

Charakterystyka Produktu Leczniczego

2012-11-14

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMOVANE, 7,5 mg , tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka powlekana zawiera 7,5 mg *Zopiclonum* (zopiklon).

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe leczenie bezsenności u dorosłych - przejściowej, krótkotrwałej lub przewlekłej (w tym trudności w zasypianiu, sploty sen, wczesne ranne budzenie się).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Informacje ogólne:

Leczenie powinno trwać możliwie jak najkrócej, nie dłużej niż 4 tygodnie, włącznie z okresem stopniowego zmniejszania dawki leku. Jedynie lekarz, po dokładnej ocenie stanu pacjenta, może zalecić dłuższy okres podawania leku.

Lek należy przyjmować tuż przed wieczornym spoczynkiem.

Czas trwania leczenia:

Bezsennaść przejściowa: 2 - 5 dni.

Bezsennaść krótkotrwała: 2 - 3 tygodnie.

Dorośli:

Zalecana dawka leku wynosi 7,5 mg, podana doustnie przed wieczornym spoczynkiem. Dawki tej nie należy przekraczać.

Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać od dawki 3,75 mg (1/2 tabletki).

Dawkę można zwiększyć do 7,5 mg (1 tabletka) jedynie w razie potrzeby i dobrej tolerancji produktu przez pacjenta.

Pacjenci z niewydolnością wątroby:

U pacjentów z niewydolnością wątroby leczenie należy rozpoczynać od dawki 3,75 mg (1/2 tabletki).

Dawkę można zwiększyć do 7,5 mg (1 tabletka).

Pacjenci z niewydolnością nerek:

Mimo iż w przebiegu niewydolności nerek nie dochodzi do kumulacji zopiklonu w ustroju, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 3,75 mg (1/2 tabletki) na dobę.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością oddechową:

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową leczenie należy rozpoczynać od dawki 3,75 mg (1/2 tabletki). Dawkę można zwiększyć do 7,5 mg (1 tabletka).

Dzieci i młodzież:

Nie określono bezpiecznej i skutecznej dawki produktu Imovane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4.3. Przeciwwskazania

Produkt Imovane jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na zopiklon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- *myasthenia gravis*;
- niewydolność oddechowa;
- ciężka postać zespołu bezdechu sennego;
- ciężka niewydolność wątroby.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uzależnienie

Stosowanie leków nasennych, takich jak zopiklon, może prowadzić do rozwoju uzależnienia psychicznego i fizycznego lub nadużywania leku.

Ryzyko uzależnienia lub nadużywania zwiększa się:

- wraz z dawką leku oraz czasem trwania leczenia;
- gdy występuje uzależnienie od alkoholu lub leków w wywiadzie;
- gdy jest spożywany alkohol lub przyjmowane są inne substancje psychotropowe.

W przypadkach, w których doszło do rozwoju uzależnienia fizycznego, w razie nagłego zaprzestania leczenia zopiklonem mogą wystąpić objawy odstawienne: bezsenność, ból głowy, bóle mięśni, niepokój, napięcie, pobudzenie, splątanie i drażliwość.

W ciężkich przypadkach mogą wystąpić: derealizacja, depersonalizacja, uczucie mrowienia i kłucia w kończynach, nadwrażliwość na światło, hałas i dotyk, omamy i napady drgawek.

Objawy odstawienne mogą rozwijać się w ciągu kilku dni po odstawieniu produktu. Podczas regularnego stosowania benzodiazepin i podobnych leków o krótkim czasie działania, mogą wystąpić objawy odstawienne między kolejnymi dawkami, zwłaszcza, gdy dawka leku była duża.

Bezsenna z odbicia

Po odstawieniu zopiklonu może wystąpić przemijająca bezsenność z odbicia, polegająca na nasileniu objawów, które skłoniły lekarza do zastosowania leku nasennego. Mogą także wystąpić inne objawy: zmiany nastroju, niepokój i pobudzenie.

Ze względu na to, że ryzyko bezsenności z odbicia jest większe po nagłym przerwaniu stosowania produktu Imovane, szczególnie po długotrwałym podawaniu lub stosowaniu dużych dawek, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki oraz udzielenie pacjentowi odpowiednich wskazówek (patrz również punkt 4.8.).

Tolerancja

W przypadku wielokrotnego stosowania leków nasennych może wystąpić zmniejszenie ich działania. Jednakże w przypadku produktu Imovane nie stwierdzono wyraźnego zjawiska tolerancji podczas leczenia trwającego do 4 tygodni.

Niepamięć

Może wystąpić nie pamięć następca, szczególnie, jeżeli sen jest przerywany albo pacjent nie położy się spać bezpośrednio po przyjęciu leku.

W celu zmniejszenia ryzyka nie pamięci następca, pacjenci powinni upewnić się co do:

- przyjmowania tabletki bezpośrednio przed ułożeniem się do snu,
- możliwości nieprzerwanego snu przez całą noc.

Reakcje psychiczne i paradoksalne

Stosowaniu leków uspokajających i nasennych, takich jak zolpidem mogą towarzyszyć reakcje takie, jak: niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresywność, urojenia, gniew, koszmary senne, omamy, nieadekwatne zachowanie i inne zaburzenia zachowania. W takich przypadkach należy przerwać leczenie. Wystąpienie takich reakcji jest bardziej prawdopodobne u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.8.).

Somnambulizm i podobne rodzaje zachowań

U pacjentów, którzy przyjmowali zopiklon i nie obudzili się całkowicie, mogą wystąpić następujące zaburzenia: chodzenie we śnie i związane z tym zaburzenia zachowania, takie jak prowadzenie pojazdu we śnie, przygotowywanie i spożywanie jedzenia, rozmowy telefoniczne we śnie z nie pamięcią wykonywanych czynności. Jak się wydaje, spożycie alkoholu lub przyjęcie innych leków o działaniu hamującym na ośrodkowy układ nerwowy, w skojarzeniu z zopiklonem, zwiększa ryzyko występowania takich zachowań, podobnie jak stosowanie zopiklonu w dawkach przekraczających maksymalną zalecaną dawkę. U pacjentów zgłaszających takie zachowania, jak np. prowadzenie pojazdu we śnie, zaleca się przerwanie stosowania zopiklonu, ze względu na stwarzanie zagrożenia dla siebie i otoczenia (patrz punkt 4.5. oraz punkt 4.8.).

Depresja

Podobnie jak inne leki nasenne, produkt Imovane nie jest przeznaczony do leczenia depresji, a może nawet maskować jej objawy.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie określono bezpiecznej i skutecznej dawki produktu Imovane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Prowadzenie pojazdów mechanicznych

Zgłaszano, że ryzyko niekorzystnego wpływu zopiklonu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych jest zwiększone w przypadku równoczesnego spożycia alkoholu. Z tego względu zaleca się, aby pacjenci nie prowadzili pojazdów mechanicznych w przypadku równoczesnego przyjęcia zopiklonu i alkoholu.

Produkt Imovane zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami dotyczącymi nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp i zaburzeniami wchłaniania glukozy i galaktozy, nie powinni przyjmować produktu Imovane.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzenia leków niewskazane

Jednoczesne przyjmowanie alkoholu nie jest zalecane.

Może wystąpić nasilenie uspokajającego działania produktu Imovane podczas jednoczesnego spożywania alkoholu. Może to wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Skojarzenia leków, które należy wziąć pod uwagę

Leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy

Nasilenie hamującego działania na ośrodkowy układ nerwowy może wystąpić podczas jednoczesnego stosowania zopiklonu i leków przeciwpсихотycznych (neuroleptyków), innych leków nasennych, leków przeciwłękowych i uspokajających, leków przeciwdepresyjnych, opioidowych leków przeciwbólowych, leków przeciwpadaczkowych, leków stosowanych do znieczulenia ogólnego i leków przeciwhistaminowych o działaniu uspokajającym.

