

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

MAKNOTTE 7,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 7,5 mg zopiklona.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 33,5 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Filmsko obložena tableta je modre barve, ovalne oblike, dimenzij približno 10 x 5 mm, z vtisnjeno oznako »7,5« in razdelilno zarezo na eni strani.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Maknotte je indicirano za kratkotrajno zdravljenje nespečnosti pri odraslih.

Zopiklon je indiciran le za zdravljenje hude motnje, ki omejuje bolnikove dejavnosti ali mu povzroča hudo stisko.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Uporabite najnižji učinkoviti odmerek. Vzeti ga je treba v enkratnem odmerku in le-tega bolnik ne sme ponovno vzeti tekom iste noči.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek za odrasle je 7,5 mg peroralno pred spanjem. Tega 7,5 mg odmerka se ne sme preseči.

Čas zdravljenja mora biti čim krajši. Na splošno lahko zdravljenje traja od nekaj dni do dveh tednov, največ pa štiri tedne z vključenim postopnim ukinjanjem odmerka.

V nekaterih primerih bo morda zdravljenje potrebno podaljšati preko najdaljšega roka. Podaljšanje preko najdaljšega roka se ne sme zgoditi brez ponovne ocene bolnikovega stanja, saj se tveganje za odvisnost ali zlorabo povečuje s trajanjem zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo je treba vzeti zvečer, tik preden gre bolnik spat.

Posebne skupine

Bolniki z okvaro jeter

Začetni priporočeni odmerek je 3,75 mg zopiklona, po potrebi se poveča na 7,5 mg.

Bolniki z okvaro ledvic

Začetni priporočeni odmerek je 3,75 mg, čeprav kopičenja zopiklona ali njegovih presnovkov pri ledvični odpovedi niso ugotovili.

Bolniki s kronično respiratorno insuficienco

Zdravljenje bolnikov s kronično respiratorno insuficienco je treba začeti s 3,75 mg zopiklona in ga po potrebi povečati na 7,5 mg.

Pediatrična populacija

Zopiklona se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker varnost in učinkovitost zopiklona v tej starostni skupini še nista bili dokazani (glejte poglavje 4.4).

Starejši bolniki

Zdravljenje starejših bolnikov je treba začeti z odmerkom 3,75 mg zopiklona in ga po potrebi povečati na 7,5 mg.

Način uporabe

peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

Zopiklon je kontraindiciran pri bolnikih:

- z znano preobčutljivostjo na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- z miastenijo gravis;
- z respiratorno insuficienco;
- s hudim sindromom apneje med spanjem;
- s hudo okvaro jeter;
- ki imajo predhodne izkušnje z nenavadnim vedenjem v spanju po jemanju zopiklona.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred predpisovanjem hipnotika je treba ugotoviti vzroke nespečnosti, kadar koli je to mogoče, in zdraviti osnovne dejavnike.

Depresija dihanja

Ker lahko hipnotiki zavrejo dihalno funkcijo, je potrebna previdnost pri predpisovanju zopiklona bolnikom z oslabljeno dihalno funkcijo (glejte poglavje 4.8).

Psihomotorične motnje

Kot druga sedativna/hipnotična zdravila ima tudi zopiklon zaviralne učinke na osrednji živčni sistem (CNS – Central Nervous System).

Tveganje za psihomotorične motnje, vključno s sposobnostjo vožnje, se poveča:

- če zopiklon vzamete v 12 urah pred opravljanjem dejavnosti, ki zahtevajo budnost,
- če je uporabljen večji odmerek od priporočenega odmerka ali,
- če se sočasno jemlje z drugimi zaviralci CNS, alkoholom ali drugimi zdravili, ki povečujejo koncentracijo zopiklona v krvi (glejte poglavje 4.5).

Bolnike je treba opozoriti, da se po zaužitju zopiklona, zlasti v prvih 12 urah po dajanju, ne ukvarjajo z nevarnimi dejavnostmi, ki zahtevajo popolno budnost ali motorično koordinacijo, kot so upravljanje strojev ali vožnja.

