ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zopiclon Grindeks 3,75 mg Filmtabletten
Zopiclon Grindeks 5 mg Filmtabletten
Zopiclon Grindeks 7,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 3,75 mg, 5 mg bzw. 7,5 mg Zopiclon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede 5 mg Filmtablette enthält 0,0017 mg Cochenillerot A (E124).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette
Zopiclon Grindeks 3,75 mg sind weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit glatter Oberfläche; der Durchmesser der Filmtablette beträgt ungefähr 5 mm.
Zopiclon Grindeks 5 mg sind blaue, runde, bikonvexe Filmtabletten mit glatter Oberfläche; der Durchmesser der Filmtablette beträgt ungefähr 6 mm.
Zopiclon Grindeks 7,5 mg sind weiße, runde Filmtabletten, konvex auf einer Seite und vertieft und mit Bruchkerbe auf der anderen Seite, mit glatter Oberfläche; der Durchmesser der Filmtablette beträgt ungefähr 7 mm. Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zopiclon ist angezeigt zur Kurzzeitbehandlung von Schlaflosigkeit bei Erwachsenen.

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Substanzen sind nur indiziert, wenn die Störung schwerwiegend oder beeinträchtigend ist oder für den Betroffenen eine extreme Belastung darstellt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Erwachsene
Die Dauer der Behandlung ist so kurz wie möglich zu halten. Es ist die niedrigste wirksame Dosis zu verwenden.

Die übliche Anfangsdosis beträgt 5 mg als Einzeldosis beim Schafengehen. In derselben Nacht darf keine erneute Einnahme erfolgen. Bei Patienten, die auf diese Dosis nicht ansprechen, kann die Dosis auf 7,5 mg erhöht werden.

Die Dosis darf 7,5 mg pro Tag nicht überschreiten.

Dauer der Anwendung
Die Behandlungsdauer muss so kurz wie möglich (einige Tage bis 2 Wochen) und nicht länger als 4 Wochen sein, einschließlich des Ausschleichens. In einigen Fällen kann es notwendig sein, die Behandlung über die maximale Behandlungsdauer hinaus zu verlängern; dies darf jedoch nicht ohne

erneute Bewertung des Zustands des Patienten geschehen, da das Abhängigkeits- und Missbrauchsrisiko mit der Dosis und Dauer der Behandlung steigt (siehe auch Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten
Die übliche Anfangsdosis für ältere Patienten beträgt 3,75 mg. Die Dosis kann später auf 5 mg und bei Bedarf bis auf 7,5 mg erhöht werden.

Nierenfunktionsstörungen
Obwohl bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Kumulation von Zopiclon oder seiner Metaboliten festgestellt wurde, ist es ratsam, die Behandlung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen mit 3,75 mg zu beginnen.

Leberfunktionsstörungen oder chronische respiratorische Insuffizienz
Die Behandlung ist mit einer Dosis von 3,75 mg zu beginnen. Die Dosis kann später auf 5 mg und bei Bedarf bis auf 7,5 mg erhöht werden.

Kinder und Jugendliche
Zopiclon Grindeks wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zopiclon in dieser Altersgruppe sind nicht erwiesen.

Art der Anwendung
- Zum Einnehmen.
- Die Dosis ist abends vor dem Schlafengehen einzunehmen.
- Die Filmtabletten sind in aufrechter Position einzunehmen, da die Resorption im Liegen verzögert sein kann.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Leberfunktionsstörungen
- Schlafapnoe-Syndrom
- Myasthenia gravis
- Schwere respiratorische Insuffizienz
- Früher aufgetretene komplexe schlafbezogene Verhaltensweisen nach der Anwendung von Zopiclon (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn einer Behandlung mit Zopiclon sind zugrundeliegende Ursachen der Schlaflosigkeit sorgfältig abzuklären.

Zopiclon Grindeks darf außerdem bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmissbrauch nur mit Vorsicht angewendet werden. Gleichzeitiger Alkoholkonsum ist zu vermeiden.

Abhängigkeit
Die Anwendung von Sedativa/Hypnotika, wie Zopiclon, kann zur Entwicklung von körperlicher oder psychischer Abhängigkeit oder Missbrauch dieser Substanzen führen.

