

Sp. zn. sukls261047/2023

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZOPITIN 7,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 potahovaná tableta obsahuje zopiclonum 7,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Popis přípravku: světle modré, oválné, konvexní, potahované tablety s půlicí rýhou, délka tablety 10,0 mm a šířka 5,0 mm. Tabletu lze rozdělit na dvě stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutická indikace

Krátkodobá léčba nespavosti

Léčba zopiklonem, tak jako u ostatních benzodiazepinů a léčiv podobných benzodiazepinům, je indikována pouze u závažných poruch, které mohou vést až k pracovní neschopnosti jedince, nebo ho vystavují přílišným obtížím.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávka pro dospělé pacienty je 3,75 - 7,5 mg, užívá se bezprostředně před ulehnutím. Počáteční dávka 3,75 mg je doporučena pro starší a oslabené pacienty, pro pacienty s poruchou funkce jater nebo ledvin a pro pacienty s respirační nedostatečností. Dávka 7,5 mg nesmí být překročena. Přípravek není doporučen pro děti a dospívající do 18 let.

Délka léčby zopiklonem musí být co nejkratší, obecně by se měla pohybovat od několika dnů do 2 týdnů. Nejdelší doporučená nepřetržitá léčba jsou 4 týdny, včetně období snižování dávky. Prodloužení léčby a potřeba nepřetržitého podávání musí být pečlivě zváženy.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na zopiklon nebo kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Myastenia gravis.

Závažný syndrom spánkové apnoe a závažná dechová nedostatečnost.

Těžká jaterní nedostatečnost.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní opatření je třeba při podávání zopiklonu starším pacientům, pacientům s psychiatrickými poruchami nebo zneužívajícími léky, a to i v minulosti, pacientům se závažnou jaterní nebo ledvinnou nedostatečností a akutním respiračním selháním (viz bod 4.2). Vzhledem k velmi rychlému hypnotickému účinku zopiklonu (během 15-20 minut) musí být lék užíván krátce před ulehnutím. Zopiklon nesmí být užíván jako jediný lék u pacientů s psychózou nebo těžkou depresí. U těchto pacientů, tak jako u všech pacientů s insomnií, musí být nejdříve léčeno toto základní onemocnění.

Při léčbě zopiklonem byly pozorovány paradoxní psychiatrické reakce (viz bod 4.8).

Tolerance

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

Riziko plynoucí ze současného užívání s opioidy

Současné užívání přípravku Zopitin a opioidů může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky (jako přípravek Zopitin), spolu s opioidy vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Zopitin 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, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Závislost

Riziko vzniku závislosti nemůže být úplně vyloučeno. Toto riziko se zvyšuje s velikostí dávky a délkou léčby. Riziko vzniku závislosti je také vyšší u pacientů s alkoholovou a/nebo lékovou závislostí v anamnéze. Při vzniku závislosti je doporučeno léčbu zopiklonem ukončit postupně a tak se vyhnout abstinčním symptomům. Ty se mohou projevovat bolestmi hlavy, bolestí svalů, nadměrnou úzkostí, napětím, neklidem, zmateností a podrážděností. V těžkých případech se mohou vyskytovat následující symptomy: derealizace, depersonalizace, hyperakuzie, znecitlivění a mravenčení v končetinách, přecitlivělost na světlo, hluk nebo fyzický kontakt, halucinace nebo epileptické záchvaty.

Při délce léčby nepřesahující 4 týdny je vznik abstinčních příznaků při ukončení léčby nepravděpodobný. Přesto je vhodnější postupné ukončení léčby.

Recidivující nespavost

Po přerušení léčby benzodiazepiny nebo léčivy podobnými benzodiazepinům se může objevit dočasný syndrom, kdy se symptomy, které vedly k této léčbě, vracejí v ještě těžší formě. Vzhledem k tomu, že nebezpečí abstinčních symptomů nebo recidivujících symptomů je větší po dlouhodobé léčbě a náhlém vysazení léčby, doporučuje se snižovat dávky postupně.