Tveganje pri sočasni uporabi z opioidi

Sočasna uporaba zopiklona in opioidov lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj se sedativna zdravila, kot so benzodiazepini, ali sorodna zdravila, kot je zopiklon, lahko sočasno predpisujejo z opiodi le pri bolnikih, pri katerih ni drugih možnosti zdravljenja.

Pri odločitvi, da se zopiklon predpiše sočasno z opiodi, je treba uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše (glejte tudi splošna priporočila za odmerjanje v poglavju 4.2).

Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojava znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. Zato je zelo priporočljivo obvestiti bolnike in njihove skrbnike, naj spremljajo možne znake in te simptome (glejte poglavje 4.5).

Toleranca

Dolgotrajna uporaba hipnotikov/sedativov, ki traja nekaj tednov, lahko povzroči zmanjšano učinkovitost zdravila (toleranca). Vendar pa tolerance na zopiklon za obdobja zdravljenja do 4 tednov niso ugotovili.

Odvisnost

Uporaba zopiklona lahko privede do zlorabe in/ali fizične in psihične odvisnosti.

Tveganje za zasvojenost in zlorabo se povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja. O primerih zasvojenosti so pogosteje poročali pri bolnikih, zdravljenih z zopiklonom več kot 4 tedne. Tveganje za zasvojenost je večje pri bolnikih z anamnezo psihiatričnih motenj in/ali zlorabe alkohola, narkotikov ali drog. Zopiklon je treba uporabljati zelo previdno pri bolnikih, ki trenutno ali v anamnezi zlorabljajo ali so zasvojeni z alkoholom, narkotiki ali zdravili.

Če pride do fizične odvisnosti, lahko nenadna prekinitev zdravljenja povzroči odtegnitvene simptome, kot so glavobol, bolečine v mišicah, hudo tesnobo, napetost, vznemirjenost, zmedenost in razdražljivost. V hudih primerih se lahko pojavijo spremenjeno dožemanje resničnosti, depersonalizacija, hiperakuzija, otrplost in mravljinčenje v okončinah, preobčutljivost na svetlobo, hrup in fizični stik, halucinacije ali epileptični napadi.

Povratna nespečnost

Opisan je prehodni sindrom ob ukinitvi zdravljenja, za katerega je značilen ponovni pojav simptomov – še bolj okrepljen – zaradi katerih je bilo zdravljenje uvedeno. Lahko ga spremljajo druge reakcije, kot so nihanje razpoloženja, tesnoba ali motnje spanja in nemir.

Ker je tveganje za odtegnitveni/povratni učinek večje po nenadni ukinitvi zdravljenja z zopiklonom, zlasti po dolgotrajnem zdravljenju, je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka do njegove dokončne ukinitve in posveta z bolnikom.

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja mora biti čim krajše (glejte poglavje 4.2). Ne sme trajati več kot 4 tedne, vključno s časom, potrebnim za postopno zmanjševanje odmerka.

Zdravljenja nikoli ne smete podaljšati brez ponovne ocene bolnikovega stanja.

Mogoče bo koristno, če bolnika na začetku zdravljenja obvestite, da bo zdravljenje časovno omejeno, in mu natančno razložite, kako boste postopno zmanjševali odmerek. Pomembno je tudi, da se bolnik zaveda možnosti pojava povratnega učinka, kar bo zmanjšalo njegovo zaskrbljenost zaradi simptomov, ki se lahko pojavijo ob prenehanju jemanja zdravila.

Amnezija

Zopiklon lahko povzroči anterogradno amnezijo, zlasti če je spanje prekinjeno ali če se po zaužitju tablete odloži spanje.

To dejstvo se pogosteje pojavi več ur po zaužitju zdravila, zato morajo bolniki, da bi zmanjšali s tem povezano tveganje za anterogradno amnezijo:

- omogočiti neprekinjen spanec 7-8 ur (poln nočni spanec) (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki)

- tableto vzeti tik pred spanjem zvečer.

