

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Zopiclon STADA® 7,5 mg Filmtabletten

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 7,5 mg Zopiclon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 30,8 mg Lactose-Monohydrat und bis 0,025 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Filmtablette

Weißer, runde, bikonvexe Filmtablette. Die Filmtablette hat die Prägung „ZOC 7,5“ auf einer Seite und auf beiden Seiten eine Bruchkerbe.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Stoffe sind nur bei schweren Schlafstörungen indiziert, die als extrem quälend empfunden werden oder das Befinden des Patienten in besonderem Maße beeinträchtigen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dauer der Behandlung mit Zopiclon sollte so kurz wie möglich sein.

Sie sollte im Allgemeinen wenige Tage bis 2 Wochen betragen und, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen. Sollte in bestimmten Fällen eine Verlängerung der Therapie über die maximale Behandlungsdauer hinaus notwendig sein, sollte dies nur nach einer erneuten Beurteilung des Zustandsbildes des Patienten erfolgen.

Die empfohlene Tagesdosis für Erwachsene ist 7,5 mg (entsprechend 1 Filmtablette). Diese Dosierung sollte nicht überschritten werden.

Das Arzneimittel ist unmittelbar vor dem Schlafengehen einzunehmen.

Bei älteren Menschen, Patienten mit Leberinsuffizienz oder Patienten mit chronischer Atemwegsinsuffizienz sollte die Behandlung mit 3,75 mg Zopiclon, d.h. ½ Filmtablette, begonnen werden.

Obwohl bei niereninsuffizienten Patienten keine Kumulation von Zopiclon oder dessen Metaboliten nachgewiesen wurde, wird empfohlen, bei diesen Patienten die Behandlung mit 3,75 mg Zopiclon zu beginnen.

Die Filmtabletten lassen sich wie folgt teilen:

- legen Sie die Filmtablette auf eine harte, flache Unterlage (z.B. Tisch)
- drücken Sie mit dem linken und rechten Daumen oder Zeigefinger an beiden Seiten der Teilungslinie nach unten.

#### Kinder

Zopiclon STADA® ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### 4.3 Gegenanzeigen

Zopiclon darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Myasthenia gravis,
- schwerer respiratorischer Insuffizienz,
- Schlafapnoe-Syndrom,
- Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren,
- schwerer Leberinsuffizienz.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn der Behandlung mit Zopiclon sollte die zugrundeliegende Ursache der Schlafstörung sorgfältig abgeklärt werden.

##### Abhängigkeit

Der Gebrauch von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen kann zu physischer und psychischer Abhängigkeit von diesen Wirkstoffen führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit zunehmender Dosis und Behandlungsdauer. Auch bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese oder bei Patienten mit deutlichen Persönlichkeitsstörungen ist das Abhängigkeitsrisiko erhöht. Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung von Entzugssymptomen begleitet. Diese können sich in Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, außergewöhnlicher Angst, Spannungszuständen, Unruhe, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können folgende Symptome auftreten: Realitätsverlust, Persönlichkeitsstörungen, Taubheitsgefühl und Kribbeln in den Gliedmaßen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen (= Hyperakusis) und Berührung, Halluzinationen oder epileptische Anfälle. In seltenen Fällen wurde von Missbrauch berichtet.

##### Rebound-Phänomene

Das Beenden einer Behandlung mit einem Benzodiazepin oder einem Benzodiazepin-ähnlichen Stoff kann vorübergehend dazu führen, dass die Symptome, die zur Behandlung mit dem Benzodiazepin oder einem Benzodiazepin-ähnlichen Stoff führten, in verstärkter Form wieder auftreten. Als Begleitreaktionen sind unter anderem Stimmungsschwankungen, Angst und Unruhe möglich. Da das Risiko von Entzugssymptomen oder Rebound-Phänomenen nach plötzlichem Beenden der Behandlung größer ist, wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu reduzieren.