Das Risiko einer Abhängigkeit oder von Missbrauch steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung. Das Abhängigkeits- oder Missbrauchsrisiko ist außerdem höher bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Alkohol- oder Drogen-/Arzneimittelmissbrauch, und wenn Zopiclon zusammen mit Alkohol oder anderen psychotropen Substanzen angewendet wird.

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, kann ein plötzlicher Abbruch der Behandlung zu Absetzsymptomen führen, wie z. B. Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, starke Angst, Spannungszustände, Agitiertheit, Verwirrtheit und Reizbarkeit. In schweren Fällen können folgende Symptome auftreten: Depersonalisation, Realitätsverlust, Hyperakusis, Taubheit und Kribbeln in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegen Licht, Geräusche und körperlichen Kontakt; Halluzinationen und epileptische Anfälle.

Die Absetzsymptome können sich innerhalb von Tagen nach Beendigung der Behandlung zeigen. Bei kurz wirksamen Benzodiazepinen, insbesondere unter hohen Dosen, können sogar innerhalb des Dosierungsintervalls zwischen den Dosen Symptome auftreten.

Rebound-Schlaflosigkeit
Ein vorübergehendes Syndrom, bei dem die Symptome, die zu einer Behandlung mit Sedativa/Hypnotika führten, bei Beendigung der Behandlung in verstärkter Form wieder auftreten. Das Risiko des Auftretens dieser Symptome ist höher bei abruptem Absetzen, insbesondere nach längerer Behandlung mit Schlafmitteln. Es wird daher empfohlen, den Patienten darüber zu informieren und ihn anzuweisen, die Dosis schrittweise zu reduzieren (siehe auch Abschnitt 4.8). Schlafmittel sind temporär oder intermittierend anzuwenden, um das Risiko von Absetzproblemen zu reduzieren.

Dauer der Anwendung
Die Behandlungsdauer ist so kurz wie möglich zu halten (siehe Abschnitt 4.2), jedenfalls nicht länger als 4 Wochen, einschließlich der Ausschleichphase. Dieser Zeitraum darf nur nach erneuter Bewertung des Zustands des Patienten überschritten werden. Es kann hilfreich sein, den Patienten zu Beginn der Behandlung darüber zu informieren, dass die Behandlung von kurzer Dauer ist, und genau zu erklären, wie die Dosis schrittweise zu reduzieren ist.
Es ist auch wichtig, auf die Möglichkeit eines Rebound-Effekts hinzuweisen, damit der Patient nicht allzu sehr über diese Symptome beim Absetzen der Behandlung beunruhigt ist.

Psychomotorische Störungen
Wie andere Sedativa/Hypnotika hat Zopiclon zentral dämpfende Effekte. Veränderungen der psychomotorischen Funktionen treten üblicherweise innerhalb von Stunden nach der Einnahme auf. Das Risiko psychomotorischer Störungen, einschließlich der Fahrtüchtigkeit, steigt in folgenden Situationen:
- Einnahme des Arzneimittels weniger als 12 Stunden vor Ausführung einer Tätigkeit, die Aufmerksamkeit erfordert (siehe Abschnitt 4.7),
- Überschreiten der empfohlenen Dosis,
- Gleichzeitige Anwendung mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln, Alkohol, illegalen Substanzen oder anderen Arzneimitteln, die die Blutspiegel von Zopiclon erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Patienten sind davor zu warnen, nach Einnahme von Zopiclon gefährliche Tätigkeiten auszuführen, die ihre volle Aufmerksamkeit oder Bewegungskoordination erfordern (z. B. Bedienen von Maschinen oder Autofahren), insbesondere in den ersten 12 Stunden nach der Einnahme.

Anterograde Amnesie
Anterograde Amnesien können auftreten, insbesondere wenn der Schlaf unterbrochen wird oder wenn das Schlafengehen sich nach der Einnahme von Zopiclon Grindeks verzögert. Anterograde Amnesien können innerhalb von Stunden nach der Anwendung auftreten.
Um das Risiko anterograder Amnesien zu reduzieren, ist der Patient anzuweisen:
- die Filmtablette unmittelbar vor dem Schlafengehen, oder wenn er bereits auf dem Bett sitzt, einzunehmen,
- für möglichst günstige Voraussetzungen für einen vollständigen Nachtschlaf (7–8 Stunden) zu sorgen.

