

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

ZONOTTE 7,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 7,5 mg zopiklona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: sadrži 33,5 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Filmom obložena tableta plave boje, ovalnog oblika, dimenzija oko 10 x 5 mm, s utisnutim „7,5“ i urezom s jedne strane.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Zonotte je indicirana za kratkotrajno liječenje nesanice u odraslih.

Zopiklon je je indiciran samo za liječenje teškog poremećaja koji ograničava aktivnost bolesnika ili ga izlaže značajnom stresu.

4.2. Doziranje i način primjene

Koristite najnižu djelotvornu dozu. Dozu treba uzeti odjednom i ne smije se ponovno uzimati tijekom iste noći.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza za odrasle je 7,5 mg kroz usta prije spavanja. Ova doza od 7,5 mg ne smije se prekoračiti.

Trajanje liječenja treba biti što kraće. Općenito, trajanje liječenja može varirati od nekoliko dana do dva tjedna, a maksimalno do četiri tjedna s uključenim razdobljem postupnog smanjenja doze.

U nekim slučajevima se trajanje liječenja može produljiti ako je potrebno. U tom slučaju maksimalno trajanje liječenja se ne smije produljivati bez ponovne procjene bolesnikovog stanja jer se rizik od zlorabe i ovisnosti povećava s trajanjem liječenja (vidjeti dio 4.4.). Lijek treba uzimati navečer, neposredno prije odlaska na spavanje.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Preporučuje se početna doza od 3,75 mg zopiklona, povećavajući, ako je potrebno, na 7,5 mg.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Preporučuje se početna doza od 3,75 mg, iako nije zabilježeno nakupljanje zopiklona ili njegovih metabolita kod zatajenja bubrega.

Bolesnici s kroničnom respiratornom insuficijencijom

Liječenje u bolesnika s kroničnim respiratornim zatajenjem treba započeti dozom od 3,75 mg zopiklona, po potrebi povećavajući je na 7,5 mg.

Pedijatrijska populacija

Zonotte se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer djelotvornost i sigurnost primjene zopiklona nije utvrđena u ovoj populaciji (vidjeti dio 4.4.).

Stariji bolesnici

Liječenje starijih bolesnika treba započeti dozom od 3,75 mg zopiklona, povećavajući, ako je potrebno, na 7,5 mg.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Zopiklon je kontraindiciran u bolesnika:

- s poznatom preosjetljivošću na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- s miastenijom gravis;
- s respiratornom insuficijencijom;
- sa sindromom teške apneje u snu;
- s teškim oštećenjem jetre;
- koji su prethodno iskusili kompleksna ponašanja tijekom spavanja nakon uzimanja zopiklona.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Uzroke nesanice treba odrediti kad god je to moguće te ih liječiti prije propisivanja hipnotika.

Depresija disanja

Hipnotici mogu potisnuti funkciju disanja te stoga treba biti oprezan prilikom propisivanja zopiklona u bolesnika s ugroženom funkcijom disanja (vidjeti dio 4.8.).

Oštećenje psihomotorne funkcije

Kao i drugi sedativi/hipnotici i zopiklon ima depresivne učinke na središnji živčani sustav (SZS).

Rizik od oštećenja psihomotorne funkcije uključujući smanjenje sposobnosti upravljanja vozilom povećavaju se:

- ako se zopiklon uzima unutar 12 sati prije obavljanja aktivnosti koje zahtijevaju mentalnu budnost,
- ako se uzima doza veća od preporučene doze ili
- ako se zopiklon uzima istodobno s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava, alkoholom ili drugim lijekovima koji povećavaju razinu zopiklona u krvi (vidjeti dio 4.5.).

Bolesnicima treba savjetovati izbjegavanje opasnih aktivnosti koje zahtijevaju potpunu mentalnu budnost ili motoričku koordinaciju, poput rada sa strojevima i upravljanja motornim vozilom, nakon primjene zopiklona, a posebno tijekom 12 sati nakon primjene.

