml]	69,14 ± 22,75	62,30 ± 18,42
t_{max} [h]	1,08 ± 0,70	1,18 ± 0,68
$AUC_{0-\infty}$ [h × ng/ml]	386,50 ± 93,25	363,59 ± 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

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz-entscheid

Mittlere relative Bioverfügbarkeit des Testpräparates im Vergleich zum Referenzpräparat: 106,3 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten).

Bioäquivalenz bewiesen (substituierbar gegen Referenzpräparat)

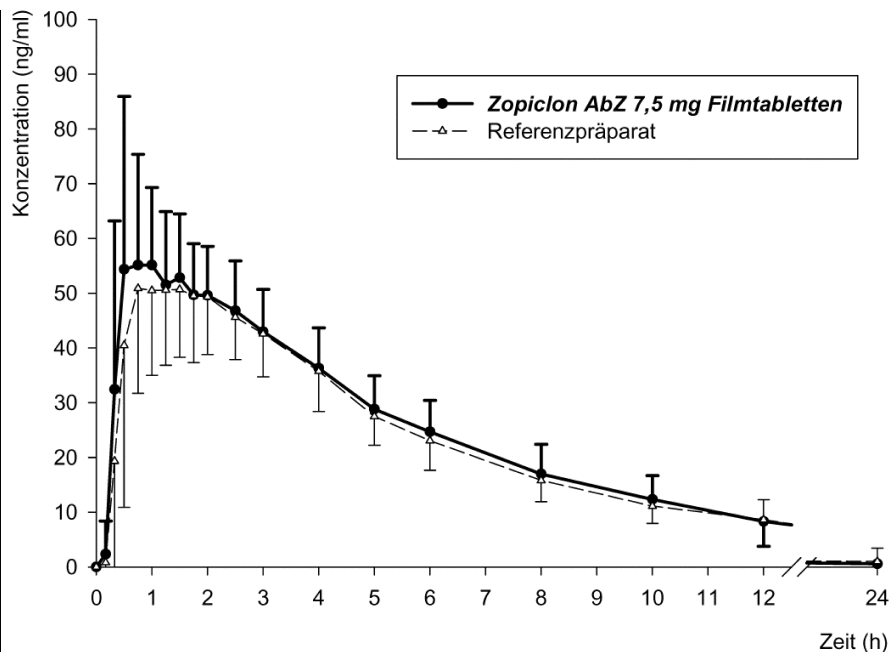


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Zopiclon nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Zopiclon AbZ 7,5 mg Filmtabletten** (Testpräparat) bzw. Referenzpräparat.