W przypadku stosowania opioidowych leków przeciwbólowych może wystąpić nasilenie euforii, co może prowadzić do zwiększenia uzależnienia psychicznego.

W badaniu z udziałem zdrowych osobników badano wpływ erytromycyny na właściwości farmakokinetyczne produktu Imovane. Podczas stosowania erytromycyny nastąpiło zwiększenie całkowitego pola pod krzywą AUC zopiklonu o 80%, co wskazuje, że erytromycyna może hamować metabolizm leków metabolizowanych z udziałem enzymu CYP3A4. W następstwie tego może dojść do nasilenia działania nasennego zopiklonu.

Zopiklon jest metabolizowany przez izoenzym cytochromu P450 CYP3A4 (patrz punkt: 5.2.) i w przypadku jednoczesnego stosowania leków o działaniu hamującym na CYP3A4, takich jak erytromycyna, klarytromycyna, ketokonazol, itrakonazol i rytonawir, może dojść do zwiększenia stężenia zopiklonu w osoczu krwi.

Konieczne może być zmniejszenie dawki zopiklonu w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP3A4. Odwrotnie, leki o działaniu pobudzającym CYP3A4, takie jak ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina i preparaty dziurawca zwyczajnego mogą zmniejszać stężenie zopiklonu w osoczu krwi. Podczas jednoczesnego stosowania z substancjami pobudzającymi CYP3A4 może być konieczne zwiększenie dawki zopiklonu.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępna jest za mała ilość danych, aby możliwe było określenie bezpieczeństwa stosowania produktu Imovane u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią.

Badania nad wpływem leku na rozmnażanie się i rozwój płodu przeprowadzono na trzech gatunkach zwierząt i nie wykazały one żadnego zagrożenia dla płodu w następstwie podawania zopiklonu.

Jeśli produkt Imovane jest stosowany w okresie ostatnich trzech miesięcy ciąży lub podczas porodu, u płodu mogą wystąpić takie objawy, jak hipotermia, zmniejszenie napięcia mięśni oraz zaburzenia oddychania, związane z farmakologicznym działaniem leku.

Leczenie powinno trwać możliwie jak najkrócej, nie dłużej niż 4 tygodnie, włącznie z okresem stopniowego zmniejszania dawki leku. Ponadto, u noworodków urodzonych przez matki, które przyjmowały długotrwale leki uspokajające i nasenne w końcowym okresie ciąży, może występować uzależnienie fizyczne. U tych noworodków może występować pewne ryzyko objawów zespołu odstawienia w okresie pourodzeniowym.

Ze względu na to, że badania nad wpływem leku na rozmnażanie się i rozwój płodu, prowadzone na zwierzętach, nie zawsze pozwalają na przewidywanie wpływu leku u ludzi, nie zaleca się stosowania produktu Imovane podczas ciąży.

Lekarz przepisujący produkt Imovane kobiecie w okresie rozrodczym powinien poinformować ją, że w przypadku podejrzenia lub planowania ciąży należy skontaktować się z lekarzem w celu zakończenia leczenia zopiklonem.

Karmienie piersią

Chociaż stężenie zopiklonu w mleku kobiecym jest bardzo małe, produkt Imovane nie powinien być stosowany przez kobiety karmiące piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na swoje właściwości farmakologiczne oraz wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, lek Imovane może mieć niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Ryzyko jest zwiększone w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu (patrz punkt 4.4.).

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej uszeregowane są według częstości występowania podczas zastosowaniu następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego:

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: koszmary senne, pobudzenie

Rzadko: stan splątania, zaburzenia libido, drażliwość, agresywność, omamy

Częstość nieznana: niepokój, urojenia, gniew, nieadekwatne zachowanie, somnambulizm, uzależnienie, objawy odstawienia

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zaburzenia smaku (gorzki smak), senność

Niezbyt często: ból głowy, zawroty głowy

Rzadko: niepamięć następcza

Częstość nieznana: ataksja

Zaburzenia oka:

Częstość nieznana: podwójne widzenie

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: suchość w ustach

Niezbyt często: nudności

Częstość nieznana: niestrawność

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo rzadko: niewielkie do umiarkowanego zwiększenie aktywności aminotransferaz i (lub) fosfatazy zasadowej w surowicy krwi.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rzadko: wysypka, świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Częstość nieznana: osłabienie mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Niezbyt często: zmęczenie

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach:

Rzadko: upadek (przeważnie u pacjentów w podeszłym wieku)

Po przerwaniu stosowania produktu Imovane zgłaszano objawy odstawienne (patrz punkt 4.4.). Objawy odstawienne są różne i mogą obejmować: bezsenność z odbicia, ból mięśni, lęk, drżenie, pocenie się, pobudzenie, splątanie, ból głowy, kołatanie serca, częstoskurcz, majaczenie, koszmary senne, drażliwość. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić: derealizacja, depersonalizacja,

nadwrażliwość na bodźce akustyczne, światło i dotyk, drętwienie i mrowienie kończyn, urojenia. W bardzo rzadkich przypadkach mogą wystąpić drgawki.

4.9. Przedawkowanie

Objawem przedawkowania jest zwykle różnego stopnia hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego, od senności do śpiączki, w zależności od przyjętej ilości leku. W łagodnych przypadkach objawy obejmują: senność, splątanie i letarg; w cięższych przypadkach objawy mogą obejmować niezdolność ruchową, zmniejszenie napięcia mięśni, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, methemoglobinemię, zaburzenia oddychania i śpiączkę. Na ogół przedawkowanie nie stanowi zagrożenia dla życia. Wyjątkiem są przypadki jednoczesnego spożycia innych substancji o działaniu hamującym na ośrodkowy układ nerwowy, w tym alkoholu. Inne czynniki ryzyka, takie jak obecność współistniejącej choroby albo zły stan ogólny pacjenta, mogą przyczyniać się do nasilenia objawów. Bardzo rzadko mogą one prowadzić do zgonu.

Leczenie

Zaleca się leczenie objawowe i podtrzymujące w szpitalu. Należy zwrócić uwagę na czynność układu oddechowego i układu krążenia. Płukanie żołądka jest przydatne jedynie w razie zastosowania tej metody bezpośrednio po spożyciu zopiklonu. Hemodializa nie jest skuteczna z powodu dużej objętości dystrybucji zopiklonu. Flumazenil może być przydatnym antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki nasenne i uspokajające. Leki działające podobnie do benzodiazepin; kod ATC N05C F01.

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Zopiklon jest lekiem nasennym z grupy cyklopirolonów. Ma on następujące właściwości farmakologiczne: nasenne, sedatywne, anksjolityczne, przeciwdrgawkowe, rozluźniające mięśnie szkieletowe.

Takie właściwości są związane ze swoistym działaniem agonistycznym na receptory w ośrodkowym układzie nerwowym, należące do kompleksu makrocząsteczkowego GABAA, które modulują otwieranie chlorkowych kanałów jonowych.

Stwierdzono, że produkt Imovane ułatwia zasypianie oraz zmniejsza liczbę przebudzeń nocnych, wydłuża czas trwania snu oraz poprawia zarówno jakość snu, jak i samopoczucie po obudzeniu.

Produkt Imovane, stosowany w dawkach używanych w badaniach oraz zalecanych w praktyce, wykazuje specyficzny profil elektroencefalograficzny, który różni się od wpływu benzodiazepin. U pacjentów z bezsennością produkt Imovane skraca fazę I, wydłuża fazę II i zachowuje bez zmiany albo wydłuża fazy snu głębokiego (III i IV) oraz sen paradoksalny.