##### Behandlungsdauer

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.2) und, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht überschreiten. Dieser Zeitraum darf nur nach einer erneuten Bewertung des Zustandsbildes des Patienten überschritten werden. Es ist möglicherweise sinnvoll, den Patienten zu Beginn der Therapie über die begrenzte Dauer der Behandlung zu informieren und ihm ausführ-

lich die allmähliche Verringerung der Dosis zu erklären. Darüber hinaus ist es wichtig, dass dem Patienten die Möglichkeit von „Rebound-Phänomenen“ bewusst ist, wodurch die Angst vor solchen Symptomen – falls sie beim schrittweisen Absetzen der Behandlung auftreten sollten – so gering als möglich gehalten werden kann. Es gibt Hinweise dafür, dass es bei kurzzeitig wirksamen Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen innerhalb des Dosisintervalls zu Entzugssymptomen kommen kann, insbesondere bei hoher Dosierung.

##### Toleranz

Nach wiederholter Einnahme kurzzeitig wirksamer Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnlicher Substanzen über mehrere Wochen kann es zu einer Abnahme der hypnotischen Wirkung kommen. Bei Zopiclon ist jedoch bei einer Behandlungsdauer von bis zu 4 Wochen bisher keine ausgeprägte Toleranz aufgetreten.

##### Anterograde Amnesie

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Stoffe können eine anterograde Amnesie verursachen, insbesondere einige Stunden nach Einnahme des Produkts. Um diese Gefahr zu verringern, müssen Patienten sicherstellen, dass sie für einen ununterbrochenen Zeitraum von 7–8 Stunden schlafen können (siehe Abschnitt 4.8).

##### Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Es ist bekannt, dass bei der Anwendung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen Reaktionen wie Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wutausbrüche, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen auftreten können. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Arzneimittel beendet werden. Kinder und ältere Menschen unterliegen einem höheren Risiko für das Auftreten dieser Reaktionen.

##### Somnambulismus und damit im Zusammenhang stehendes Verhalten

Schlafwandeln und anderes damit assoziiertes Verhalten wie „Schlafen während des Autofahrens“, Speisen zubereiten und essen oder telefonieren ohne Erinnerung (Amnesie) an diese Tätigkeiten, wurde bei Patienten berichtet, die Zopiclon einnahmen und nicht vollständig wach waren. Das Risiko eines solchen Verhaltens scheint zu steigen, wenn Alkohol getrunken oder andere ZNS-dämpfende Arzneimittel während der Behandlung mit Zopiclon eingenommen werden, das Gleiche gilt, wenn Zopiclon in Dosen eingenommen wird, die die empfohlenen Maximaldosen übersteigen. Bei Patienten, die über solche Verhaltensweisen berichten, sollte ein Abbruch der Zopiclon-Behandlung ernsthaft in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

##### Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten: siehe auch Abschnitt 4.2. Aufgrund der muskelrelaxierenden Eigenschaften von Zopiclon besteht Sturzgefahr, insbesondere bei älteren Patienten, wenn sie nachts aufstehen.

Für Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz wird auf Grund des Risikos einer Atemdepression eine niedrigere Dosis empfohlen.

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Stoffe sind für die Behandlung von Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nicht geeignet, weil sie das Entstehen einer Enzephalopathie fördern können.

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Stoffe werden zur primären Behandlung von Psychosen nicht empfohlen.

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Stoffe sollten nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen oder Angstzuständen im Rahmen einer Depression angewendet werden (bei solchen Patienten kann hierdurch Suizid ausgelöst werden).

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Stoffe sollten bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

**Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden**

Die gleichzeitige Anwendung von Zopiclon STADA® und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel wie Zopiclon STADA® zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Zopiclon STADA® zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlung in Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und deren Bezugspersonen (falls zutreffend) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält bis 0,025 mg Natrium (weniger als 1 mmol Natrium [23 mg]) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Während der Behandlung mit Zopiclon sollte kein Alkohol getrunken werden, da hierdurch die sedative Wirkung von Zopiclon verstärkt werden kann. Dies kann die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen.

Die Kombination mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln wie Antipsychotika (Neuroleptika), Hypnotika, Anxiolytika/Seda-

tiva, Antidepressiva, Narkoanalgetika, Antiepileptika, Narkotika und sedativ wirkende Antihistaminika kann zu einer Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung von Zopiclon führen und sollte daher sorgfältig erwogen werden.

Narkoanalgetika können zu einer Verstärkung der euphorisierenden Wirkung und damit zu einer erhöhten psychischen Abhängigkeit führen.

Die Kombination von Zopiclon mit Muskelrelaxanzien kann die muskelrelaxierende Wirkung erhöhen.