Rizici uslijed istodobne uporabe opioida

Istodobna primjena zopiklona i opioida može uzrokovati sedaciju, respiratornu depresiju, komu i smrt. Zbog tih rizika istodobna primjena sedativnih lijekova, poput benzodiazepina i sličnih lijekova poput zopiklona, s opioidima, bi se trebala propisati samo bolesnicima kojima druge mogućnosti liječenja nisu prikladne.

Ako se bolesnicima propisuje zopiklon s opioidima, treba propisati najmanju učinkovitu dozu i trajanje liječenja treba biti što kraće (vidjeti opće preporuke o doziranju u dijelu 4.2).

Bolesnike također treba pomno nadzirati zbog pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. Stoga se preporučuje obavijestiti bolesnike i njihovu okolinu o nadziranju mogućih znakova i ovih simptoma (vidjeti dio 4.5).

Tolerancija

Produljena primjena hipnotika/sedativa tijekom nekoliko tjedana može rezultirati smanjenjem učinkovitosti lijeka (tolerancijom). Međutim, nije utvrđena značajnija tolerancija na zopiklon pri liječenju u trajanju do 4 tjedna.

Ovisnost

Primjena zopiklona može dovesti do razvoja zlouporabe i/ili fizičke i psihičke ovisnosti.

Rizik od ovisnosti i zlouporabe raste s povećanjem doze i trajanja liječenja. Slučajevi ovisnosti češće su zabilježeni u bolesnika liječenih zopiklonom dulje od 4 tjedna. Rizik ovisnosti veći je u bolesnika s anamnezom psihijatrijskih poremećaja i/ili zlouporabe alkohola, droga ili lijekova. Posebnu pažnju prilikom propisivanja zopiklona treba obratiti na bolesnike s trenutnom ili ranijom zlouporabom alkohola, droga ili lijekova ili s ovisnošću.

Kada se razvije fizička ovisnost, nagli prestanak uzimanja lijeka uzrokuje simptome ustezanja kao što su glavobolja, bolovi u mišićima, jaka anksioznost, napetost, nemir, smetenost i razdražljivost. U težim slučajevima, može se pojaviti promijenjena percepcija stvarnosti, depersonalizacija, hiperakuzija, utrnulost i trnci u udovima, preosjetljivost na svjetlost, buku i fizički kontakt, halucinacije ili epileptički napadaji.

Povratna („rebound”) nesanica

Nakon prestanka liječenja zabilježen je prolazni sindrom, karakteriziran ponovnom pojavom simptoma - čak i naglašenijih - koji su doveli do uvođenja liječenja. Ovo stanje mogu pratiti druge reakcije kao što su promjena raspoloženja, tjeskoba ili poremećaj spavanja i nemir.

S obzirom na to da je rizik od ove pojave veći nakon naglog prekida liječenja zopiklonom, a posebno nakon dugotrajnog liječenja, preporučuje se postupno smanjivanje doze do konačnog prestanka uzimanja i savjetovanje bolesnika.

Trajanje liječenja

Liječenje bi trebalo biti što kraće (vidjeti dio 4.2.). Liječenje ne smije trajati dulje od 4 tjedna, uključujući vrijeme potrebno za postupno smanjenje doze.

Liječenje se nikada ne smije produljiti bez ponovne procjene bolesnikova stanja.

Na početku liječenja, bolesnika treba obavijestiti da je liječenje ograničenog trajanja i precizno objasniti kako će doza biti postupno smanjivana. Također je važno da pacijent bude svjestan mogućnosti pojave povratne nesanice, što će smanjiti njegovu anksioznost zbog simptoma koji se mogu pojaviti kada se lijek prestane primjenjivati.

Amnezija

Može se javiti anterogradna amnezija, posebno kada je spavanje isprekidano ili kada se nakon uzimanja tablete odgađa odlazak na spavanje.

To se češće događa nekoliko sati nakon primjene lijeka, stoga da bi se smanjio rizik povezan s anterogradnom amnezijom, bolesnici trebaju:

- osigurati neprekinuti san tijekom 7-8 sati (puni noćni san) (vidjeti dio 4.8.Nuspojave)
- uzeti tabletu neposredno prije spavanja.

