

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zopiclone Olpha 7,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 7,5 mg zopiklonu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 7,5mg potahovaná tableta obsahuje 32 mg laktózy ve formě monohydrátu laktózy (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Světle modré až modré, oválné, bikonvexní, potahované tablety s půlicí rýhou, s vyraženým „Z“ na jedné straně od půlicí rýhy a s vyraženým „1“ na druhé straně od půlicí rýhy, hladké na druhé straně. Rozměry: délka tablety 10,10 mm ± 0,20 mm, šířka 5,10 mm ± 0,20 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutická indikace

Zopiclone Olpha je indikován ke krátkodobé léčbě insomnie.

Benzodiazepiny a látky podobné benzodiazepinům jsou indikovány pouze v případě, že porucha je závažná, invalidizující nebo vystavuje pacienta extrémnímu stresu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Délka léčby musí být co nejkratší. Nemá přesáhnout 4 týdny, včetně období snižování dávky (viz bod 4.4).

V některých případech může být nutné prodloužit léčbu přes doporučené období. Toto prodloužení léčby se nesmí vykonat bez přehodnocení stavu pacienta, jelikož s prodlužující se léčbou se zvyšuje riziko abúzu a závislosti (viz bod 4.4).

Dávkování

Ve všech případech se má léčba začít nejnižší účinnou dávkou a nesmí se překročit maximální dávka.

Zopiclone Olpha 7,5 mg tablety se užívají jako jedna dávka bezprostředně před ulehnutím a nesmí se podat znovu během téže noci.

Dávka 3,75 mg je vhodnější pro pacienty ve věku od 65 let a pro zvláštní skupiny pacientů.

Obvyklá dávka je:

Dospělí

Dospělí ve věku do 65 let: 7,5 mg jednou denně.

Starší pacienti

Pacienti ve věku od 65 let: doporučená dávka je 3,75 mg jednou denně a jen výjimečně může být zvýšena na 7,5 mg.

Porucha funkce jater

Pacienti s jaterní insuficiencí nebo chronickou respirační insuficiencí: doporučená dávka je 3,75 mg jednou denně (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin: doporučuje se zahájit léčbu dávkou 3,75 mg jednou denně (viz bod 5.2).

V žádném případě nesmí být překročena dávka 7,5 mg denně.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost zopiklonu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Proto se zopiklon nemá používat u dětí a dospívajících do 18 let.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Tento léčivý přípravek je kontraindikován při následujících stavech:

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažné respirační selhání.
- Syndrom spánkové apnoe.
- Závažná akutní nebo chronická jaterní insuficience (riziko vzniku encefalopatie).
- Myastenia gravis.
- Komplexní poruchy chování ve spánku po použití zopiklonu v anamnéze (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby zopiklonem musí být pečlivě posouzena jakákoliv základní příčina nespavosti.

Zopiclone Olpha se musí používat s opatrností u pacientů s anamnézou abusu alkoholu nebo léčivých přípravků. Je potřeba se vyhnout souběžnému požívání alkoholu.

Závislost

Léčba sedativy/hypnotiky jako je zopiklon může způsobit fyzickou nebo psychickou závislost a abúzus těchto látek.

Riziko závislosti nebo zneužívání se zvyšuje s velikostí dávky a délkou léčby. Riziko vzniku závislosti nebo zneužívání je také vyšší u pacientů s alkoholovou a/nebo lékovou závislostí v anamnéze a pokud je zopiklon užíván v kombinaci s alkoholem nebo jinými psychotropními látkami.

Při vzniku fyzické závislosti může náhlé přerušení léčby vyvolat příznaky z vysazení, které mohou zahrnovat insomni, bolest hlavy, bolest svalů, nadměrnou úzkost, napětí, neklid, zmatenost a podrážděnost. V těžkých případech se mohou vyskytovat následující symptomy: depersonalizace, derealizace, hyperakuze, znecitlivění a mravenčení v končetinách, přecitlivělost na světlo, hluk nebo fyzický kontakt, halucinace nebo epileptické záchvaty.

Příznaky z vysazení se mohou objevit během dnů po ukončení léčby. U krátkodobě působících benzodiazepinů, a zvláště pokud se používají ve vysokých dávkách, se mohou příznaky z vysazení objevit během intervalů mezi jednotlivými dávkami.