Druge psihiatrične in paradokсне reakcije

Pomirjevala/hipnotiki, kot je zopiklon, lahko povzročijo druge psihiatrične in paradokсне reakcije, kot so nemir, vznemirjenost, razdražljivost, agresivnost, blodnje, napadi besa, nočne more, halucinacije, psihoze, neprimerno vedenje in druge vedenjske motnje (glejte poglavje 4.8).

Če se kaj od tega pojavi, je treba zdravljenje z zopiklonom prekiniti.

Te reakcije so pogostejše pri starejših bolnikih.

Hoja med spanjem in podobne oblike vedenja

Pri bolnikih, ki so vzeli zopiklon in niso bili povsem budni, so poročali o hoji med spanjem in podobnih nenavadnih oblikah vedenja med spanjem, kot so vožnja med spanjem, kuhanje, uživanje hrane, telefonski pogovori ali spolni odnosi z amnezijo za ta dogodek. Ti dogodki se lahko pojavijo po prvi uporabi ali vsaki naslednji uporabi zopiklona. Če se pri bolniku pojavi nenavadno vedenje med spanjem, je treba zdravljenje z zopiklonom zaradi nevarnosti za bolnika in druge takoj ukiniti (glejte poglavje 4.3). Uporaba alkohola in drugih zaviralcev CNS skupaj z zopiklonom ter uporaba zopiklona v odmerkih, ki presegajo največji priporočeni odmerek, lahko poveča tveganje za takšno vedenje.

Samomorilne misli/poskus samomora/samomor in depresija

Nekatere epidemiološke študije kažejo na povečano pojavnost samomorilnih misli, poskusov samomora in samomorov pri bolnikih z depresijo ali brez nje, ki se zdravijo z benzodiazepini ali drugimi hipnotiki, vključno z zopiklonom. Vendar pa vzročne povezave ni bilo mogoče dokazati. Tako kot pri drugih sedativih/hipnotikih je treba zdravilo Maknotte uporabljati previdno pri bolnikih s simptomi depresije. Lahko je prisotna nagnjenost k samomoru, zato je treba tem bolnikom dati najmanjši odmerek zopiklona, da zmanjšamo tveganje za namerno preveliko odmerjanje. Med uporabo zopiklona je mogoče razkriti že obstoječo depresijo. Ker je nespečnost lahko simptom depresije, je treba bolnika ponovno pregledati, če nespečnost vztraja.

Posebne skupine bolnikov

Starejšim bolnikom je treba dati manjši odmerek. Pri bolnikih s kronično dihalno odpovedjo je priporočljivo uporabljati manjše odmerke zaradi povezanega tveganja za depresijo dihanja. Zopiklon ni indiciran pri bolnikih s hudo jetrno insuficienco zaradi povezanega tveganja za encefalopatijo.

Zopiklon ni priporočljiv za prvo linijo zdravljenja psihotičnih bolezni.

Zopiklona ne smete uporabljati samostojno za zdravljenje anksioznosti, povezane z depresijo (nevarnost samomora).

Zopiklon je treba uporabljati zelo previdno pri bolnikih z anamnezo zlorabe drog ali alkohola.

Pediatrična populacija

Zopiklona se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker varnost in učinkovitost zopiklona v tej skupini nista bili dokazani.

Zdravilo Maknotte vsebuje laktozo monohidrat in natrij

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Alkohol

Sočasno uživanje z alkoholom ni priporočljivo. Sedativni učinek zopiklona se lahko poveča, če se zdravilo kombinira z alkoholom, kar lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Sočasna uporaba pri kateri je potrebna previdnost:

Sočasna uporaba z zaviralci CNS

Pri sočasni uporabi z antipsihotiki (nevroleptiki), hipnotiki, anksiolitiki/sedativi, antidepresivi, narkotični analgetiki, antiepileptiki, anestetiki in sedativni antihistaminiki se lahko poveča zaviralni učinek zopiklona na CNS.

Sočasna uporaba opioidnih analgetikov lahko okrepi občutek euforije, kar lahko poveča psihično odvisnost.

Zaviralci in induktorji CYP450

Vpliv eritromicina na farmakokinetiko zopiklona so preučevali pri 10 zdravih prostovoljcih. AUC zopiklona se je v prisotnosti eritromicina povečala za 80 %, kar kaže, da lahko eritromicin zavira presnovo zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Posledica tega je okrepljen hipnotični učinek zopiklona.