Toleranz
Die schlaffördernde Wirkung von kurz wirksamen Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen kann sich nach wiederholter Anwendung über einige Wochen abschwächen. Bei Zopiclon

jedoch entwickelte sich während einer Behandlungsphase bis zu 4 Wochen keine ausgeprägte Toleranz.

Schlafwandeln und damit verbundene Verhaltensweisen
Schlafwandeln und andere damit assoziierte komplexe Schlafverhaltensweisen, wie „Schlaffahren", Kochen und Essen, Geschlechtsverkehr oder Telefonieren im Schlaf, mit Amnesie bezüglich des Ereignisses, wurden bei Patienten berichtet, die die erste oder eine folgende Dosis Zopiclon eingenommen hatten und nicht wach genug geworden waren. Die Patienten können sich normalerweise nicht an diese Ereignisse erinnern.
Während komplexer Schlafverhaltensweisen können Patienten schwer verletzt werden oder andere verletzen. Diese Verletzungen können tödlich sein.
Alkoholkonsum und die Einnahme anderer zentral dämpfender Mittel zusammen mit Zopiclon oder Überschreiten der maximalen empfohlenen Dosis kann das Risiko dieser Verhaltensweisen erhöhen.
Bei Patienten, die dieses Verhalten berichten, ist ein Absetzen der Behandlung dringend zu erwägen (siehe Abschnitt 4.5).

Weitere psychiatrische und paradoxe Reaktionen
Bei der Anwendung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen kann es zu Reaktionen wie Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wut, Albträumen, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten und anderen Verhaltensstörungen kommen. In diesem Fall muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Diese Reaktionen treten häufiger bei älteren Patienten auf.

Suizid / Depression / Episoden einer Major Depression
Einige epidemiologische Studien zeigten eine erhöhte Inzidenz von Suizidgedanken, Suizidversuch und Suizid bei Patienten mit oder ohne Depression, die mit Benzodiazepinen und anderen Hypnotika, einschließlich Zopiclon, behandelt wurden. Ein kausaler Zusammenhang wurde jedoch nicht nachgewiesen.

Wie andere Hypnotika stellt Zopiclon keine Behandlung für Depression dar und kann sogar ihre Symptome maskieren (bei solchen Patienten kann es zu Suizid kommen).

Bei Personen mit Episoden einer Major Depression:
Es wird empfohlen, Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel nicht als Monotherapie zu verschreiben, da dies dazu führen kann, dass sich die zugrundeliegende Depression entwickelt und anhält, was zu einem erhöhten Suizidrisiko führt.
Aufgrund des Suizidrisikos bei diesen Patienten ist ihnen die geringstmögliche Dosis Zopiclon zu verschreiben, um eine eventuelle vorsätzliche Überdosierung zu verhindern.

Risiken durch gleichzeitige Anwendung mit Opioiden
Die gleichzeitige Anwendung von Zopiclon Grindeks und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Wirkstoffen wie Zopiclon Grindeks zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn entschieden wird, Zopiclon Grindeks zusammen mit Opioiden zu verordnen, ist die niedrigste wirksame Dosis zu verwenden und die Behandlungsdauer ist möglichst kurz zu halten (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlungen in Abschnitt 4.2).

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu beobachten. Diesbezüglich wird dringend empfohlen, Patienten und (falls zutreffend) deren Betreuungspersonen darüber zu informieren, dass sie auf diese Symptome achten müssen (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen
Leberfunktionsstörungen

Eine reduzierte Dosierung wird empfohlen, siehe Abschnitt 4.2. Benzodiazepine sind für die Behandlung von Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht indiziert, da sie eine Enzephalopathie auslösen können (siehe Abschnitt 4.3).

Respiratorische Insuffizienz
Bei Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz wird auf Grund des Risikos einer Atemdepression eine niedrigere Dosis empfohlen.

Nierenfunktionsstörungen
Eine reduzierte Dosierung wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten
Älteren Patienten sollte eine reduzierte Dosis verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund der muskelentspannenden Wirkung von Zopiclon besteht ein Sturzrisiko, insbesondere bei älteren Personen, wenn sie nachts aufstehen.