Amnézie

Může se objevit anterogradní amnézie. Aby bylo sníženo toto nebezpečí, měli by pacienti užívat léky pouze před ulehnutím a měli by mít zajištěný nepřerušovaný spánek po dobu 7-8 hodin.

Jiné psychiatrické a „paradoxní“ reakce

Při podávání sedativ/hypnotik včetně zopiklonu se mohou vyskytnout příznaky jako je neklid, agitovanost, podrážděnost, agresivita, bludy, výbuchy zlosti, noční můry, halucinace,

abnormální chování a další změny chování. Pokud k nim dojde, užívání zopiklonu se má přerušit. Tyto projevy jsou pravděpodobnější u starších pacientů (viz bod 4.8).

Somnambulismus a chování související se spánkem

U pacientů, kteří užili zopiklon a kteří nebyli zcela probuzeni, byly hlášeny somnambulismus a další chování související se spánkem, jako je „řízení ve spánku“, příprava a konzumace jídla nebo telefonování, které si pacient později nepamatuje. Požití alkoholu a dalších látek působících depresivně na CNS spolu se zopiklonem pravděpodobně zvyšuje riziko takového chování, stejně jako použití zopiklonu v dávkách převyšujících maximální doporučenou dávku. U pacientů, kteří takové chování udávají, se důrazně doporučuje zvážit ukončení podávání zopiklonu.

Délka léčby

Aby nevznikla závislost, léčba nesmí trvat déle než 4 týdny (viz bod 4.2) včetně období snižování dávky. Je užitečné informovat pacienta již na počátku léčení, že bude krátké, a vysvětlit mu možné abstinenční příznaky.

Použití v pediatrii

Bezpečnost a účinnost zopiklonu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Alkohol zvyšuje hypnotický účinek zopiklonu. Nesmí dojít k současnému užití alkoholu a zopiklonu.

Kombinace s jinými látkami s tlumivým účinkem na centrální nervový systém, jako jsou jiná hypnotika, antipsychotické látky, anxiolytika, antidepresiva, antiepileptika, sedativní antihistaminika a narkotická analgetika včetně opiátů a morfinových derivátů (v analgetikách, antitusikách a při odvykací léčbě), zvyšují tlumivý účinek zopiklonu na CNS.

Léky ovlivňující rychlost vyprazdňování žaludku mohou ovlivnit absorpci zopiklonu.

Zopiklon je metabolizován jaterním mikrozomálním enzymovým systémem P450 (především CYP3A4 a CYP2C8). Léky, které tyto enzymy inhibují, jako ketokonazol, erythromycin, klarithromycin, itraconazol, ritonavir a nefazodon, zpomalují eliminaci zopiklonu a mohou jeho účinek zvýšit.

Erythromycin urychluje absorpci zopiklonu a může urychlit jeho hypnotický účinek.

Koncentrace zopiklonu mohou snížit současně podané CYP3A4 induktory, jako rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin a Třezalka tečkovaná. V těchto případech může vzniknout potřeba zvýšit dávku zopiklonu.

Opioidy

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Pokud žena ve fertilním věku chce otěhotnět nebo předpokládá otěhotnění, užívání zopiklonu musí být přerušeno.

Těhotenství

Zopiklon přechází přes placentu. V těhotenství nesmí být užíván. Ve studiích na zvířatech nevykazoval zopiklon teratogenní účinky, zkušenosti s užíváním u těhotných a kojících žen jsou však omezené a nemohou prokázat jeho bezpečnost. Pokud je zopiklon užíván během posledního trimestru těhotenství nebo během porodu, může způsobit hypotermii, hypotenzi a útlum dýchání novorozence.

Kojení

Zopiklon a jeho metabolity přecházejí do mateřského mléka. Metabolismus novorozenců je pomalejší než u dospělých, a tlumivý účinek na CNS může být u nich více škodlivý. Zopiklon nesmí být během kojení užíván.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Zopiklon působí sedativně a tím ovlivňuje schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti nesmějí řídit a plnit úkoly vyžadující zvláštní pozornost nejméně 8 hodin po užití zopiklonu a dokud není jasné, že jejich vnímavost není ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích byly nežádoucí účinky zopiklonu většinou mírné a jen vzácně vedly k přerušení léčby.