Ker se zopiklon presnavlja z izoenzimom citokroma P450 (CYP) 3A4 (glejte poglavje 5.2), se lahko plazemske koncentracije zopiklona zvišajo pri sočasni uporabi z zaviralci CYP3A4, kot so eritromicin, klaritromicin, ketokonazol, itraconazol in ritonavir.

Pri sočasni uporabi z zaviralci CYP3A4 bo morda potrebno zmanjšanje odmerka zopiklona. Nasprotno, koncentracije zopiklona v plazmi se lahko zmanjšajo pri sočasni uporabi z induktorji CYP3A4, kot so rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin in šentjanževka. Pri sočasni uporabi z induktorji CYP3A4 bo morda potrebno povečanje odmerka zopiklona (glejte poglavje 4.4).

Opioidi

Sočasna uporaba sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini, ali sorodna zdravila (zopiklon), z opiodi poveča tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt zaradi aditivnega depresivnega učinka na CNS. Odmerek in trajanje sočasnega zdravljenja morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zopiklona med nosečnostjo ni priporočljiva.

Študije na živalih ne kažejo neposrednega ali posrednega vpliva na sposobnost razmnoževanja.

Zopiklon prehaja skozi posteljico.

Velika količina podatkov o nosečnicah (več kot 1000 izidov nosečnosti), zbranih iz kohortnih študij, ni pokazala dokazov o pojavu malformacij po izpostavljenosti benzodiazepinom ali učinkovinam, podobnim benzodiazepinom, v prvem trimesečju nosečnosti. Vendar pa so nekatere študije primerov in kontrol pokazale povečano pojavnost razcepljene ustnice in neba, povezano z uporabo benzodiazepinov med nosečnostjo.

Po jemanju benzodiazepinov ali učinkovin, podobnih benzodiazepinom, v drugem in/ali tretjem trimesečju nosečnosti so opisani primeri zmanjšane gibanja plodu in variabilnosti srčne frekvence pri plodu. Uporaba benzodiazepinov ali učinkovin, podobnih benzodiazepinom, vključno z zopiklonom v pozni nosečnosti ali med porodom je bilo povezano z učinki na novorojenčka, kot so hipotermija, hipotonija, težave s hranjenjem (sindrom ohlapnega dojenčka) in depresija dihanja, zaradi farmakološkega delovanja zdravila. Poročali so o primerih hude respiratorne depresije pri novorojenčkih.

Poleg tega se je pri dojenčkih mater, ki so v pozni nosečnosti kronično jemale sedative/hipnotike, lahko razvila fizična odvisnost in lahko pri njih obstaja tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov v postnatalnem obdobju. Priporoča se ustrezno spremljanje novorojenčka v postnatalnem obdobju.

Če se zopiklon predpiše ženski v rodni dobi, jo je treba obvestiti, naj se posvetuje z zdravnikom in se pogovori o prekinitvi zdravljenja, če namerava zanositi ali sumi, da je noseča.

Dojenje

Čeprav je koncentracija zopiklona v materinem mleku zelo nizka, se zopiklona ne sme uporabljati pri doječih materah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zopiklon povzroči spanec. Spremeni lahko sposobnost reagiranja, oteži koncentracijo in povzroči amnezijo, zlasti na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka. Možno je tudi, da zaspanost vztraja tudi jutro po zaužitju zdravila. Odsvetuje se vožnja vozil ali upravljanje strojev, katerih uporaba zahteva posebno pozornost ali koncentracijo, dokler se ne preveri, da sposobnost za opravljanje teh dejavnosti ni prizadeta.

Zopiklon lahko zaradi svojih farmakoloških lastnosti in učinkov na osrednji živčni sistem vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Tveganje za psihomotorične motnje, vključno z zmanjšano sposobnostjo vožnje, je večje, če:

- se zopiklon vzame v 12 urah pred opravljanjem dejavnosti, ki zahtevajo budnost,
- se uporabi večji odmerek od priporočenega ali
- se zopiklon jemlje hkrati z drugimi sredstvi za zaviranje CNS, alkoholom ali drugimi zdravili, ki povečujejo raven zopiklona v krvi (glejte poglavje 4.5).