Przeprowadzone badanie, w którym określono zjawisko odstawienia z użyciem zapisu polisomnograficznego, nie wykazało istotnego nawrotu bezsenności w okresie do 28 dni leczenia. Inne badania wykazały także brak zjawiska tolerancji w odniesieniu do działania nasennego produktu Imovane w okresie leczenia do 17 tygodni.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Zopiklon jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. Maksymalne stężenia w osoczu występują po 1,5 - 2 h i wynoszą około 30 ng/ml lub 60 ng/ml po dawkach odpowiednio 3,5 mg i 7,5 mg. Wchłanianie przebiega podobnie u mężczyzn i kobiet, i nie zmienia się pod wpływem pokarmu.

Dystrybucja

Zopiklon szybko przenika z łożyska naczyniowego. Stopień wiązania z białkami osocza jest mały (wynosi około 45%) i nie występuje zjawisko wysycenia. Ryzyko interakcji związanych z wypieraniem leku z połączeń z białkami jest bardzo małe.

Objętość dystrybucji zopiklonu wynosi 91,8 - 104,6 l.

Podczas laktacji kinetyka zopiklonu w osoczu krwi i mleku jest podobna. Ocenia się, że niemowlę może spożyć z mlekiem kobiecym nie więcej niż 1,0% dawki podanej matce w ciągu 24 godzin.

Metabolizm

Po wielokrotnym podaniu nie dochodzi do kumulacji zopiklonu ani jego metabolitów. Zmienność osobnicza parametrów farmakokinetycznych wydaje się niewielka. Głównym metabolitem zopiklonu jest N-tlenek (farmakologicznie czynny u zwierząt) i N-demetylozopiklon (farmakologicznie nieczynny u zwierząt).

W badaniu *in vitro* stwierdzono, że izoenzym CYP3A4 cytochromu P450 jest głównym izoenzymem, uczestniczącym w metabolizmie zopiklonu do obu wyżej wymienionych metabolitów, a izoenzym CYP2C8 uczestniczy także w powstawaniu N-demetylozopiklonu. Na podstawie analizy próbek moczu stwierdzono, że okres półtrwania N-tlenku ocenia się na 4,5 h, a drugiego metabolitu na 7,4 h. U zwierząt zopiklon, nawet podawany w dużych dawkach, nie indukuje enzymów mikrosomalnych.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zmienionego zopiklonu, stosowanego w zalecanych dawkach, wynosi około 5 h.

Klirens nerkowy nie zmienionego zopiklonu jest niewielki (około 8,4 ml/min) w porównaniu z klirensiem osoczym (232 ml/min), co wskazuje, że eliminacja zopiklonu odbywa się głównie w wyniku biotransformacji.

Zopiklon jest wydalany z moczem (około 80% zastosowanej dawki) głównie w postaci wymienionych wyżej metabolitów oraz z kałem (około 16%).

Kinetyka zopiklonu w szczególnych grupach pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku, mimo zwolnionego metabolizmu wątrobowego i wydłużenia okresu półtrwania w fazie eliminacji do około 7 h, nie stwierdzono, by dochodziło do kumulacji leku w osoczu podczas wielokrotnego podawania.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z marskością wątroby klirens osoczy zopiklonu ulega zmniejszeniu o około 40% w związku ze zwolnieniem procesu demetylacji. Z tego względu u tych pacjentów dawkę należy odpowiednio modyfikować.

Niewydolność nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek po długotrwałym stosowaniu produktu nie stwierdzono kumulacji zopiklonu ani jego metabolitów. Zopiklon jest usuwany podczas hemodializy; w związku ze znaczną objętością dystrybucji zopiklonu hemodializa jest jednak nieskuteczna w przypadku przedawkowania (patrz punkt 4.9.).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak dodatkowych danych przedklinicznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Skrobia pszenna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

Skład otoczki:
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 6000

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych wymagań.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

5 lub 20 tabletek powlekanych w blistrach z folii Al/PVC w tekturowym pudełku.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnych zaleceń oprócz podanych w punkcie 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis France
1-13 boulevard Romain Rolland
75 014 Paryż
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: R/1722

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU ORAZ DATA JEGO PRZEDŁUŻENIA

25 maja 1999, 06 sierpnia 2004, 16 czerwca 2005, 20 czerwca 2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2013 -02- 0 5