Kinder und Jugendliche
Zopiclon Grindeks wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zopiclon in dieser Altersgruppe sind nicht erwiesen.

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu natriumfrei.
Die 5-mg-Filmtablette enthält Cochenillerot A (E124), das allergische Reaktionen verursachen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Einnahme mit Alkohol wird nicht empfohlen:
Alkohol
Die Einnahme zusammen mit Alkohol wird nicht empfohlen. Die sedierende Wirkung von Zopiclon Grindeks kann verstärkt werden, wenn das Arzneimittel mit Alkohol kombiniert wird. Dies beeinträchtigt die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Vorsicht bei folgenden Wechselwirkungen:
Zentral dämpfende Arzneimittel
Die Kombination mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln, wie Neuroleptika, Hypnotika, Anxiolytika/Sedativa, Antidepressiva, narkotischen Analgetika, Antiepileptika, Anästhetika und sedierenden Antihistaminika ist mit Vorsicht abzuwägen, da die dämpfende Wirkung von Zopiclon auf das Zentralnervensystem in Kombination mit diesen Substanzen verstärkt werden kann.
Bei narkotischen Analgetika kann es auch zu einer Verstärkung der Euphorie kommen, was zu einer erhöhten psychischen Abhängigkeit führen kann.

Opioide
Die gleichzeitige Anwendung von Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Zopiclon Grindeks zusammen mit Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung muss begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

CYP3A4-Inhibitoren / CYP43A4-Induktoren
Da Zopiclon über CYP3A4 metabolisiert wird, können die Plasmaspiegel von Zopiclon steigen, wenn es zusammen mit CYP3A4-Inhibitoren, wie Makrolidantibiotika, Azolen, HIV-Protease-Inhibitoren und Grapefruitsaft, angewendet wird. Gegebenenfalls muss die Dosis von Zopiclon verringert werden, wenn es gemeinsam mit CYP3A4-Inhibitoren verabreicht wird.
Umgekehrt kann die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren, wie Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin und Johanniskrautpräparaten, eine Senkung der Plasmaspiegel von Zopiclon bewirken. Gegebenenfalls muss die Dosis von Zopiclon erhöht werden.

Erythromycin
Die Wirkung von Erythromycin auf die Pharmakokinetik von Zopiclon wurde bei gesunden Probanden untersucht. Die AUC von Zopiclon ist in Gegenwart von Erythromycin um 80 % erhöht, vermutlich weil Erythromycin den Metabolismus von Stoffen, die über CYP3A4 metabolisiert werden, hemmt. Infolgedessen kann der hypnotische Effekt von Zopiclon verstärkt werden.

Itraconazol
Bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol (das den CYP3A4-katalysierten Metabolismus hemmt) wird die Bioverfügbarkeit von Zopiclon um etwa 70 % erhöht.

Rifampicin
Rifampicin induziert den Metabolismus von Zopiclon stark, vermutlich über CYP3A4. Seine Plasmakonzentration sinkt um etwa 80 % und seine Wirkungen bei psychomotorischen Tests waren signifikant reduziert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die Anwendung von Zopiclon während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf Reproduktionstoxizität.

Zopiclon passiert die Plazentaschranke.

Umfangreiche Daten zu schwangeren Frauen (mehr als 1 000 Schwangerschaftsausgänge), die in Kohortenstudien erhoben wurden, ergaben keine Hinweise auf das Auftreten von Fehlbildungen bei Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen während des ersten Trimenons der Schwangerschaft. Allerdings wurde in bestimmten Fall-Kontroll-Studien über eine erhöhte Inzidenz von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten berichtet, die mit der Anwendung von Benzodiazepinen während der Schwangerschaft in Zusammenhang standen.

Fälle von verminderter fetaler Bewegung und fetaler Herzfrequenzvariabilität wurden nach Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen während des 2. und/oder 3. Trimenons der Schwangerschaft beschrieben.