Bolnikom je treba svetovati, naj ne opravljajo dejavnosti, ki zahtevajo popolno budnost ali motorično koordinacijo, kot je upravljanje strojev ali vožnja motornih vozil, zlasti v 12 urah po dajanju zopiklona.

To tveganje se poveča ob sočasnem uživanju alkohola (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi). Poleg tega lahko nezadostna obdobja spanja poslabšajo budno stanje.

4.8 Neželeni učinki

Uporablja se naslednja pogostnost neželenih učinkov:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)

zelo redki ($< 1/10\,000$)

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema				angioedem, anafilaktične reakcije	
Psihiatrične motnje		nočne more, vznemirjenost	zmedenost, motnje libida, razdražljivost, agresivnost, halucinacije		nemir, blodnje, napadi besa, nenormalno vedenje (lahko povezano z amnezijo), somnambulizem in nenavadno vedenje v spanju, vključno s hojo med spanjem (glejte poglavje 4.4), odvisnost,

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
					odtegnitveni sindrom (glejte poglavje 4.8). Pri uporabi zopiklona ali podobnih zdravil se redko lahko pojavijo psihiatrične in paradoksne reakcije, ki so lahko hude in se pogosteje pojavljajo pri starejših bolnikih.
Bolezni živčevja	disgevizija (grenak okus je najpogostejše opažen neželeni učinek zopiklona), dnevna (rezidualna) somnolenca	omotica, glavobol	anterogradna amnezija (lahko se razvije pri terapevtskih odmerkih, pri čemer je tveganje večje, če se odmerek poveča. Amnestični učinki so lahko povezani z neprimernim vedenjem (glejte poglavje 4.4))		ataksija, parestezija, kognitivne motnje, kot so motnje spomina, motnje pozornosti, motnje govora
Očesne bolezni					dvojni vid
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja (glejte poglavje 4.4)		depresija dihanja (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil	suha usta	navzea			dispepsija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				blago do zmerno zvišanje transaminaz in/ali alkalne fosfataze v krvi	
Bolezni kože in podkožja			pruritus, izpuščaj		
Bolezni mišično-					mišična oslabelost

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
skeletenega sistema in vezivnega tkiva					
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost			
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			padci (predvsem pri starejših bolnikih)		

Zasvojenost

Jemanje zopiklona (tudi v terapevtskih odmerkih) lahko povzroči razvoj fizične zasvojenosti: prekinitev zdravljenja lahko povzroči razvoj odtegnitvenih ali povratnih simptomov (glejte poglavje 4.4).

Lahko se pojavi psihološka odvisnost. Poročali so o primerih zlorabe hipnotikov, vključno z zopiklonom.

Odtegnitveni sindrom

Po prekinitvi zdravljenja z zopiklonom so poročali o odtegnitvenem sindromu (glejte poglavje 4.4). Odtegnitveni simptomi so različni in lahko vključujejo povratno nespečnost, bolečine v mišicah, anksioznost, tremor, znojenje, vznemirjenost, zmedenost, glavobol, palpitacije, tahikardijo, delirij, nočne more in razdražljivost. V hudih primerih se lahko pojavijo naslednji simptomi: izguba občutka za resničnost, depersonalizacija, hiperakuzija, otrplost in mravljinčenje v okončinah, preobčutljivost za svetlobo, hrup in fizični stik, halucinacije. V zelo redkih primerih se lahko pojavijo krči.

Depresija

Uporaba zopiklona lahko razkrije že obstoječo depresijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi:

Simptomi prevelikega odmerjanja se običajno kažejo z različnimi stopnjami depresije osrednjega živčnega sistema, ki segajo od zaspanosti do kome, odvisno od zaužite količine. V zmernih primerih simptomi vključujejo zaspanost, zmedenost in letargijo; v hujših primerih lahko simptomi vključujejo ataksijo, hipotonijo, hipotenzijo, methemoglobinemijo, depresijo dihanja in komo.