Da Zopiclon über CYP3A4 metabolisiert wird, kann sich der Plasmaspiegel von Zopiclon erhöhen und damit die Wirksamkeit von Zopiclon bei Kombination mit Arzneimitteln, die CYP3A4 inhibieren, wie Makrolidantibiotika, Azolantimykotika und HIV-Protease-Inhibitoren sowie durch Grapefruitsaft verstärkt werden. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Zopiclon mit CYP3A4-Inhibitoren sollte eine Dosisreduktion erwogen werden. Arzneimittel wie Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin und Johanniskrautenthaltende Präparate, die CYP3A4 induzieren, können den Effekt von Zopiclon verringern.

Die Wirkung von Erythromycin auf die Pharmakokinetik von Zopiclon wurde bei 10 Probanden untersucht. Die AUC von Zopiclon wird in Anwesenheit von Erythromycin um 80% erhöht, was darauf hinweist, dass Erythromycin den Abbau von Substanzen, die über das CYP 3A4-Enzymsystem metabolisiert werden, hemmen kann. Als Konsequenz kann die hypnotische Wirkung von Zopiclon verstärkt werden.

**Opioide**

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimitteln wie Zopiclon STADA® mit Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft**

Die Sicherheit der Anwendung bei schwangeren Frauen ist nicht nachgewiesen. Tierversuche haben gezeigt, dass Zopiclon teilweise plazentagängig ist und keine teratogenen Wirkungen hat. Zopiclon sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig.

Wenn Zopiclon nach strenger Indikationsstellung während der letzten drei Monate der Schwangerschaft oder während der Geburt angewendet wird, ist infolge der pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels mit Symptomen wie Hypothermie, niedrigem Blutdruck, Muskelhypotonie, Atemdepression und einem verminderten Saugreflex („floppy infant-Syndrom“) beim Neugeborenen zu rechnen. Bei längerer Einnahme von Zopiclon während der letzten Monate der Schwangerschaft können – aufgrund der Entwicklung einer körperlichen Abhängig-

keit – beim Neugeborenen Entzugserscheinungen auftreten.

Wird Zopiclon Frauen im gebärfähigen Alter verordnet, sollten diese aufgefordert werden, sich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn sie schwanger werden wollen oder vermuten, schwanger zu sein, damit dieser über den Abbruch der Behandlung entscheiden kann.

**Stillzeit**

Die Sicherheit der Anwendung während der Stillzeit ist nicht nachgewiesen. Zopiclon und dessen Metabolite gehen in die Muttermilch über. Obwohl die Konzentration von Zopiclon in der Muttermilch sehr niedrig ist, darf Zopiclon während der Stillzeit nicht verschrieben werden.

**Fertilität**

Zopiclon verursachte einen Rückgang der Fertilität bei männlichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sedierung, Gedächtnisstörungen, verminderte Konzentrationsfähigkeit und beeinträchtigte Muskelfunktion können sich nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen auswirken. Das Risiko ist erhöht bei gleichzeitigem Alkoholkonsum. Das Risiko ist sogar noch höher bei unzureichender Schlafdauer. Die Patienten sollten angehalten werden, nicht am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen, bis die Behandlung beendet ist oder sichergestellt werden kann, dass die Reaktionsfähigkeit nicht eingeschränkt ist. Wegen möglicher Restwirkungen sollte diese Warnung auch am Morgen nach der Einnahme von Zopiclon berücksichtigt werden.

**4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die häufigste Nebenwirkung von Zopiclon ist ein bitterer Geschmack oder metallischer Nachgeschmack.

Folgende Nebenwirkungen wurden unter der Behandlung mit Zopiclon beobachtet:

**Erkrankungen des Immunsystems**

Selten: Allergische Reaktionen, Hautreaktionen wie Juckreiz und Ausschlag (einschließlich Urtikaria).

Sehr selten: Anaphylaktische Reaktionen und Angioödem.

Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse/Lyell Syndrom, Erythema multiforme.

**Psychiatrische Erkrankungen**

Selten: Emotionale Dämpfung, Verwirrung und Depression. Paradoxe Reaktionen wie Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wutausbrüche, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen,

unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen.

Sehr selten: Herabgesetzte Libido.

Nicht bekannt: Physische und psychische Abhängigkeit.

Siehe auch unten bei „Depression“, „Psychiatrische und paradoxe Reaktionen“ und „Abhängigkeit“.