Druge psihijatrijske i paradoksalne reakcije

Psihijatrijske i paradoksalne reakcije, kao što su nemir, uznemirenost, razdražljivost, agresija, delirij, napadaji bijesa, noćne more, halucinacije, psihoze, neprimjereno ponašanje i drugi štetni učinci na ponašanje, poznati su uslijed primjene sedativnog/hipnotičkog lijeka kao što je zopiklon (vidjeti dio 4.8.)..

Liječenje zopiklonom treba prekinuti ako se pojavi bilo koji od gore navedenih simptoma.

Te se reakcije češće javljaju u starijih bolesnika.

Somnambulizam i povezano ponašanje

Prijavljeni su somnambulizam i druga složena ponašanja u bolesnika koji su uzimali zopiklon, a nisu bili u potpunosti budni, kao što su „vožnja u snu“, kuhanje, jedenje, telefoniranje ili spolni odnos tijekom spavanja s amnezijom za te događaje. Ti se događaji mogu pojaviti nakon prve ili bilo koje naknadne primjene zopiklona. Ako bolesnik ima složena ponašanja u spavanju, liječenje zopiklonom treba odmah prekinuti zbog rizika za bolesnika i druge (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena alkohola i drugih depresora SŽS uz zopiklon, kao i primjena zopiklona u dozama višim od preporučene, može povećati učestalost ovih ponašanja.

Suicidalne ideacije/pokušaj suicida/suicid i depresija

Neka epidemiološka ispitivanja sugeriraju povećanu učestalost suicidalnih ideacija, pokušaja suicida i suicida u bolesnika s ili bez depresije koji su liječeni benzodiazepinima i drugim hipnoticima, uključujući zopiklon. Međutim, uzročno posljedična veza nije potvrđena.

Kao i kod drugih sedativnih/hipnotičkih lijekova, Zonotte treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sa simptomima depresije. Može postojati sklonost suicidu, stoga bi se tim bolesnicima trebala dati najniža doza zopiklona kako bi se smanjio rizik od namjernog predoziranja od strane bolesnika. Tijekom primjene zopiklona može se razotkriti već postojeća depresija. Budući da nesanica može biti simptom depresije, bolesnika treba ponovno procijeniti ako nesanica potraje.

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici trebali bi primati nižu dozu. Također se preporučuje uporaba nižih doza u bolesnika s kroničnim respiratornim zatajenjem zbog povezanog rizika od respiratorne depresije. Zopiklon nije indiciran u bolesnika s teškim zatajenjem jetre zbog povezanog rizika od encefalopatije.

Zopiklon se ne preporučuje kao primarno liječenje psihotičnih poremećaja.

Zopiklon se ne smije koristiti sam za liječenje anksioznosti povezane s depresijom (rizik od samoubojstva).

Zopiklon se mora koristiti izuzetno oprezno u bolesnika s anamnezom zlouporabe droga ili alkohola.

Pedijatrijska populacija

Zopiklon se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 jer djelotvornost i sigurnost bolesnika u ovoj populaciji nije utvrđena.

Zonotte sadrži laktozu hidrat i natrij

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena se ne preporučuje:

Alkohol

Istodobna konzumacija s alkoholom se ne preporučuje. Sedirajući učinak zopiklona se može pojačati kada se lijek primjenjuje u kombinaciji s alkoholom, što utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Istodobna primjena koja zahtijeva oprez:

Istodobna primjena s depresorima SŽS-a

Pojačani depresivni učinak na središnji živčani sustav može nastupiti uz istodobnu primjenu antipsihotika (neuroleptika), hipnotika, anksiolitika/sedativa, antidepressiva, opioidnih analgetika, antiepileptika, anestetika i sedativnih antihistaminika.

Istodobna primjena opioidnih analgetika također može povećati osjećaj euforije što može povećati psihičku ovisnost.

Inhibitori i induktori CYP450

Učinak eritromicina na farmakokinetiku zopiklona ispitivan je u 10 zdravih ispitanika. AUC zopiklona bila je povećana za 80% kada se istodobno primjenjivao eritromicin, što ukazuje na to da eritromicin može inhibirati metabolizam lijekova koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4. Kao rezultat toga, može se pojačati hipnotički učinak zopiklona.