Eine Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen, einschließlich Zopiclon, in der Spätphase der Schwangerschaft oder während der Wehen wurde aufgrund der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels beim Neugeborenen mit Effekten wie Hypothermie, reduziertem Muskeltonus, Trinkschwäche („Floppy-Infant-Syndrom“) und Atemdepression in Verbindung gebracht. Es wurde über Fälle von schwerer Atemdepression bei Neugeborenen berichtet.

Zudem können Neugeborene, deren Mütter während späterer Schwangerschaftsstadien längerfristig Hypnotika/Sedativa angewendet haben, eine physische Abhängigkeit entwickelt haben und nach der Geburt ein Risiko für das Auftreten von Absetzerscheinungen haben.

Eine entsprechende Überwachung des Neugeborenen nach der Geburt wird empfohlen.

Wenn Zopiclon Grindeks einer Frau im gebärfähigen Alter verschrieben wird, ist ihr zu empfehlen, mit einem Arzt das Absetzen des Arzneimittels zu erörtern, falls sie schwanger werden möchte oder eine Schwangerschaft vermutet.

Stillzeit
Zopiclon geht in die Muttermilch über. Obwohl die Konzentration von Zopiclon in der Muttermilch gering ist, ist die Anwendung bei stillenden Frauen zu vermeiden.

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

Zopiclon hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Während der Behandlung mit Zopiclon kann die Reaktionsfähigkeit reduziert sein. Dies ist zu berücksichtigen, wenn Aufmerksamkeit erforderlich ist, z. B. beim Autofahren oder bei Präzisionsarbeiten, insbesondere in den ersten 12 Stunden nach der Einnahme von Zopiclon. Um diese Risiken zu minimieren, wird eine ununterbrochene Ruhezeit von mindestens 12 Stunden zwischen der Einnahme von Zopiclon und dem Steuern von Fahrzeugen, Bedienen von Maschinen und Höhenarbeiten empfohlen.

Darüber hinaus ist das Risiko bei gleichzeitigem Alkoholkonsum und bei Einnahme zusammen mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln erhöht. Das Risiko ist noch höher, wenn die Schlafdauer nicht ausreichend war. Die Patienten sind davor zu warnen, Alkohol oder andere psychoaktive Substanzen während der Anwendung von Zopiclon einzunehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Bei etwa 10 % der behandelten Patienten treten irgendeine Art von Nebenwirkungen auf. Die häufigste Nebenwirkung ist ein bitterer Geschmack, häufig vorübergehend, der bei etwa 4 % der Patienten in klinischen Studien auftrat, gefolgt von Schläfrigkeit, die dosisabhängig ist.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen
Bei den Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen in der nachstehenden Tabelle 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) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Diese Wirkungen hängen von der eingenommenen Dosis und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten ab.

Systemorgan-klasse	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Immunsystems				Angioödem, anaphylaktische Reaktionen	
Psychiatrische Erkrankungen		Agitiertheit, Albträume	Verwirrtheitszustände, Störungen der Libido, Reizbarkeit, Aggression, Halluzinationen, Depression*		Unruhe, Wahnvorstellungen, Wut, unnormales Verhalten (möglicherweise begleitet von Amnesie) und komplexes Schlafverhalten einschließlich Schlafwandeln (siehe Abschnitt 4.4), Psychose, körperliche und psychische Abhängigkeit, Absetzsyndrom**
Erkrankungen des Nervensystems	Geschmacksstörungen (bitterer/metallischer	verminderte Aufmerksamkeit, Kopfschmerzen, Schwindel	anterograde Amnesie		Ataxie, Parästhesien, kognitive Störungen wie eingeschränktes Erinnerungsvermöge

Systemorgan-klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
	Geschmack), Schläfrigkeit				n, Aufmerksamkeitsstörung, Sprechstörung
Augenerkrankungen					Diplopie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe		Atemdepression
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Übelkeit, Unwohlsein, Bauchschmerzen			Dyspepsie, Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen				Anstieg der Serum-Transaminasen und/oder der alkalischen Phosphatase im Blut (leicht bis moderat)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Allergische Hautreaktionen (einschließlich Ausschlag, Juckreiz, Urtikaria)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					Muskelschwäche
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schwierigkeiten morgens beim Aufstehen, Müdigkeit (Asthenie)			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Sturz (vor allem bei älteren Patienten, siehe Abschnitt 4.4)		