**Erkrankungen des Nervensystems**

Sehr häufig: Bitterer oder metallischer Geschmack (Störung des Geschmacksempfindens).

Häufig: Schläfrigkeit am folgenden Tag, eingeschränkte Aufmerksamkeit, Kopfschmerzen, Schwindel.

Selten: Amnesie, Ataxie (tritt hauptsächlich zu Beginn der Behandlung auf; verschwindet im Allgemeinen nach wiederholter Anwendung), Benommenheit.

Nicht bekannt: Somnambulismus (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe auch unten bei „Amnesie“.

**Augenerkrankungen**

Selten: Doppelsehen (tritt hauptsächlich zu Beginn der Behandlung auf; verschwindet im Allgemeinen nach wiederholter Anwendung).

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Häufig: Magen-Darm-Störungen (einschließlich Übelkeit und Erbrechen), Dyspepsie.

Selten: Mundtrockenheit.

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Selten: Muskelschwäche.

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Selten: Müdigkeit.

**Untersuchungen**

Selten: Leichter bis moderater Anstieg der Serumtransaminasen und/oder der alkalischen Phosphatase.

**Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen**

Selten: Sturzgefahr, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

**Amnesie**

Es können bei therapeutischer Dosierung anterograde Amnesien auftreten, wobei das Risiko mit der Höhe der Dosierung ansteigt. Eine Amnesie kann von unangemessenem Verhalten begleitet sein (siehe Abschnitt 4.4).

**Depression**

Eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen manifest werden (selten).

**Psychiatrische und paradoxe Reaktionen**

Reaktionen wie Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wutausbrüche, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen können während der Anwendung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen selten bis sehr selten auftreten. In seltenen Fällen können sie bei diesem Arzneimittel vergleichsweise schwerwiegend sein. Kinder und ältere Menschen unterlie-

gen einem höheren Risiko für das Auftreten dieser Reaktionen.

**Abhängigkeit**

Die Anwendung kann auch in therapeutischer Dosierung zu körperlicher Abhängigkeit führen: das Einstellen der Behandlung kann zu Entzugs- oder „Rebound“-Erscheinungen führen (siehe Abschnitt 4.4). Psychische Abhängigkeit kann ebenfalls auftreten. Über Missbrauch wurde berichtet.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Symptome

Eine Überdosierung äußert sich normalerweise durch eine dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem in unterschiedlichem Ausmaß und reicht, je nach eingenommener Menge, von Benommenheit bis zum Koma. In leichten Fällen treten Benommenheit, Schwindel, Verwirrtheit und Lethargie auf, in schwereren Fällen können die Symptome Ataxie, Muskelhypotonie, Hypotonie, Methämoglobinämie, Atemdepression und Koma umfassen.

Die wenigen Fälle von Überdosierung, die im Zusammenhang mit Zopiclon berichtet wurden, standen nicht mit lebensbedrohlichen Reaktionen im Zusammenhang, es sei denn, das Arzneimittel wurde in Kombination mit anderen zentraldämpfenden Medikamenten oder mit Alkohol eingenommen.

Therapie

Die Behandlung ist auf die Unterstützung der vitalen Funktionen auszurichten und ist hauptsächlich symptomatisch (z.B. provozieren von Erbrechen, Kreislauf- und Atemkontrolle).

Eine Hämodialyse erbringt wegen des hohen Verteilungsvolumens von Zopiclon keinen Nutzen. Als Antidot kann Flumazenil nützlich sein.

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika-Sedativa

ATC-Code: N05CF01

Zopiclon ist ein Benzodiazepin-ähnliches Hypnotikum aus der Gruppe der Cyclopyrrolone mit sedierenden, anxiolytischen, antikonvulsiven und muskelrelaxierenden Eigenschaften. Diese Wirkungen hängen mit einer spezifischen agonistischen Wirkung auf zentrale Rezeptoren zusammen, die zum GABA<sub>A</sub>-Makromolekülkomplex gehö-

ren, der die Öffnung des Chloridionen-Kanals reguliert. Diese Wirkungen entsprechen denen der Benzodiazepine.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

**Resorption**

Zopiclon wird rasch resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden nach 1½-2 Stunden erreicht und betragen etwa 30 bzw. 60 ng/ml nach Verabreichung von 3,75 mg bzw. 7,5 mg. Die Resorption ist geschlechtsunspezifisch und wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme oder wiederholte Gabe nicht beeinflusst.