Budući da se zopiklon metabolizira putem izoenzima citokroma P450 (CYP) 3A4 (vidjeti dio 5.2.), plazmatske koncentracije zopiklona mogu se povećati ako se istodobno primjenjuje s inhibitorima CYP3A4 kao što su eritromicin, klaritromicin, ketokonazol, itrakonazol i ritonavir.

Kada se zopiklon istodobno primjenjuje s inhibitorima CYP3A4, dozu zopiklona će možda biti potrebno smanjiti. Nasuprot tome, razine zopiklona u plazmi mogu se smanjiti kada se primjenjuje istodobno s induktorima CYP3A4, poput rifampicina, karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina i gospine trave. Možda će biti potrebno povećati dozu zopiklona kada se daje istodobno s induktorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.4).

Opioidi

Istodobna primjena sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini i slični lijekovi (zopiklon) s opioidima povećavaju rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog dodatnih depresivnih učinaka na SŽS. Doziranje i trajanje istodobne primjene nužno je ograničiti (vidjeti dio 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena zopiklona tijekom trudnoće se ne preporučuje.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na reproduktivnu toksičnost.

Zopiklon prolazi kroz placentu.

Opsežni podaci prikupljenih iz kohortnih ispitivanja u trudnica (više od 1000 trudnoća) ukazuju da nema dokaza da bi izloženost benzodiazepinima ili benzodiazepinima sličnim lijekovima tijekom prvog tromjesečja trudnoće uzrokovala pojavu malformacija. Međutim, neka ispitivanja iz kliničke prakse („*case control studies*“) prijavila su povećanu incidenciju rascjepa usne pri primjeni benzodiazepina tijekom trudnoće.

Opisani su slučajevi smanjene pokretljivosti fetusa i promjenjivog srčanog ritma kada su se benzodiazepini ili njihovi analozi primjenjivali tijekom drugog i/ili trećeg tromjesečja trudnoće. Primjena benzodiazepina

ili njihovih analoga poput zopiklona u kasnoj trudnoći ili tijekom porođaja povezana je s učincima na novorođenče, poput hipotermije, hipotonije, poteškoće s hranjenjem („sindrom hipotoničnog novorođenčeta“) i depresije disanja zbog farmakoloških učinaka lijeka. Zabilježeni su slučajevi teške depresije disanja u novorođenčadi.

Ako majka redovito koristi sedative/hipnotike u kasnoj fazi trudnoće, novorođenče može razviti fizičku ovisnost i simptome ustezanja u postnatalnom razdoblju. Preporučuje se odgovarajuće praćenje novorođenčeta tijekom postnatalnog razdoblja.

Ako je zopiklon propisan ženi reproduktivne dobi, treba joj savjetovati da obavijesti liječnika u slučaju da planira trudnoću ili sumnja da je trudna radi prestanka uzimanja lijeka.

Dojenje

Iako je koncentracija zopiklona u majčinom mlijeku vrlo niska, zopiklon se ne smije primjenjivati u dojlja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zopiklon izaziva san. Može izmijeniti sposobnost reagiranja, otežati koncentraciju i uzrokovati amneziju, posebno na početku liječenja ili nakon povećanja doze. Također, pospanost može potrajati i ujutro nakon primjene lijeka. Nije preporučljivo upravljati vozilima ili rukovati strojevima čija uporaba zahtijeva posebnu pažnju ili koncentraciju, sve dok se ne provjeri da to ne utječe na sposobnost izvođenja ovih aktivnosti.

Zbog svojih farmakoloških svojstava i djelovanja na središnji živčani sustav, zopiklon može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Rizik od oštećenja psihomotorne funkcije uključujući smanjenu sposobnost upravljanja vozilima se povećava ako se:

- zopiklon uzima unutar 12 sati prije obavljanja aktivnosti koje zahtijevaju mentalnu budnost
- uzme doza veća od preporučene
- zopiklon uzima istodobno s drugim depresorima SŽS-a, alkoholom ili drugim lijekovima koji povećavaju razinu zopiklona u krvi (vidjeti dio 4.5.).