Ohlášené nežádoucí účinky seřazené podle orgánových tříd a četnosti:

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)

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému			celkové alergické reakce	angioedém, anafylaktické reakce	
Psychiatrické poruchy		noční můry, agitovanost	zmatenost, poruchy libida, podrážděnost, agresivita, halucinace, recidivující nebo zhoršující se nespavost, zhoršení deprese		neklid, bludy, výbuchy zlosti, abnormální chování (může být spojené s amnézií) a somnambulismus (viz bod 4.4), závislost (viz bod 4.4) a abstinenční syndrom (viz níže)
Poruchy nervového systému	dysgeusie (hořká nebo kovová chuť), únava (přetrvávající následující ráno)	bolest hlavy, závratě	anterogradní amnézie		ataxie
Poruchy oka					diplopie
Gastrointesti-	sucho v ústech	nevolnost,			

náhlí poruchy GIT		zvracení, dyspepsie			
Poruchy jater a žlučových cest				slabé až střední zvýšení sérových transamináz a/nebo alkalické fosfatázy	
Poruchy kůže a podkožní tkáně			vyrážka, svědění		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně					svalová slabost
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava			
Poranění, otravy a procedurální komplikace			pády (převážně u starších pacientů)		

Při výskytu psychiatrických nežádoucích účinků, které jsou pravděpodobnější u starších lidí, musí být léčba zastavena.

Po ukončení léčby zopiklonem byl hlášen **abstinenční syndrom** (viz bod 4.4). Abstinenční příznaky se mohou lišit a mohou zahrnovat návrat nespavosti, bolesti svalů, úzkost, třes, pocení, agitovanost, zmatenost, bolesti hlavy, palpitace, tachykardii, delirium, noční můry, podrážděnost. V těžkých případech se mohou objevit následující příznaky: derealizace, depersonalizace, hyperakuzie, necitlivost a brnění v končetinách, přecitlivělost na světlo, hluk a fyzický kontakt, halucinace. Ve velmi vzácných případech se mohou vyskytnout epileptické záchvaty.

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

Předávkování se projevilo depresí CNS: ospalostí, závratí, ataxií a ztrátou vědomí v závislosti na dávce. Předávkování není většinou život ohrožující, pokud není kombinováno s jinými látkami tlumícími CNS (včetně alkoholu). Jiné rizikové faktory, jako je současná přítomnost dalšího onemocnění a oslabený stav pacienta mohou přispět k větší závažnosti příznaků a ve velmi vzácných případech může dojít k fatálnímu konci.

Léčba předávkování zahrnuje okamžité podání aktivního uhlí. Výplach žaludku a podání aktivního uhlí jsou přínosem pouze krátce po požití. Zvláštní pozornost musí být věnována respiračním a kardiovaskulárním funkcím pacienta. Jako antidotum může být podán flumazenil. Při předávkování zopiklonem není hemodialýza účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva podobná benzodiazepinům
ATC kód: N05CF01

Zopiklon je hypnotikum, které patří do skupiny cyklopyrolonů. Jeho účinek souvisí se specifickým agonistickým účinkem na centrální receptory patřící k GABA_A, makromolekulárnímu komplexu, který řídí otevírání inhibičních chloridových kanálů.

Zopiklon má sedativní a hypnotický účinek, ale na rozdíl od benzodiazepinů, působí v klinických dávkách pouze slabě anxiolyticky, antikonvulzivně a svalově relaxačně. Hypnotický účinek se projeví za 15 - 20 minut po užití.