Rebound insomnie

Po přerušení léčby sedativy/hypnotiky se může objevit přechodný syndrom, kdy se symptomy, které vedly k této léčbě, vracejí v ještě těžší formě. Riziko objevení se těchto příznaků je vyšší po náhlém vysazení léčby, zejména po dlouhodobé léčbě přípravky na spaní. Proto se doporučuje, aby byl pacient o tom informován, a poučen o postupném snižování dávky (viz rovněž bod 4.8 Nežádoucí účinky). Léčba přípravky na spaní má být dočasná nebo přerušovaná, aby se snížilo riziko příznaků z vysazení.

Délka léčby

Léčba má být co nejkratší (viz bod 4.2) ale ne delší než 4 týdny včetně období snižování dávky. Toto období smí být překročeno pouze po opětovném zhodnocení stavu pacienta. Je užitečné informovat pacienta již na počátku léčby, že léčení bude krátkodobé a podrobně mu vysvětlit, jak postupně snižovat dávku.

Rovněž je potřeba upozornit na možnost rebound efektu, aby se pacient při vysazení léčby těchto příznaků zbytečně neobával.

Psychomotorické poruchy

Stejně jako jiná sedativa/hypnotika má zopiklon tlumivé účinky na CNS. Změny v psychomotorických funkcích se pravděpodobně objeví během hodin po podání. Riziko psychomotorických poruch včetně schopnosti řídit dopravní prostředky se zvyšuje v následujících situacích:

- Užití léčivého přípravku v době kratší než 12 hodin před vykonáváním činnosti, vyžadující pozornost (viz bod 4.7).
- Překročení doporučené dávky,
- Současné použití s jinými přípravky tlumícími CNS, alkoholem, nelegálními látkami nebo s jinými léčivými přípravky, které zvyšují koncentraci zopiklonu v krvi (viz bod 4.5).

Pacienti mají být varováni před vystavováním se nebezpečným situacím, vyžadujícím plnou pozornost (např. obsluha strojů nebo řízení dopravních prostředků) po užití zopiklonu, zejména během prvních 12 hodin po jeho užití.

Anterográdní amnézie

Může se objevit anterográdní amnézie, zejména pokud je spánek přerušován nebo se po užití přípravku Zopiclone Olpha oddálí ulehnutí na lůžko. Anterográdní amnézie se může objevit během hodin po podání přípravku.

Pro snížení rizika anterográdní amnézie se má pacientovi doporučit:

- Užít tabletu těsně před ulehnutím nebo až v posteli.
- Vytvořit si nejvhodnější podmínky pro celonoční spánek (7-8 hodin).

Tolerance

Po opakovaném užívání po dobu několika týdnů se může hypnotický účinek benzodiazepinů a látek podobných benzodiazepinům snížit. U zopiklonu se však během léčby nepřesahujícího 4 týdny žádná výrazná tolerance nevyskytovala.

Somnambulismus a chování související se spánkem

U pacientů, kteří užili první nebo jakoukoliv následující dávku zopiklonu a kteří nebyli zcela probuzeni, byly hlášeny somnambulismus a další chování související se spánkem, jako je řízení ve spánku, příprava a konzumace jídla, provozování sexu nebo telefonování, které si pacient později nepamatuje. Pacienti si tyto události většinou nepamatují.

Během těchto poruch chování souvisejících se spánkem se může pacient vážně zranit anebo zranit někoho jiného. Taková zranění mohou mít fatální následky.

Požití alkoholu a dalších látek tlumících CNS spolu se zopiklonem pravděpodobně zvyšuje riziko takového chování, stejně jako překročení maximální doporučené dávky. U pacientů, kteří takové chování udávají, se důrazně doporučuje zvážit ukončení léčby (viz bod 4.5).

Jiné psychiatrické a „paradoxní“ reakce

Při podávání benzodiazepinů a benzodiazepinům podobných látek se mohou vyskytnout příznaky, jako je neklid, agitovanost, podrážděnost, agresivita, bludy, výbuchy zlosti, noční můry, halucinace,

psychózy, nevhodné chování a další změny chování. Pokud k nim dojde, užívání přípravku se musí ukončit. Tyto projevy jsou pravděpodobnější u starších pacientů.

Sebevraždy / deprese / depresivní epizody

Některé epidemiologické studie ukazují zvýšenou incidenci sebevražedných myšlenek, sebevražedných pokusů a dokonaných sebevražd u pacientů s depresí nebo bez deprese, užívajících benzodiazepiny nebo jiná hypnotika, včetně zopiklonu. Příčinná souvislost však nebyla stanovena.

Stejně jako jiná hypnotika zopiklon nepředstavuje léčbu deprese a může dokonce maskovat její příznaky (u takových pacientů může dojít k sebevraždě).

Osoby s depresivní epizodou

Benzodiazepiny a benzodiazepinům podobné přípravky se nemají předepisovat jako monoterapie, protože mohou vést k manifestaci deprese a jejímu přetrvávání, což může vést ke zvýšenému riziku sebevraždy.

Vzhledem k riziku sebevraždy u těchto pacientů se má použít nejnižší možná dávka zopiklonu, aby se zabránilo možnosti úmyslného předávkování.

Riziko plynoucí ze současného užívání s opioidy

Současné užívání přípravku Zopiclone Olpha a opioidů může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky (jako přípravek Zopiclone Olpha), spolu s opioidy vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Zopiclone Olpha současně s opioidy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby (viz také obecné doporučení dávkování v bodě 4.2).

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele (kde je to vhodné), aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Doporučuje se snížení dávky, viz bod 4.2. Benzodiazepiny nejsou indikovány k léčbě pacientů s těžkou jaterní insuficiencí, jelikož mohou vyvolávat encefalopatii (viz bod 4.3).

Respirační porucha

U pacientů s chronickou respirační insuficiencí se doporučuje nižší dávka vzhledem k riziku respirační deprese.

Porucha funkce ledvin

Doporučuje se snížená dávka (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Starší pacienti mají dostávat sníženou dávku (viz bod 4.2). Vzhledem k myorelaxačnímu účinku zopiklonu existuje, zejména u starších pacientů, kteří se probudí během noci, riziko pádu.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost zopiklonu u dětí a dospívajících do 18 let nebyly dosud stanoveny. Proto se zopiklon nemá používat u dětí a dospívajících do 18 let.

Pomocné látky se známým účinkem

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné použití se nedoporučuje:

Alkohol

Souběžné užívání s alkoholem se nedoporučuje. Sedativní účinek přípravku Zopiclone Olpha se může zesílit, pokud je tento přípravek kombinován s alkoholem. To ovlivňuje schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

Interakce, které je potřeba mít na zřeteli

Přípravky tlumící CNS

Kombinace s jinými látkami s tlumivým účinkem na centrální nervový systém, jako jsou neuroleptika, hypnotika, anxiolytika/sedativa, antidepresiva, opioidní analgetika, antiepileptika, anestetika a sedativní antihistaminika se musí pečlivě zvážit, protože při kombinaci s těmito látkami se může zvýšit tlumivý účinek zopiklonu na CNS.

V případě potenciace účinku opioidních analgetik se rovněž může vyskytnout euforie, která vede ke zvýšené psychické závislosti.

Opioidy

Současné užívání sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky (jako přípravek Zopiclone Olpha), spolu s opioidy zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

Inhibitory CYP3A / Induktory CYP3A

Protože je zopiklon metabolizován prostřednictvím CYP3A, mohou se plazmatické hladiny zopiklonu zvýšit při souběžném podávání s inhibitory CYP3A, jako jsou makrolidová antibiotika, azoly, inhibitory HIV proteázy a grapefruitová šťáva. Při souběžném podávání s inhibitory CYP3A může být nutné snížit dávku zopiklonu. Naopak mohou být plazmatické hladiny zopiklonu sníženy při souběžném podávání s induktory CYP3A, jako jsou fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, rifampicin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Může být nutné zvýšit dávku zopiklonu.

Erythromycin

Byl studován účinek erythromycinu na farmakokinetiku zopiklonu u zdravých osob. V přítomnosti erythromycinu se AUC zopiklonu zvýšila o 80 %, pravděpodobně kvůli erythromycinem vyvolané inhibici metabolismu prostřednictvím CYP3A4. Jako následek může být zvýrazněn hypnotický účinek zopiklonu.