Bolesnike treba savjetovati da ne obavljaju aktivnosti koje zahtijevaju potpunu mentalnu budnost ili motoričku koordinaciju, poput rada sa strojevima ili upravljanja motornim vozilima, posebno unutar 12 sati nakon primjene zopiklona.

Ovaj se rizik povećava istodobnim uzimanjem alkohola (vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi). Uz to, nedovoljni periodi spavanja mogu pojačano smanjiti budnost.

4.8. Nuspojave

Primijenjena je sljedeća učestalosti nuspojava:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $<1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $<1/100$)

rijetko ($\geq 1/10000$ i $<1/1000$)

vrlo rijetko ($<1/10000$)

nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava				angioedem, anafilaktička reakcija	

Psihijatrijski poremećaji		noćne more, agitacija	zbunjenost, poremećaj libida, razdražljivost, agresivnost, halucinacije		nemir, delirij, napadaji bijesa, poremećaji ponašanja (može biti povezano s gubitkom pamćenja), mjesečarenje i ovisno složena ponašanja u spavanju uključujući hodanje u snu (vidjeti dio 4.4), ovisnost, simptomi ustezanja (vidjeti dio 4.8). Kod primjene zopiklona ili sličnih lijekova rijetko se mogu pojaviti psihijatrijske i paradoksalne reakcije, koje mogu biti teške i češće se javljaju u starijih bolesnika.
Poremećaji živčanog sustava	Disgeusija (gorak okus je najčešća nuspojava zopiklona), dnevna (rezidualna) pospanost	vrtoглавица, glavobolja	anterogradna amnezija (može se razviti pri terapijskim dozama, a rizik se povećava s povećanjem doze, amnestički učinci (mogu biti povezani s neprikladnim ponašanjem, (vidjeti dio 4.4))		ataksija, parestezija, kognitivni poremećaji poput problema s pamćenjem, poteškoća pažnje, poremećaja govora
Poremećaji oka					dvoslike
Poremećaji dišnog sustava prsišta i sredoprsja			dispneja (vidjeti dio 4.4)		respiratorna depresija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaj probavnog	suhoća usta	mučnina			dispepsija

sustava					
Poremećaji jetre i žuči				blago ili umjereno povećanje razine transaminaza i/ili alkalne fosfataze u krvi	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip, pruritus		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i veziva					mišićna slabost
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor			
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije			padovi (uglavnom u starijih osoba)		

Ovisnost

Primjena zopiklona (čak i u terapijskim dozama) može dovesti do razvoja fizičke ovisnosti: prekid liječenja može dovesti do razvoja simptoma ustezanja ili povratka nesanice (vidjeti dio 4.4).

Može se pojaviti psihička ovisnost. Zabilježeni su slučajevi zlorabe hipnotika, uključujući zopiklon.

Sindrom ustezanja

Sindrom ustezanja prijavljen je kada je došlo do prekida liječenja zopiklonom (vidjeti dio 4.4). Simptomi ustezanja variraju i mogu uključivati povratnu nesanicu, bolove u mišićima, tjeskobu, drhtanje, znojenje, nemir, zbunjenost, glavobolju, palpitacije, tahikadiju, delirij, noćne more i razdražljivost. U teškim slučajevima mogu se pojaviti sljedeći simptomi: gubitak osjećaja za stvarnost, depersonalizacija, hiperakuzija, utrnulost i trnci u udovima, preosjetljivost na svjetlost, buku i fizički kontakt, halucinacije. U vrlo rijetkim slučajevima mogu se pojaviti napadaji (konvulzije).

Depresija

Korištenje zopiklona može razotkriti već postojeću depresiju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9. Predoziranje

Znakovi i simptomi:

Simptomi predoziranja obično se očituju kao različiti stupnjevi depresije središnjeg živčanog sustava od pospanosti do kome, ovisno o primijenjenoj količini. U umjerenim slučajevima, simptomi uključuju pospanost, zbunjenost i letargiju; u težim slučajevima simptomi mogu uključivati ataksiju, hipotoniju, hipotenziju, methemoglobinemiju, respiratornu depresiju i komu.