Zopiklon zkracuje dobu usínání, snižuje noční probouzení, prodlužuje spánek a zlepšuje kvalitu spánku i probouzení. Podle některých studií má zopiklon pouze slabý vliv na fyziologickou strukturu spánku. Terapeutické dávky nemají škodlivý účinek na respirační a kardiovaskulární funkce. Účinky na psychomotorický výkon a mentální bdělost následující ráno jsou minimální.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Zopiklon se vstřebává z GITu rychle. Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy do 1½ - 2 hodin a dosahují asi 30 až 60 ng/ml po podání 3,75 mg, respektive 7,5 mg. Vstřebávání není ovlivněno příjmem potravy ani pohlavím.

Distribuce

Zopiklon se z cévního systému distribuuje rychle. Vazba na plazmatické bílkoviny je nevýznamná (45 %) a není satureovatelná. Interakce prostřednictvím vytěsnění z plazmatických bílkovin je nepravděpodobná.

Distribuční objem u dospělých je 1,2 - 1,6 l/kg.

Při kojení je koncentrace v mateřském mléce podobná koncentraci v plazmě. Odhadovaná expozice kojence je maximálně 1% denní dávky matky.

Biotransformace

Zopiklon je metabolizován v játrech třemi hlavními cestami. Interindividuální odchylky jsou minimální. Hlavními metabolity jsou aktivní N-oxid a neaktivní N-desmethyl. Analýza moči prokazuje jejich eliminační poločas 4,5 a 7,4 hodin. Indukce enzymatického systému nebyla u zvířat pozorována, ani při vysokých dávkách. K akumulaci zopiklonu a jeho metabolitů při užívání jednou denně nedochází.

Eliminace

Eliminační poločas zopiklonu v plazmě při užívání doporučené dávky je přibližně 5 hodin. Nízké hodnoty ledvinné clearance 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. Zopiklon a jeho metabolity se vylučují prostřednictvím ledvin (přibližně z 80 %), především jako volné metabolity (N-oxid a N-desmethyl). Pouze okolo 5% zopiklonu je vylučováno močí nezměněno. Zopiklon je vylučován také do slin, což vysvětluje hořkou chuť.

Zvláštní skupiny pacientů

U zdravých starších pacientů nebyla v různých studiích pozorována žádná akumulace.

U pacientů s renální nedostatečností nebyla pozorována akumulace zopiklonu ani jeho metabolitů.

U pacientů s cirhózou jater způsobuje pomalý demetylační proces asi 40% snížení clearance zopiklonu. Proto by měly být u těchto pacientů sníženy dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita zopiklonu je nízká. LD₅₀ po perorálním podání zopiklonu je přibližně 3 g/kg u myši a 800 mg/kg u potkanů. Ve studiích subchronické toxicity způsobily vysoké dávky retardaci růstu a ztrátu hmotnosti u potkanů. Reverzibilní hepatotoxické účinky byly prokázány při vysokých dávkách podávaných krysám a psům. U psů byla v některých studiích patrná anémie. Zvýšený výskyt rakoviny prsní žlázy u samic potkanů byl přičítán zvýšeným sérovým hladinám 17-beta-estradiolu. Zvýšený výskyt nádorů štítné žlázy u potkanů souvisel se zvýšenými sérovými hladinami TSH. U člověka neměl zopiklon na hormony štítné žlázy žádný vliv. Velmi vysoké dávky zopiklonu poškodily kvalitu spermií u potkanů. Zopiklon ve studiích na potkanech nepoškodil plod. U králíků neměl zopiklon na plodnost žádný negativní dopad. Dlouhodobé klinické studie (7,5 mg zopiklonu po dobu 84 dnů) neodhalily žádné změny v objemu ejakulátu, koncentraci spermií, pohyblivosti spermií ani v morfologii.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Předbobtnalý škrob

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého

Magnesium-stearát

Mikrokrystalická celulóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý.

Potah tablety:

Makrogol 4 000

Polyvinylalkohol

Mastek

Indigokarmín (E132)

Oxid titaničitý (E171).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr

Velikost balení: 10, 20, 30, 90 a 100 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vitabalans Oy, Varastokatu 8, 13500 Hämeenlinna, Finsko

8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO

57/310/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 8. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 1. 4. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 10. 2023