Tako kot pri benzodiazepinih preveliko odmerjanje ni smrtno nevarno, razen če se njegovo jemanje kombinira z drugimi zaviralci osrednjega živčnega sistema, vključno z alkoholom.

Drugi dejavniki tveganja, kot sta prisotnost sočasne bolezni ali oslabeledost bolnika, lahko prispevajo k resnosti simptomov in v zelo redkih primerih povzročijo smrtni izid.

Pri kliničnem zdravljenju prevelikega odmerjanja katerega koli zdravila je treba vedno upoštevati možnost, da je bolnik zaužil več zdravil.

Zdravljenje:

Po prevelikem odmerjanju zopiklona je treba izzvati bruhanje (v eni uri), če je bolnik pri zavesti, ali opraviti izpiranje želodca z ohranitvijo dihalnih poti, če je bolnik nezavesten. Če praznjenje želodca ne pomaga, je treba dati aktivno oglje za zmanjšanje absorpcije. Izpiranje želodca ali aktivno oglje bo pomagalo le, če se ga uporabi kmalu po zaužitju.

Priporočljivo je simptomatsko in podporno zdravljenje v ustreznem kliničnem centru. Posebno pozornost je treba posvetiti delovanju dihal ter srca in ožilja, če bolnik potrebuje sprejem v enoto za intenzivno nego.

Hemodializa ni učinkovita zaradi velikega volumna porazdelitve zopiklona.

Flumazenil se lahko uporabi kot antidot.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, benzodiazepinom sorodna zdravila, oznaka ATC: N05CF01

Zopiklon je hipnotik, ki spada v skupino ciklopirolonov. Ima hipnotične, sedativne, anksiolitične, antikonvulzivne in farmakološke lastnosti za sproščanje mišic. Ti učinki so povezani s specifičnim agonističnim delovanjem na receptorje osrednjega živčnega sistema, ki pripadajo makromolekularnemu kompleksu GABA_A, ki uravnava odpiranje kloridnih kanalčkov.

Dokazano je, da zopiklon skrajša čas za uspavanje in zmanjša število prebujanj ponoči, s čimer podaljša trajanje spanja ter izboljša kakovost spanja in jutranjega prebujanja. Pri preučevanih in priporočenih odmerkih so učinki zopiklona povezani s specifičnim elektroencefalografskim profilom, ki se razlikuje od profila benzodiazepinov. Pri bolnikih z nespečnostjo zopiklon zmanjša stopnjo I, podaljša stopnjo II, medtem ko so faze globokega spanca nespremenjene ali podaljšane (III in IV), kot tudi REM faza spanja.

Objektivna študija odtegnitvenih simptomov, izvedena s polisomnografskimi posnetki, ni razkrila znatne povratne nespečnosti po zdravljenju do 28 dni. Tudi druge študije so pokazale netoleranco za hipnotično aktivnost zopiklona v obdobjih zdravljenja do 17 tednov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Zopiklon se hitro absorbira. Najvišja koncentracija je dosežena v 1,5-2 urah in je približno 30 ng/ml po odmerku 3,75 mg oziroma 60 ng/ml po odmerku 7,5 mg. Med spoloma ni razlik v absorpciji. Absorpcija se ne spremeni z zaužitjem hrane.

Porazdelitev

Zdravilo se hitro porazdeli iz ožilja. Vezava na beljakovine v plazmi je šibka (približno 45 %) in ni nasičena. Tveganje medsebojnega delovanja zdravil zaradi vezave na beljakovine je zelo majhno. Volumen porazdelitve je 91,8 -104,6 l.

Med dojenjem so kinetični profili zopiklona v materinem mleku in plazmi podobni. Ocenjeni odmerek, ki ga dojenček prejme z dojenjem v 24 urah, ne presega 1,0 % odmerka, ki ga je prejela mati.

Biotransformacija

Po večkratni uporabi ne pride do kopičenja zopiklona in njegovih presnovkov. Razlike med posamezniki so majhne. Zopiklon se pri ljudeh obsežno presnavlja v dva glavna presnovka, derivat N-oksida (farmakološko aktiven pri živalih) in N-demetilni presnovek (farmakološko neaktiven pri živalih). Študija *in vitro* kaže, da je citokrom P450 (CYP3A4) glavni izoencim, ki sodeluje pri presnovi zopiklona v njegova dva presnovka, in da CYP2C8 sodeluje tudi pri tvorbi N-demetil zopiklona. Njihov navidezni razpolovni čas, ocenjen na podlagi podatkov iz urina, je približno 4,5 ure oziroma 7,4 ure. Pri živalih niso opazili indukcije encimov, niti pri velikih odmerkih.

Izločanje

Pri priporočenih odmerkih je razpolovni čas izločanja nespremenjenega zopiklona približno 5 ur. Majhen ledvični očistek nespremenjenega zopiklona (povprečno 8,4 ml/min) v primerjavi s plazemskim očistkom (232 ml/min) kaže, da je očistek zopiklona predvsem presnovni. Zopiklon se izloča z urinom (približno 80 %), predvsem v obliki prostih presnovkov (N-oksid in N-dimetilni derivati), in z blatom (približno 16 %).

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih niso poročali o kopičenju zdravila v plazmi pri ponavljajočih se odmerkih, čeprav je prišlo do rahlega zmanjšanja presnove v jetrih in podaljšanja razpolovne dobe do približno 7 ur.

Ledvična insuficienca

Pri bolnikih z ledvično insuficienco pri dolgotrajni uporabi niso opazili kopičenja zopiklona ali njegovih presnovkov. Zopiklon je mogoče odstraniti s hemodializo. Vendar pa hemodializa ni učinkovita za zdravljenje prevelikega odmerjanja zaradi velikega volumna porazdelitve zopiklona (glejte poglavje 4.9).

Odpoved jeter

Pri bolnikih s cirozo se plazemski očistek zopiklona zmanjša za približno 40 %, kar je povezano z zmanjšanjem procesa demetilacije.

Zato je treba pri teh bolnikih odmerke prilagoditi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije na živalih (miši, podgane, kunci in psi) kažejo, da so vrednosti LD₅₀ 1500 do 3000-krat višje od terapevtskega odmerka, kar pomeni zelo nizko toksičnost. Študije kronične toksičnosti kažejo, da odmerki do 200 mg/kg (podgana) in do 25 mg/kg (pes), dani v obdobju od 3 do 18 mesecev, ne povzročijo bistvenih patoloških sprememb ali kliničnih in bioloških učinkov.

Mutageni potencial zopiklona so proučevali s testi *in vitro*: *Salmonella typhimurium* (Amesov test), z in brez presnovne aktivacije, *Escherichia coli* in *Saccharomyces cerevisiae*. Izvedeni so bili tudi testi *in vivo*: mišji mikronukleusni test, mišji dominantni letalni test. Nobeden od teh testov ni odkril mutagenega učinka.

Študije kancerogenosti na podganah in miših (2 leti) do odmerka 100 mg/kg niso pokazale z zdravljenjem povezanih nepravilnosti.

Študije plodnosti samcev, opravljene na podganah, miših in kuncih, so pri odmerku 120 mg/kg zopiklona pokazale zaviranje gibljivosti semenčic pri podganah in brez sprememb pri miših in kuncih.

V študijah na živalih z odmerki do 125 mg/kg zopiklona, ki se uporabljajo od zgodnje brejosti, niso opazili teratogenih učinkov ali nepravilnosti v postnatalnem razvoju.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat

laktoza monohidrat

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

povidon

koruzni škrob

silicijev dioksid, koloidni brezvodni

magnezijev stearat

Filmska obloga tablete:

hipromeloza

titanov dioksid (E171)

smukec

makrogol 400

briljantno modro FCF (E133)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bel neprozoren pretisni omot (PVC/PVDC//Al), v škatli.

Pakiranje vsebuje 30 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Makpharm d.o.o.

Trnjanska cesta 37/1

10000 Zagreb

Hrvaška

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/25/03226/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18.7.2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18.4.2025

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Javne agencije Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (<http://www.cbz.si>).