Kao i kod benzodiazepina, predoziranje najčešće ne predstavlja opasnost po život, osim ako se ne kombinira s drugim depresorima SŽS-a, uključujući alkohol.

Ostali čimbenici rizika, poput komorbiditeta i lošeg stanja bolesnika, mogu pogoršati simptome i vrlo rijetko dovode do smrtnog ishoda.

U liječenju predoziranja bilo kojim lijekom, uvijek treba uzeti u obzir mogućnost da je bolesnik uzeo više lijekova.

Liječenje:

Nakon predoziranja zopiklonom, potrebno je izazvati povraćanje (unutar jednog sata) ako bolesnik ostane pri svijesti ili ispiranje želuca uz održavanje dišnih putova ako je bolesnik bez svijesti. Ukoliko ispiranje želuca nema učinka, potrebno je primijeniti aktivni ugljen radi smanjenja apsorpcije. Ispiranje želuca ili upotreba aktivnog ugljena korisna je samo ako se učini ubrzo nakon uzimanja prekomjerne doze.

Preporučuje se simptomatsko i suportivno liječenje u odgovarajućem kliničkom centru. Posebnu pozornost treba posvetiti respiratornim i kardiovaskularnim funkcijama ako pacijent zahtijeva prijem u jedinicu intenzivne njege.

Hemodijaliza nema učinka jer zopiklon ima veliki volumen distribucije.

Flumazenil može biti koristan kao antidot.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psiholeptici: Lijekovi srodni benzodiazepinima.

ATK oznaka: N05CF01

Zopiklon je hipnotik koji pripada skupini ciklopirolona. Ima hipnotička, sedativna, anksiolitička, antikonvulzivna farmakološka svojstva i djeluje kao mišićni relaksans. Ovi učinci povezani su sa specifičnom stimulacijom receptora SŽS-a u GABA_A makromolekularnom kompleksu koji regulira otvaranje kloridnih ionskih kanala.

Dokazano je da zopiklon skraćuje vrijeme usnivanja i smanjuje učestalost noćnih buđenja čime se produljuje trajanje sna te poboljšava kvaliteta sna i jutarnjeg buđenja.

U ispitivanim i preporučenim dozama zopiklona formira se specifični EEG profil koji se razlikuje od EEG profila benzodiazepina. U bolesnika s nesanicom, zopiklon skraćuje fazu I, produljuje fazu II, uz održavanje ili produljenje faza dubokog sna (III i IV), kao i REM faze spavanja.

U objektivnom polisomnografskom ispitivanju simptoma ustezanja nije pronađena povratna nesanica nakon liječenja do 28 dana. Ostala ispitivanja su također pokazala da ne postoji značajna tolerancija na hipnotičku učinkovitost zopiklona u liječenjima koja su trajala do 17 tjedana.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Zopiklon se brzo apsorbira. Vršna koncentracija iznosi 30 ng/ml nakon primjene doze od 3,75 mg i 60 ng/ml nakon doze od 7,5 mg, a postiže se nakon 1,5-2 sata. Nema razlike u apsorpciji između spolova. Na apsorpciju zopiklona ne utječe unos hrane.

Distribucija

Lijek se brzo distribuira iz krvotoka. Vezanje za proteine plazme je slabo (približno 45%) i ne može doći do zasićenja. Rizik od interakcija zbog vezanja na proteine je vrlo nizak. Volumen distribucije je 91,8-104,6 litara.

Kinetički profil zopiklona tijekom dojenja sličan je u majčinom mlijeku i u plazmi. Procjenjuje se da količina koju dijete primi dojenjem u 24 sata ne prelazi 1,0% majčine doze.

Biotransformacija

Nakon opetovanog doziranja jednom dnevno, ne dolazi do nakupljanja zopiklona i njegovih metabolita. Razlike među pojedincima nisu značajne. U ljudi se zopiklon opsežno metabolizira u dva glavna metabolita, derivat N-oksida (farmakološki aktivan u životinja) i N-demetil metabolit (nema farmakološkog djelovanja u životinja). *In vitro* ispitivanje je pokazalo je da je citokrom P450 (CYP3A4) glavni izoenzim koji sudjeluje u metabolizmu zopiklona u oba metabolita, a CYP2C8 također sudjeluje u nastajanju N-demetil zopiklona. Njihov očekivani poluvijek eliminacije, baziran na analizi urina, je približno 4,5 odnosno 7,4 sata. Nije primijećena indukcija enzima u životinja, čak ni pri primjeni visokih doza.

Eliminacija

U preporučenim dozama, poluvrijeme eliminacije nepromijenjenog zopiklona je približno 5 sati. U usporedbi s klirensom plazme (232 ml/min), niski bubrežni klirens nepromijenjenog zopiklona (prosječno 8,4 ml/min) ukazuje da se klirens zopiklona odvija primarno putem metabolizma. Zopiklon se izlučuje urinom (oko 80%), uglavnom kao slobodni metaboliti (N-oksid i N-demetil derivati) i stolicom (oko 16%).

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici

U starijih osoba nije zabilježeno nakupljanje lijeka u plazmi nakon kontinuiranog doziranja, osim manjeg smanjenja u metabolizmu jetre i povećanja poluvremena eliminacije na približno 7 sati.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Nije opaženo nakupljanje zopiklona ili njegovih metabolita pri duljoj primjeni u bolesnika s oštećenjem bubrega. Zopiklon se uklanja hemodijalizom. Međutim, hemodijaliza nije učinkovita u liječenju predoziranja zbog velikog volumena distribucije zopiklona (vidjeti dio 4.9.).

Bolesnici s oštećenjem jetre

U bolesnika s cirozom, plazmatski klirens zopiklona je usporen za oko 40% što je povezano sa smanjenim procesom demetilacije.

Stoga se doziranje treba prilagoditi u ovih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Istraživanja provedena na životinjama (mišu, štakoru, kuniću i psu) pokazuju da su LD₅₀ vrijednosti 1500 do 3,000 puta veća od terapijske doze, što podrazumijeva vrlo nisku toksičnost. Studije kronične toksičnosti pokazuju da doze do 200 mg/kg (štakor) i do 25 mg/kg (pas), primijenjene tijekom razdoblja od 3 do 18 mjeseci, ne uzrokuju patološke promjene ili značajne kliničke i biološke učinke.

Mutageni potencijal zopiklona proučavan je u *in vitro* ispitivanjima: *Salmonella typhimurium* (Amesov test), sa i bez metaboličke aktivacije, *Escherichia coli* i *Saccharomyces cerevisiae*. Također su provedeni *in vivo* testovi na miševima: mikronukleus test, test dominantne smrtno mutacije. Niti jedan od ovih testova nije otkrio mutageni učinak.

Studije karcinogenosti na štakorima i miševima (2 godine) nisu otkrile abnormalnosti povezane s liječenjem do doze od 100 mg/kg.

Studije plodnosti mužjaka provedene na štakorima, miševima i kunićima pokazale su, s dozama od 120 mg/kg zopiklona, inhibiciju pokretljivosti spermija u štakora, a bez promjena kod miševa i kunića.

U studijama na životinjama provedenim s dozama do 125 mg/kg zopiklona, primijenjenih od početka gestacije, nisu primijećeni teratogeni učinci ili abnormalnosti u postnatalnom razvoju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

kalcijev hidrogen fosfat dihidrat;

laktoza hidrat;

natrijev škroboglikolat, vrsta A;

povidon;

kukuruzni škrob;

silicijev dioksid, koloidni bezvodni;

magnezijev stearat.

Filmska ovojnica:

hipromeloza

titanijev dioksid (E171)

talk

makrogol 400

boja FD &C Blue # 1 (E133).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Bijeli neprozirni blister (PVC/PVDC//Al), u kutiji.

Pakiranje sadrži 30 tableta.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Makpharm d.o.o., Trnjanska cesta 37/1, Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-894884019

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

02. lipnja 2021./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

30. travnja 2025.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (<http://www.halmed.hr>).