**Verteilung**

Aus dem vaskulären Kompartiment wird Zopiclon rasch verteilt. Die Plasmaproteinbindung beträgt mindestens 45% und ist nicht sättigbar. Die Abnahme des Plasmaspiegels ist im Bereich der therapeutischen Dosierung (3,75 und 15 mg) dosisunabhängig. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt in den empfohlenen Dosen ungefähr 5 Stunden. Nach wiederholter Verabreichung findet keine Kumulation statt und die interindividuellen Unterschiede scheinen gering zu sein. Weniger als 1,0% der von der Mutter aufgenommenen Dosis wird in die Muttermilch ausgeschieden.

**Biotransformation**

Die wichtigsten Metabolite sind Zopiclon-N-Oxid (im Tiermodell pharmakologisch aktiv) und N-Desmethyl-Zopiclon (im Tiermodell pharmakologisch inaktiv). Ihre scheinbaren Halbwertszeiten betragen ca. 4,5 bzw. 7,4 Stunden. Nach wiederholter Gabe (15 mg) über 14 Tage wird keine signifikante Kumulation der Substanz gesehen.

**Ausscheidung**

Eine niedrige renale Clearance von Zopiclon (durchschnittlich 8,4 ml/min) verglichen mit der Plasma-Clearance (232 ml/min) zeigt, dass Zopiclon hauptsächlich in metabolisierter Form eliminiert wird. Zopiclon wird in Form von unkonjugierten Metaboliten (N-Oxid- und N-Desmethyl-Derivate) über die Nieren (ca. 80%) und mit den Faeces (ca. 16%) ausgeschieden.

**Besondere Patientengruppen**

In mehreren Untersuchungen an älteren Patienten wurde, trotz einer leicht eingeschränkten Nierenfunktion und einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit auf etwa 7 Stunden, nach wiederholter Verabreichung keine Kumulation von Zopiclon im Plasma beobachtet.

Bei Niereninsuffizienz wurde nach längerer Verabreichung keine Kumulation von Zopiclon oder dessen Metaboliten festgestellt. Zopiclon penetriert die Dialysemembran.

Bei Patienten mit Leberzirrhose ist die Plasma-Clearance von Zopiclon aufgrund einer verlangsamt Desmethylierung um ungefähr 40% verringert. Deshalb sollte bei diesen Patienten die Dosierung angepasst werden.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Studien zur chronischen Toxizität bei Ratten und Hunden wurden hepatotoxische Wirkungen beobachtet. Bei Hunden zeigte sich in einigen Untersuchungen eine Anämie.

In *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen konnte keine mutagene Wirkung von Zopiclon nachgewiesen werden.

Eine erhöhte Inzidenz von Mammakarzinomen bei weiblichen Ratten bei Plasmakonzentrationen, die um ein Vielfaches höher als die maximalen Plasmakonzentrationen therapeutischer Dosen beim Menschen lagen, wurde auf einen erhöhten 17β-Estradiol-Serumspiegel zurückgeführt. Eine erhöhte Inzidenz von Schilddrüsentumoren bei Ratten wurde mit einem erhöhten TSH-Serumspiegel in Verbindung gebracht. Beim Menschen hat Zopiclon keine Auswirkungen auf Schilddrüsenhormone.

In zwei Studien an Ratten wurde die Fertilität beeinträchtigt, während Zopiclon bei Kaninchen keine Auswirkungen auf die Fertilität hatte.

Bei Ratten und Kaninchen wurden fetale Wachstumsverzögerungen und fetotoxische Effekte nur bei Dosen weit über der maximalen Dosierung beim Menschen beobachtet. Es gab keinen Nachweis für ein teratogenes Potential.

**6. Pharmazeutische Angaben**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Titandioxid (E 171).

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über +25 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC/Al Blister

Originalpackung mit 10 und 20 Filmtabletten.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. Inhaber der Zulassung**

STADAPHARM GmbH  
Stadastraße 2 – 18  
61118 Bad Vilbel  
Telefon: 06101 603-0  
Telefax: 06101 603-3888  
Internet: www.stadapharm.de

**8. Zulassungsnummer**

46290.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/  
Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
7. Dezember 1999

Datum der Erteilung der letzten Verlängerung der Zulassung:  
6. Februar 2009

**10. Stand der Information**

Mai 2018

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin