

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Zopiclone Bril 3,75 mg potahované tablety  
Zopiclone Bril 7,5 mg potahované tablety

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Zopiclone Bril 3,75 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje 3,75 mg zopiclonum

Pomocné látky: Jedna potahovaná tableta obsahuje 16,75 mg monohydrátu laktózy.

Zopiclone Bril 7,5 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje 7,5 mg zopiclonum.

Pomocné látky: Jedna potahovaná tableta obsahuje 33,50 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Potahované tablety

Zopiclone Bril 3,75 mg potahované tablety: Modré kulaté bikonvexní potahované tablety, na obou stranách hladké.

Zopiclone Bril 7,5 mg potahované tablety: Bílé až téměř bílé, kulaté bikonvexní potahované tablety, na jedné straně vyraženo „BL“, na druhé straně hladké.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

Krátkodobá léčba nespavosti.

Benzodiazepiny a látky na bázi benzodiazepinů jsou indikovány pouze v případě, kdy je porucha těžká, invalidizující nebo vystavuje jedince extrémnímu stresu.

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčba zopiklonem by měla být co nejkratší.

Léčba by obecně měla trvat několik dnů až 2 týdny, s maximem 4 týdnů včetně fáze snižování dávky. V určitých případech může být nezbytné prodloužení léčby přes maximální období. Pokud je to nutné, mělo by se to uskutečnit až po novém přehodnocení stavu pacienta.

Zopiclone 3,75 mg: Doporučená dávka pro dospělé je 7,5 mg (dvě tablety o síle 3,75 mg). Tato dávka by se neměla překračovat.

Zopiclone 7,5 mg: Doporučená dávka pro dospělé je 7,5 mg (jedna tableta). Tato dávka by se neměla překračovat.

Přípravek by se měl užít těsně před ulehnutím k spánku.

U starších osob, pacientů s jaterním selháním nebo chronickou respirační insuficiencí by měla být léčba zahájena dávkou 3,75 mg.

I když nebyla u pacientů s renální insuficiencí zjištěna žádná akumulace zopiklonu a jeho metabolitů, doporučuje se zahájit léčbu pacientů se sníženou funkcí ledvin dávkou 3,75 mg.

### **Pediatričtí pacienti**

Zopiklon je kontraindikován u dětí a adolescentů mladších 18 let (viz bod 4.3).

### **4.3 Kontraindikace**

Zopiklon je kontraindikován v následujících případech:

- přecitlivělost na léčivou látku nebo jakékoliv z pomocných látek přípravku,
- myasthenia gravis,
- těžká respirační insuficience,
- syndrom spánkové apnoe,
- děti a adolescenti do 18-ti let věku,
- těžká jaterní insuficience.

### **4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití**

Před zahájením léčby zopiklonem je třeba se zaměřit na jakoukoliv základní příčinu nespavosti.

#### *Závislost*

Použití benzodiazepinů a látek na bázi benzodiazepinů může vést k fyzické a psychické závislosti na tyto přípravky. Riziko závislosti se zvyšuje při vyšší dávce a delším období léčby. Riziko závislosti je také vyšší u pacientů s anamnézou alkoholového nebo lékového abúzu nebo těch, kteří trpí významnou poruchou osobnosti. Pokud dojde k fyzické závislosti, bude náhlé přerušení léčby doprovázeno příznaky z vysazení. Mohou se projevit jako bolesti hlavy, bolesti svalů, extrémní úzkost, napětí, neklid, zmatenost a podrážděnost. V těžkých případech se mohou objevit následující příznaky: derealizace, depersonalizace, hyperakuze, tupost a brnění končetin, hypersenzitivita na světlo, hluk nebo fyzický kontakt, halucinace nebo epileptické záchvaty. Byly hlášeny vzácné případy abúzu.

#### *Rebound insomnie*

Po přerušení léčby benzodiazepinem nebo látkami na bázi benzodiazepinů se může objevit dočasný syndrom, při němž se příznaky, které vedly k léčbě benzodiazepinem nebo látkami na bázi benzodiazepinů vracejí v ještě závažnější formě. Tento syndrom může být doprovázen jinými reakcemi, mezi něž patří změny nálady, úzkost a neklid. Vzhledem k tomu, že riziko příznaků z vysazení nebo rebound příznaků je větší po rychlém přerušení léčby, doporučuje se snížit dávku postupně.

### *Doba trvání léčby*

Doba trvání léčby by měla být co nejkratší (viz Dávkování a způsob podání), ale nikoliv delší než 4 týdny, včetně procesu snižování dávky. Toto období se může překračovat pouze po přehodnocení stavu pacienta. Může být přínosné na začátku léčby pacienta informovat, že léčba bude mít krátké trvání, a vysvětlit mu přesně, jak snížit postupně dávku. Také je důležité pacientovi zmínit možnost vzniku rebound fenoménu, aby se minimalizovaly jakékoliv obavy ze vzniku takových příznaků během období snižování dávky. V případě benzodiazepinů a látek na bázi benzodiazepinů s krátkodobým účinkem se ukazuje, že se příznaky z vysazení mohou objevovat v průběhu dávkovacího intervalu, zejména pokud je dávka vysoká.

### *Tolerance*

Hypnotický účinek krátkodobě působících benzodiazepinů a látek na bázi benzodiazepinů se může snížit po opakovaném použití po dobu několika týdnů. U zopiklonu se však nevyskytla žádná výrazná tolerance během maximálního léčebného období trvajících 4 týdny.

### *Anterográdní amnézie*

Benzodiazepiny a látky na bázi benzodiazepinů mohou způsobovat anterográdní amnézii, zejména několik hodin po užití přípravku. Za účelem snížení rizika by měli pacienti zajistit, že budou schopni mít nepřerušovaný spánek po dobu 7 – 8 hodin (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

### *Psychiatrické a "paradoxní" reakce*

Je známo, že reakce, jako je neklid, agitace, podrážděnost, agrese, bludy, výbuchy zlosti, noční můry, halucinace, psychózy, nevhodné chování a další poruchy chování se mohou objevit během použití benzodiazepinů a látek na bázi benzodiazepinů. Pokud k tomu dojde, je třeba podávání léčivého přípravku ukončit. Riziko těchto reakcí je vyšší u dětí a starších osob.

### *Somnambulismus a související chování*

Náměšičnictví a další související chování, jako je „řízení ve spánku“, příprava a konzumace jídla nebo telefonování s amnézií na událost, byly hlášeny u pacientů, kteří užili zopiklon a kteří nebyli zcela probuzeni. Požití alkoholu a dalších léků působících depresivně na CNS spolu se zopiklonem pravděpodobně zvyšuje riziko takového chování, stejně jako použití zopiklonu při dávkách převyšujících maximální doporučenou dávku. Ukončení podávání zopiklonu by se mělo zvážit u pacientů, kteří takové chování udávají (viz bod 4.5).

### *Zvláštní skupiny pacientů*

Pro starší osoby: viz Dávkování a způsob podání. Nižší dávka je doporučena pacientům s chronickou respirační insuficiencí v důsledku rizika deprese dýchání. Benzodiazepiny a látky na bázi benzodiazepinů nejsou vhodné pro léčbu pacientů s těžkou jaterní insuficiencí, protože mohou podpořit vznik encefalopatie. Benzodiazepiny a látky na bázi benzodiazepinů nejsou doporučeny jako primární léčba psychóz. Benzodiazepiny a látky na bázi benzodiazepinů by se neměly používat jako výhradní léčba deprese nebo úzkosti spojené s depresí (u takových pacientů může dojít k sebevraždě). Benzodiazepiny a látky na bázi benzodiazepinů by se měly podávat s extrémní opatrností u pacientů se zneužíváním alkoholu nebo léků v anamnéze.

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými hereditárními problémy, jako jsou intolerance galaktózy, vrozený deficit laktázy nebo malabsorpce glukózy a galaktózy by neměli tento léčivý přípravek užívat.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

##### *Nedoporučené:*

Současné požití s alkoholem není doporučeno, protože se sedativní účinek zopiklonu může zintenzivnit. To může ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

##### *Je třeba vzít v úvahu:*

Kombinace s jinými centrálně depresivními látkami, jako jsou antipsychotika (neuroleptika), hypnotika, anxiolytika/sedativa, antidepressiva, narkotická analgetika, antiepileptika, anestetika a sedativní antihistaminika, může zvýšit supresivní účinek zopiklonu na centrální nervový systém, a proto je třeba ji důkladně zvážit.

V případě narkotických analgetik může dojít k potenciaci euforie, která může vést ke zvýšení psychologické závislosti.

Kombinace zopiklonu se myorelaxancii může zvýšit svalově relaxační účinek.

Vzhledem k tomu, že je zopiklon metabolizován působením CYP3A4, plazmatické hladiny zopiklonu, a tím účinek zopiklonu mohou být zvýšené při použití v kombinaci s léky, které inhibují CYP3A4, jako jsou makrolidová antibiotika, azolová antimykotika a inhibitory HIV proteáz a také grepová šťáva. Snížení dávky je třeba zvážit, pokud je zopiklon podáván souběžně s inhibitory CYP3A4. Léky, které indukují CYP3A4, jako je fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, rifampicin a produkty obsahující třezalku, mohou snižovat plazmatické hladiny zopiklonu, a tím jeho účinek.

Účinek erythromycinu na farmakokinetiku zopiklonu byl studován u 10 zdravých subjektů. AUC zopiklonu je zvýšena o 80% v přítomnosti erythromycinu, což znamená, že erythromycin může inhibovat metabolismus léků metabolizovaných CYP3A4. Důsledkem je, že se hypnotický účinek zopiklonu může zvýšit.

#### 4.6 Těhotenství a kojení

##### *Těhotenství*

Bezpečnost použití u těhotných žen nebyla stanovena.

Studie na zvířatech ukázaly, že zopiklon částečně prochází placentou a nemá žádné teratogenní účinky. Zopiklon by se neměl používat během těhotenství, pokud to není jednoznačně nutné.

Pokud je ze závažných zdravotních důvodů zopiklon předepsán během posledních tří měsíců těhotenství nebo během porodu, je možné u novorozence očekávat účinky, jako je hypotermie, hypotenze, hypotonie, respirační deprese a snížený sací reflex (syndrom „floppy infant“) v důsledky farmakologických vlastností produktu. Vzhledem k vývoji fyzické závislosti se mohou u novorozenců matek, které užívaly dlouhodobě zopiklon během posledních měsíců těhotenství, vyskytnout příznaky z vysazení.

Pokud je zopiklon předepsán ženám v plodném věku, je třeba je upozornit, že pokud plánují otěhotnět nebo si myslí, že jsou těhotné, měly by kontaktovat svého lékaře ohledně ukončení léčby.

##### *Kojení*

Bezpečnost použití během kojení nebyla stanovena.

Zopiklon a jeho metabolity jsou vylučovány do mateřského mléka. I když je koncentrace v mateřském mléce velmi nízká, neměl by se zopiklon předepisovat ženám během období kojení.

##### *Fertilita*

Zopiklon způsobil pokles plodnosti u samců potkanů (viz bod 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sedace, amnézie, porucha koncentrace a porucha svalové funkce může snížit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Riziko je zvýšené při současném užívání alkoholu. Riziko je ještě vyšší, pokud je délka spánku nedostatečná. Pacienty je třeba varovat, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud léčba neskončila nebo nebylo stanoveno, že je výkonnost nenarušená. Vzhledem k reziduálním účinkům je třeba toto varování zvážit také ráno po podání zopiklonu.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

V této části jsou frekvence nežádoucích účinků definovány následujícím způsobem: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Hořká chuť nebo kovová pachůť jsou nejčastější vedlejší účinky zopiklonu.

U pacientů léčených zopiklonem byly pozorovány následující vedlejší účinky.

##### *Poruchy imunitního systému*

Vzácné: alergické reakce, kožní reakce, jako je svědění a kožní vyrážka (včetně kopřivky).

Velmi vzácné: anafylaktické reakce a angioedém,

Stevens Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza / Lyellův syndrom, erythema multiforme.

##### *Psychiatrické poruchy*

Vzácné: otupělé emoce, zmatenost a deprese. Paradoxní reakce, jako je neklid, agitace, podrážděnost, agrese, bludy, výbuchy hněvu, noční můry, halucinace, psychózy, nevhodné chování nebo jiné poruchy chování.

Velmi vzácné: snížené libido.

Není známo: fyzická a psychická závislost.

Viz také část „Deprese“, „Psychiatrické a paradoxní reakce“ a „Závislost“.

##### *Poruchy nervového systému*

Velmi časté: hořká nebo kovová chuť (dysgeusie).

Časté: ospalost následující den, snížená bdělost, bolesti hlavy, závratě.

Vzácné: amnézie, porucha koordinace, ataxie (objevuje se krátce po zahájení léčby a obecně mizí po opakovaném podání), omámenost.

Není známo: somnambulismus (viz bod 4.4).

Viz také část „Amnézie“.

##### *Poruchy oka*

Vzácné: dvojité vidění (objevuje se krátce po zahájení léčby a obecně mizí po opakovaném podání).

##### *Gastrointestinální poruchy*

Časté: gastrointestinální obtíže (zahrnující nevolnost a zvracení), dyspepsie.

Vzácné: sucho v ústech.

##### *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*

Vzácné: svalová slabost.

*Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

Vzácné: únava

*Vyšetření*

Vzácné: mírné až střední zvýšení hladin sérových transamináz anebo alkalické fosfatázy.

Amnézie

Anterográdní amnézie se může objevit při terapeutických dávkách a riziko je zvýšené při vyšší dávce. Amnézie může být doprovázena nevhodným chováním (viz bod 4.4).

Deprese

Během použití benzodiazepinů a látek na bázi benzodiazepinů se může manifestovat preexistující deprese (vzácné).

Psychiatrické a paradoxní reakce

Reakce jako je neklid, agitace, podrážděnost, agrese, bludy, výbuchy hněvu, noční můry, halucinace, psychózy, nevhodné chování a další poruchy chování se mohou objevit vzácně nebo velmi vzácně během použití benzodiazepinů a látek na bázi benzodiazepinů. V některých případech mohou být při použití tohoto přípravku obzvlášť závažné. Riziko těchto reakcí je vyšší u dětí a starších osob.

Závislost

Použití může vést k fyzické závislosti dokonce i v terapeutických dávkách: ukončení léčby může vést k příznakům z vysazení nebo rebound fenoménu (viz bod 4.4). Také se může objevit psychická závislost. Byly hlášeny případy zneužití.

#### **4.9 Předávkování**

V několika případech hlášeného předávkování zopiklonem nebyly v těchto zprávách udávány život ohrožující účinky, pokud nebyla látka požitá v kombinaci s dalšími léky, které mají supresivní účinek na centrální nervový systém, včetně alkoholu. Nejdůležitějšími průvodními jevy jsou závratě, letargie a ataxie. Předávkování benzodiazepiny nebo látkami na bázi benzodiazepinů se obvykle manifestuje různými stupni deprese centrálního nervového systému, který je v rozsahu od ospalosti po koma.

Léčba by měla být zaměřena na podporu vitálních funkcí a je především symptomatická (například vyvolání zvracení, monitorování srdeční funkce a dýchání).

Hemodialýza nepřináší užitek z důvodu vysokého distribučního objemu zopiklonu. Flumazenil lze použít jako antidotum. Flumazenil se nepoužívá při smíšeném předávkování ani jako „diagnostický“ test.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: hypnotikum – sedativum

ATC kód: N05C F01

Zopiklon je hypnotikum na bázi benzodiazepinů, které patří do skupiny cyklopyrolonů. Farmakologické vlastnosti jsou: sedace, anxiolýza, antikonvulzivní účinek, svalová relaxace. Tyto účinky souvisí se specifickým agonistickým účinkem na centrální receptory, které patří do GABA<sub>A</sub> makromolekulárního komplexu, který reguluje otevírání chloridových kanálů. Tyto účinky jsou podobné účinkům benzodiazepinů.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### *Absorpce*

Zopiklon je rychle vstřebáván. Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy po 1,5 - 2 hodinách a jsou přibližně 30 a 60 ng/ml po podání dávky 3,75 mg, resp. 7,5 mg. Vstřebávání je stejné u mužů a žen a není ovlivněno současným požitím potravy nebo opakovaných dávek.

### *Distribuce*

Zopiklon je rychle distribuován z cévního kompartmentu. Vazba na plazmatické proteiny je minimálně 45 % a není saturovatelná.

Pokles plazmatické hladiny nezávisí na dávce mezi 3,75 a 15 mg.

Poločas eliminace je při doporučených dávkách asi 5 hodin. Po opakovaném podání nedochází k žádné akumulaci a individuální rozdíly se zdají malé.

Méně než 1,0 % dávky požitá matkou je eliminováno mateřským mlékem.

### *Metabolismus*

Nejdůležitějšími metabolity jsou N-oxidové deriváty (farmakologicky aktivní u zvířat) a N-desmethyl metabolit (farmakologicky neaktivní u zvířat). Jejich zjevné poločasy jsou asi 4,5 hodin a 7,4 hodin. Po opakované dávce (15 mg) po dobu 14 dnů nebyla pozorována žádná významná akumulace sloučeniny.

### *Eliminace*

Nízká renální clearance zopiklonu (v průměru 8,4 ml/min) ve srovnání s plazmatickou clearance (232 ml/min) ukazuje, že je zopiklon odstraňován hlavně metabolicky. Zopiklon se vylučuje močí (asi 80%) ve formě nekonjugovaných metabolitů (N-oxid a N-desmethyl deriváty) a stolicí (přibližně 16%).

### *Zvláštní skupiny pacientů*

V různých studiích u starších pacientů nebyla pozorována žádná akumulace zopiklonu v plazmě po opakovaných dávkách, navzdory mírné redukci renální funkce a prodloužení poločasu eliminace na asi 7 hodin.

Při renální insuficienci nebyla po prodlouženém podávání detekována akumulace zopiklonu ani jeho metabolitů. Zopiklon prochází dialyzační membránou.

U pacientů s cirhózou jater způsobuje pomalý demetylační proces zpomalení plazmatické clearance zopiklonu asi o 40%. Z tohoto důvodu by měla být dávka u těchto pacientů upravena.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Hepatotoxické účinky byly vyvolány ve studiích toxicity opakované dávky provedených u potkanů a psů. U psů se v některých studiích vyskytla anémie.

In vitro a in vivo studie neprokázaly mutagenicitu způsobenou zopiklonem.

Zvýšená incidence karcinomů prsu u samic potkanů při mnohonásobcích maximální plazmatické koncentrace z terapeutických dávek u člověka byla připisována zvýšeným sérovým hladinám 17-beta-estradiolu. Zvýšená incidence nádorů štítné žlázy u potkanů byla spojena se zvýšenými sérovými hladinami TSH. U člověka neměl zopiklon žádný vliv na hormony štítné žlázy.

Fertilita byla narušena ve dvou studiích na potkanech, kdežto u králíků neměl zopiklon na plodnost žádné nežádoucí účinky.

Retardace fetálního vývoje a fetotoxické účinky u potkanů a králíků byly pozorovány pouze na dávkách dostatečně převyšujících maximální dávku u člověka. Nevyskytly se žádné známky teratogenního potenciálu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### **Jádrotablety**

Monohydrát laktózy  
Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého  
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)  
Povidon K30  
Kukuřičný škrob  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnézium-stearát

#### **Potahová vrstva – Zopiclone Bril 3,75 mg potahované tablety**

Hypromelóza  
Oxid titaničitý (E 171)  
Mastek  
Makrogol 6000  
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

#### **Potahová vrstva – Zopiclone Bril 7,5 mg potahované tablety**

Hypromelóza  
Oxid titaničitý (E 171)  
Mastek  
Makrogol 6000

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl léčivý přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

PVC/PVDC/Al blistr s 28 tabletami.



**6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bristol Laboratories Limited, Berkhamsted, Velká Británie

**8. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

Zopiclone Bril 3,75 mg potahované tablety: 57/458/11-C

Zopiclone Bril 7,5 mg potahované tablety: 57/459/11-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

20.7.2011

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

11.5.2012