* Eine vorbestehende Depression kann sich während der Anwendung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen manifestieren.
** Die Anwendung von Zopiclon kann selbst bei therapeutischen Dosen zu körperlicher Abhängigkeit führen, und der Abbruch der Behandlung kann Absetzsymptome oder Rebound-Phänomene verursachen (siehe Abschnitt 4.4). Eine psychische Abhängigkeit kann ebenfalls auftreten. Auch Missbrauch wurde beobachtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Es wurde über ein Absetzsyndrom nach dem Ende der Behandlung mit Zopiclon berichtet (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Die Absetzsymptome variieren; mögliche Symptome sind Schlafstörungen, Angst, Tremor, Schwitzen, Agitiertheit, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Palpitationen, Tachykardie, Delirium, Albträume, Halluzinationen und Reizbarkeit. In sehr seltenen Fällen sind auch Krampfanfälle aufgetreten.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Toxizität
Große individuelle Unterschiede. 5 mg verursachten bei 1½ Jahre alten Kindern eine leichte Intoxikation. Ungefähr 30 mg verursachten eine mittelgradige Intoxikation bei 6-jährigen Kindern. 22,5–50 mg bei Erwachsenen und 40 mg bei älteren Menschen verursachten eine leichte Intoxikation. Mehr als 50 bis mehr als 100 mg verursachten bei Erwachsenen eine leichte bis mittelgradige Intoxikation. 100 mg verursachten bei Erwachsenen eine tiefe Bewusstlosigkeit. 187 mg und Alkohol verursachten bei Erwachsenen eine schwere Intoxikation.

Symptome
Eine Überdosierung zeigt sich üblicherweise durch unterschiedliche Grade der zentralen Dämpfung (bei älteren Patienten manchmal sehr langanhaltend), die von Schläfrigkeit bis Koma reichen. Mögliche Symptome in leichten Fällen sind Müdigkeit, Benommenheit, Somnolenz, Verwirrtheit, Lethargie, Bewusstlosigkeit, der manchmal Agitiertheit und Halluzinationen vorausgehen oder folgen. In schwereren Fällen sind die Symptome Ataxie, Muskelschwäche (Muskelhypotonie), Hypotonie, Methämoglobinämie, Atemdepression (vor allem in Kombination mit Alkohol oder ZNS-dämpfenden Wirkstoffen) und Koma.
Weitere Risikofaktoren, wie vorliegende Begleiterkrankungen oder schlechter Allgemeinzustand des Patienten, können zur Schwere der Symptome beitragen und in sehr seltenen Fällen zum Tod führen.

Behandlung
Eine symptomatische und unterstützende Behandlung in einem entsprechenden klinischen Umfeld wird empfohlen; auf die Erhaltung der Atem- und Herz-Kreislauffunktionen ist zu achten. Eine Magenspülung oder Gabe von Aktivkohle ist nur kurz nach der Tabletteneinnahme sinnvoll. Flumazenil kann als Antidot hilfreich sein, um die ZNS- und Atemdepression aufzuheben; es ist vor allem bei schwerer Vergiftung indiziert, um eine Intubation und Beatmung zu vermeiden. Es ist zu beachten, dass die Wirkungsdauer von Flumazenil kürzer ist als diejenige von Zopiclon. Aufgrund des großen Verteilungsvolumens von Zopiclon ist eine Hämodialyse zur Behandlung einer Überdosierung nicht von Nutzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Zopiclon ist ein Benzodiazepin-ähnliches Hypnotikum aus der Gruppe der Cyclopyrrolone. Seine pharmakologischen Wirkungen sind; Schlafförderung, Sedierung, Anxiolyse, Antikonvulsivum, Muskelentspannung. Zopiclon hat eine hohe Affinität zu der Bindungsstelle innerhalb des makromolekularen $GABA_A$-Rezeptor-Komplexes, wo es spezifische Konformationsänderungen induziert und die normale Übertragung des Neurotransmitters GABA im ZNS verstärkt. Die Wirkung von Zopiclon setzt rasch ein (innerhalb von ca. 30 Minuten); es verkürzt die Einschlafzeit, verlängert die Durchschlafzeit und reduziert die Anzahl der nächtlichen Aufwachereignisse. Die Dauer des REM-Schlafs und Tiefschlafs (Stadium III und IV) bleibt unter der empfohlenen Dosis erhalten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Zopiclon beträgt ca. 80 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach 1,5–2 Stunden erreicht; sie betragen nach einer Dosis von 3,75 mg und 7,5 mg ungefähr 30 ng bzw. 60 ng/ml. Die Resorption ist bei Frauen und Männern gleich und wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die Resorption kann verzögert sein, wenn Zopiclon im Liegen geschluckt wird.