Itrakonazol

Při souběžném podávání s itraconazolem (který inhibuje metabolismus přípravků prostřednictvím CYP3A4) se biologická dostupnost zopiklonu zvyšuje přibližně o 70 %.

Rifampicin

Rifampicin silně indukuje metabolismus zopiklonu pravděpodobně prostřednictvím CYP3A4.

Plazmatická koncentrace zopiklonu klesá přibližně o 80 % a jeho účinek v psychomotorických testech je významně snížen.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Velké množství údajů z kohortových studií neprokázalo výskyt malformací po expozici benzodiazepinům během prvního trimestru těhotenství. Nicméně určité epidemiologické případové studie hlásily zvýšený výskyt rozštěpu rtu a patra související s použitím benzodiazepinů během

těhotenství. Podle těchto údajů je incidence rozštěpu rtu a patra u novorozenců po expozici benzodiazepinům v průběhu těhotenství menší než 2/1000, zatímco předpokládaná četnost v běžné populaci je 1/1000.

Pokud byly benzodiazepiny užívány ve vysokých dávkách během druhého a/nebo třetího trimestru těhotenství, bylo pozorováno snížení aktivních pohybů plodu a variabilita v srdeční frekvenci plodu. Léčba benzodiazepiny v pozdní fázi těhotenství, dokonce i malými dávkami, může způsobit známky ovlivnění novorozence, jako jsou axiální hypotonie a poruchy sacího reflexu, které mají za následek nízký přírůstek tělesné hmotnosti.

Tyto známky jsou reverzibilní, ale mohou přetrvávat 1 až 3 týdny v závislosti na eliminačním poločase předepsaného benzodiazepinu. Při vysokých dávkách se u novorozenců může vyskytnout respirační deprese nebo apnoe, stejně tak jako hypotermie. Dále se může vyskytnout novorozenecký syndrom z vysazení, dokonce i při absenci známek ovlivnění novorozence. Tento syndrom je charakterizován zejména hyperexcitabilitou, agitovaností a třesem, které se u novorozence objeví s odstupem času po porodu. Časový odstup v nástupu příznaků závisí na eliminačním poločasu přípravku, a při dlouhém eliminačním poločase může být tento časový odstup významný.

Na základě těchto údajů se zopiklon nemá používat v žádné fázi těhotenství.

Kojení

Tento přípravek se nemá používat v období kojení.

V případě kojení je farmakokinetika zopiklonu v mateřském mléce podobná jako v plazmě.

Odhadovaný podíl dávky užitý novorozencem nepřesáhne 0,2 % dávky podané matce za 24 hodin.

Fertilita

Pokud je zopiklon předepsán ženě ve fertilním věku, musí být upozorněna, aby kontaktovala lékaře, jestliže plánuje otěhotnět anebo má podezření, že otěhotněla, aby mohl být přehodnocen přínos léčby.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Zopiklon může významně ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Stejně jako u jiných hypnotik je nutné řidiče a obsluhu strojů upozornit na možná rizika - ospalost, prodloužená reakční doba, závratě, stupor, rozmazané nebo dvojité vidění, snížená pozornost a narušená schopnost řídit, zejména během prvních 12 hodin po podání zopiklonu (viz bod 4.8).

Pokud je zopiklon použit v monoterapii v terapeutických dávkách, může se objevit narušení schopnosti řídit a poruchy chování jako usnutí za volantem.

Pacienti musí být upozorněni, aby se po užití zopiklonu vyhnuli vykonávání nebezpečných činností vyžadujících plnou duševní pozornost nebo motorickou koordinaci, jako je obsluha strojů nebo řízení motorových vozidel. Účinek (zopiklonu) může rovněž přetrvávat až do následujícího dne.

Navíc jsou tyto nežádoucí účinky zvýrazněny při souběžné konzumaci alkoholu nebo jiných léčivých přípravků tlumících CNS (viz body 4.4 a 4.5). Pacienti mají být poučeni, aby během léčby zopiklonem nepoživali alkohol nebo neužívali jiné psychoaktivní látky.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou rozděleny podle tříd orgánových systémů MedDRA a podle frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Nežádoucí účinky jsou závislé na užití dávce a individuální vnímavosti pacienta.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému					angioedém, anafylaktická reakce	
Psychiatrické poruchy			agitovanost, noční můry	změněný stav vědomí, poruchy libida, podrážděnost, agresivita, agrese, halucinace		poruchy chování, delirium, bludy, výbuchy zlosti, nervozita, komplexní poruchy chování ve spánku včetně somnambulism u (viz bod 4.4), fyzická a psychická závislost i v terapeutickýc h dávkách s abstinenčním syndromem nebo rebound syndromem při přerušení léčby (viz bod 4.4), zmatenost, insomnie, napětí
Poruchy nervového systému		snížená pozornost nebo somnia (zvláště u starších osob), dysgeusie	závratě, bolest hlavy	anterográdní amnézie, která se může objevit v terapeutických dávkách, riziko se zvyšuje proporčně s dávkou		ataxie, parestzie, kognitivní poruchy jako porucha paměti, narušení pozornosti, porucha řeči
Poruchy oka						diplopie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				dyspnoe		respirační deprese
Gastrointestináln í poruchy		sucho v ústech	nauzea			dyspepsie, zvracení
Poruchy jater a žlučových cest					zvýšení amino- transferáz a/nebo alkalické fosfatázy v krvi, jež může velmi vzácně	

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
					vést k poškození jater	
Poruchy kůže a podkožní tkáně				vyrážka, svědění, kopřivka		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně						hypotonie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			astenie			
Poranění, otravy a procedurální komplikace				pády (převážně u starších pacientů) (viz bod 4.4)		

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Prognóza předávkování může být život ohrožující, zejména v případech vícečetné intoxikace zahrnující další látky tlumící centrální nervový systém (včetně alkoholu).

V případě významného předávkování jsou hlavními příznaky útlum centrálního nervového systému v rozsahu od ospalosti až po kóma, v závislosti na požití dávce. V mírných případech příznaky zahrnují duševní zmatenost a letargii. V závažnějších případech mohou příznaky zahrnovat ataxii, hypotonii, hypotenzi, respirační útlum a ve velmi vzácných případech úmrtí.

V případě perorálního předávkování v čase do 1 hodiny od požití přípravku lze v případě, kdy je pacient při vědomí, vyvolat zvracení nebo v případě selhání zvracení použít výplach žaludku při současně ochraně dýchacích cest. Po této době může pomoci snížit absorpci přípravku podání aktivního uhlí.

Doporučuje se zvláštní sledování kardiopulmonálních funkcí pacienta na specializovaném oddělení. Hemodialýza není při léčbě předávkování přínosná vzhledem k velkému distribučnímu objemu zopiklonu.

Pro diagnostiku a/nebo léčbu úmyslného či náhodného předávkování benzodiazepiny může být užitečné podání injekčního flumazenilu.

Antagonistický účinek flumazenilu na účinek benzodiazepinů může vyvolat nástup neurologických poruch (křečí), zejména u epileptických pacientů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypnotika a sedativa, léčiva podobná benzodiazepinům

ATC kód: N05CF01

Zopiklon je patří do skupiny cyklopyrolonů a je příbuzný třídě benzodiazepinů. Jeho farmakodynamický účinek je kvalitativně podobný jako u jiných látek v této třídě: svalově relaxační, anxiolytický, sedativní, hypnotický antikonvulzivní a amnestický.

Tyto účinky souvisejí se specifickým agonistickým účinkem na centrální receptory tvořící součást makromolekulárního receptorového komplexu GABA-OMEGA, který je rovněž znám jako BZ1 a BZ2, a který řídí otevírání chloridových kanálů.

U člověka zopiklon prodlužuje trvání spánku a snižuje počet probouzení během noci. Tyto účinky jsou spojeny s charakteristickým elektroencefalografickým profilem, odlišným od benzodiazepinů. Studie zaznamenávající spánek ukázaly, že zopiklon zkracuje fázi I, prodlužuje fázi II, udržuje nebo prodlužuje fáze hlubokého spánku (III a IV) a udržuje REM spánek.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Zopiklon se rychle vstřebává. Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy do 1½ - 2 hodin a dosahují asi 30 ng/ml, 60 ng/ml a 115 ng/ml po podání 3,75 mg, 7,5 mg a 15 mg v uvedeném pořadí. Biologická dostupnost je přibližně 80 %.