Verteilung
Aus dem vaskulären Kompartiment wird Zopiclon rasch verteilt. Das Verteilungsvolumen beträgt 1,3 l/kg und die Plasmaproteinbindung liegt bei etwa 45 % und ist nicht sättigbar. Es ist zu erwarten, dass weniger als 1 % der von der Mutter eingenommenen Dosis über die Muttermilch in den gestillten Säugling gelangt.

Biotransformation
Nach wiederholter Einnahme erfolgt keine Kumulation und die interindividuelle Variationsbreite scheint gering zu sein. Zopiclon wird weitgehend in der Leber durch Decarboxylierung metabolisiert. Ungefähr 11 % wird zu Zopiclon-N-oxid umgewandelt, das weniger wirksam als der Ausgangsstoff und nicht von klinischer Bedeutung ist, und etwa 15 % wird zu dem inaktiven N-Desmethyl-Zopiclon verstoffwechselt. Die apparente Halbwertszeit beträgt etwa 4,5 bzw. 7,4 Stunden.

Elimination
Die geringe renale Clearance von Zopiclon (durchschnittlich 8,4 ml/min) im Vergleich zur Plasma-Clearance (232 ml/min) zeigt, dass Zopiclon hauptsächlich in metabolisierter Form eliminiert wird.

Die Halbwertszeit beträgt 5 Stunden und steigt bei älteren Personen auf 7 Stunden. In verschiedenen Studien konnte bei älteren Patienten bei wiederholter Gabe keine Kumulation von Zopiclon im Plasma beobachtet werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose ist die Plasma-Clearance aufgrund des verlangsamten Methylierungsprozesses um etwa 40 % reduziert; daher ist die Dosis bei diesen Patienten anzupassen. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wurde nach längerer Anwendung keine Kumulation von Zopiclon, das auch die Dialysemembran passiert, oder seiner Metaboliten festgestellt.

Ungefähr 80 % des gesamten Zopiclons werden im Urin ausgeschieden, hauptsächlich in Form von unkonjugierten Metaboliten (N-Oxid- und N-dimethyl-Derivate). Etwa 16 % werden mit den Faeces ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine präklinischen, für den verschreibenden Arzt relevanten Daten vor, bis auf die bereits in den anderen Abschnitten dieser Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels genannten Daten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Maisstärke
Hypromellose (Typ 2910) (E 464)
Calciumhydrogenphosphat (E 341)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Magnesiumstearat (E 572)

Filmüberzug
5 mg Filmtabletten:
Macrogol-Poly(vinylalkohol)-Pfropfcopolymer (E 1209)
Talkum (E 553b)
Titandioxid (E 171)

Glycerol-Monocaprylocaprat (E 471)
Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Indigocarmin (E 132)
Cochenillerot A (E 124)
Chinolingelb (E 104)

3,75 mg und 7,5 mg Filmtabletten:
Macrogol-Poly(vinylalkohol)-Pfropfcopolymer (E 1209)
Talkum (E 553b)
Titandioxid (E 171)
Glycerol-Monocaprylocaprat (E 471)
Poly(vinylalkohol) (E 1203)

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10, 20, 30 oder 100 Filmtabletten in PVC/PVDC//Aluminium-Blisterpackungen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53
1057 RigaLettland
Tel.: +371 67083205
E-Mail: grindeks@grindeks.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zopiclon Grindeks 3,75 mg Filmtabletten: Z.Nr.:
Zopiclon Grindeks 5 mg Filmtabletten: Z.Nr.:
Zopiclon Grindeks 7,5 mg Filmtabletten: Z.Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

08.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.