Vstřebávání není ovlivněno dobou podání, opakováním ani pohlavím.

Distribuce

Zopiklon se z cévního systému rychle distribuuje. Vazba na plazmatické bílkoviny je slabá (přibližně 45 %) a není saturovatelná. Riziko interakce prostřednictvím vytěsnění z plazmatických bílkovin je velmi nízké. Pokles plazmatických hladin: v rozmezí dávek 3,75 mg až 15 mg je pokles plazmatické koncentrace nezávislý na dávce.

Eliminační poločas je přibližně 5 hodin.

Benzodiazepiny a příbuzné molekuly prostupují přes hematoencefalickou bariéru a prostupují přes placentu a do mateřského mléka. V případě kojení je farmakokinetika zopiklonu v mateřském mléce podobná jako v plazmě. Odhadovaný podíl dávky užitý novorozencem by neměl překročit 0,2 % dávky podané matce za 24 hodin.

Biotransformace

Zopiklon je intenzivně metabolizován v játrech.

Dvěma hlavními metabolity N-oxid (farmakologicky aktivní u zvířat) a N-desmethyl (farmakologicky neaktivní u zvířat). Analýza moči prokazuje jejich zdánlivý eliminační poločas 4,5 a 7,30 hodin v uvedeném pořadí, konzistentně se zjištěním, že při opakovaných dávkách (15 mg) po dobu 14 dní nebyla prokázána žádná významná akumulace. Indukce enzymatického systému nebyla u zvířat pozorována ani při vysokých dávkách

Eliminace

Nízké hodnoty ledvinné clearance nezměněného zopiklonu (v průměru 8,4 ml/min) ve srovnání s plazmatickou clearance (232 ml/min) svědčí o skutečnosti, že se zopiklon vylučuje hlavně metabolickou cestou. Přibližně 80 % zopiklon se vyloučí močí jako volné metabolity (N-oxid a N-desmethyl) a přibližně 16 % je vyloučeno stolicí.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti: jaterní metabolismus se mírně snižuje a průměrný eliminační poločas je 7 hodin. Navzdory tomu různé studie ukázaly, že po opakovaných dávkách zopiklonu nedochází k žádné plazmatické akumulaci.

Pacienti s renální insuficiencí: po dlouhodobém podávání nebyla pozorována žádná akumulace zopiklonu ani jeho metabolitů. Zopiklon prochází přes dialyzační membrány. Hemodialýza není k léčbě předávkování užitečná kvůli velkému distribučnímu objemu zopiklonu.

Pacienti s cirhózou jater: zpomalený demetylační proces prokazatelně snižuje plazmatickou clearance

zopiklonu. Proto musejí být u těchto pacientů upraveny dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie akutní a chronické toxicity ukázaly, že tato látka je dobře snášena dokonce i po dlouhodobém podávání. Dávka LD₅₀ po perorálním podání u různých zvířecích druhů je 1150 mg/kg u myší, 2310 mg/kg u potkanů a dosahuje ještě vyšších dávek u koček, psů a opic (> 4500 mg/kg). Dále bylo zjištěno, že zopiklon nezpůsobil morfologické nebo behaviorální abnormality a nebyl fetotoxický ani teratogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého
Monohydrát laktózy
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Kukuřičný škrob
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Potahová soustava Opadry modrá:

Hypromelóza (E 464)
Mastek (E 553b)
Oxid titaničitý (E 171)
Propylenglykol (E 1520)
Hlinitý lak brilantní modře FCF (E 133)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al-PVC/PVDC blistr obsahující 10 potahovaných tablet.
10, 20 nebo 30 potahovaných tablet (1, 2 nebo 3 blistry) s příbalovou informací v papírové krabici.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Olpha AS,

Rupnicu iela 5,
Olaine, Olaines novads, LV-2114,
Lotyšsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

57/392/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 6. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 6. 2025