

2008 -09- 22



CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SENZOP, 7,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę powlekana zawiera: 7,5 mg zopiklonu (*Zopiclonum*).

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane. Po jednej stronie tabletek powlekanych znajduje się rowek umożliwiający dzielenie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno trwać możliwie jak najkrócej, zwykle od kilku dni do dwóch tygodni.

Najdłuższy zalecany czas trwania ciągłej terapii wynosi cztery tygodnie, w tym okres zmniejszania dawki w trakcie leczenia. Przedłużenie leczenia albo potrzeba ciągłej terapii powinny być dokładnie ocenione.

Produkt leczniczy należy przyjmować tuż przed wieczornym spoczynkiem.

Czas trwania leczenia:

Bezsennność przejściowa: 2 – 5 dni.

Bezsennność krótkotrwała: 2 – 3 tygodni.

Dorośli:

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

U pacjentów w podeszłym wieku oraz u osób z zaburzeniem czynności wątroby lub przewlekłą niewydolnością oddechową leczenie należy rozpoczynać od dawki 3,75 mg (½ tabletki). Dawkę można zwiększyć do 7,5 mg (1 tabletkę) jedynie w razie potrzeby i dobrej tolerancji produktu leczniczego przez pacjenta.

Mimo, iż w przebiegu niewydolności nerek nie dochodzi do kumulacji zopiklonu w ustroju, jednak zaleca się również i w tym przypadku rozpoczynanie leczenia od dawki 3,75 mg (½ tabletki) na dobę.

Dzieci i młodzież:

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

Sposób użycia: tabletki połykać bez rozgryzania, popijając małą ilością płynu, przyjmować wieczorem bezpośrednio przed snem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na zopiklon lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego.

Myasthenia gravis.

Ciężka postać zespołu bezdechu sennego, niewydolność oddechowa.

Ciężka niewydolność wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zachowanie ostrożności jest wskazane w przypadku podawania zopiklonu pacjentom w wieku podeszłym, pacjentom z zaburzeniami psychicznymi lub nadużywającymi leków obecnie lub w przeszłości, oraz pacjentom z niewydolnością wątroby lub nerek albo z ostrą niewydolnością oddechową (patrz punkt 4.2).

Ponieważ nasenne działanie zopiklonu pojawia się szybko (w ciągu 15 do 20 minut), dawka powinna być stosowana krótko przed położeniem się do łóżka. Senzop nie powinien być stosowany jako jedyny produkt w leczeniu pacjentów z psychozą lub ciężką depresją. U tych pacjentów, jak również u wszystkich pacjentów z bezsennością, najpierw powinna być leczona choroba i czynniki leżące u jej podłoża. U pacjentów leczonych zopiklonem obserwowano reakcje psychiczne i paradoksalne (patrz punkt 4.8).

Tolerancja

Skuteczność benzodiazepin i produktów leczniczych działających podobnie do benzodiazepin może osłabnąć w trakcie ciągłego kilkutygodniowego leczenia. Jednakże, leczenie zopiklonem przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie nie wywoływało rozwoju tolerancji.

Uzależnienie

Ryzyko wystąpienia uzależnienia nie może być wykluczone. Ryzyko powstania uzależnienia zwiększa się wraz ze wzrostem dawki i czasem trwania terapii. Nadużywanie alkoholu i (lub) leków w przeszłości powinno zostać rozważone w przypadku oceny ryzyka. Jeśli uzależnienie się rozwinie, zaleca się stopniowe zakończenie terapii zopiklonem, aby uniknąć objawów odstawiennych. Objawy odstawienne to ból głowy, bóle mięśni, ciężki lęk, napięcie, niepokój, splątanie i drażliwość. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić następujące objawy: derealizacja, depersonalizacja, przeczulica słuchowa, drętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i kontakt fizyczny, halucynacje lub drgawki padaczkowe. Jeśli okres terapii wynosił maksymalnie 4 tygodnie, wystąpienie objawów odstawiennych w przypadku zakończenia leczenia jest mało prawdopodobne. Jednak pacjenci mogą odnieść korzyści ze stopniowego wycofania się z terapii. 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

Jest to przemijające zdarzenie, polegające na wystąpieniu objawów, które doprowadziły do rozpoczęcia leczenia benzodiazepinami i produktami leczniczymi podobnymi do benzodiazepin, powracających we wzmożonej formie po zaprzestaniu leczenia. Mogą także wystąpić inne objawy: zmiany nastroju, niepokój i pobudzenie. Ponieważ ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych i bezsenności z odbicia jest większe po przedłużonym leczeniu lub nagłym odstawieniu produktu leczniczego, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.

Amnezja

Może wystąpić amnezja następcza. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia amnezji pacjenci powinni upewnić się, że zażywają tabletki wyłącznie przed udaniem się na spoczynek, oraz że ich nieprzerwany sen będzie trwał 7 - 8 godzin.

Somnabulizm 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 niepamięcią wykonywanych czynności. Jak się wydaje spożycie alkoholu lub przyjęcie innych leków o działaniu hamującym na ośrodkowy układ nerwowy, w skojarzeniu z zopiklonem, zwiększa ryzyko wystąpienia takich zachowań, podobnie jak stosowanie zopiklonu w dawkach przekraczających maksymalną zalecaną dawkę. U pacjentów zgłaszających takie zachowania zaleca się przerwanie stosowania zopiklonu (patrz punkt 4.5 oraz punkt 4.8).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

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

Czas trwania leczenia

Aby uniknąć uzależnienia, czas trwania terapii powinien być ograniczony do 4 tygodni (patrz punkt 4.2), włączając okres zmniejszania dawki. Ważne jest poinformowanie pacjenta o doraźności terapii i możliwości wystąpienia objawów odstawiennych.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy nie powinni zażywać tego leku.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Alkohol nasila nasenne działanie zopiklonu. Należy unikać jednoczesnego stosowania alkoholu i zopiklonu.

Jednoczesne stosowanie innych leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), takich jak inne leki nasenne, leki przeciwpyszotyczne, anksjolityczne, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym lub narkotyczne leki przeciwbólowe, w tym opioidy i pochodne morfiny (stosowane jako środki przeciwbólowe, przeciwkaszlowe i w leczeniu objawów odstawiennych), zwiększa hamujący wpływ zopiklonu na OUN.

Leki zwiększające opróżnianie żołądka mogą mieć wpływ na wchłanianie zopiklonu. Zopiklon jest metabolizowany przez wątrobowy mikrosomalny układ enzymatyczny P450 (głównie przez CYP3A4 i CYP2C8). Leki hamujące te enzymy, takie jak ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, itrakonazol, rytonawir i nefazodon, opóźniają eliminację zopiklonu i mogą nasilać jego działanie. Erytromycyna przyspiesza wchłanianie zopiklonu i może nasilać działanie nasenne. Steżenia zopiklonu mogą się zmniejszać w przypadku jednoczesnego stosowania induktorów CYP3A4, takich jak ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina i ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*). W takiej sytuacji może być konieczne zwiększenie dawki zopiklonu.

4.6 Ciąża i laktacja

Zopiklon przenika przez łożysko. Należy unikać stosowania zopiklonu w ciąży. Mimo, że w badaniach na zwierzętach zopiklon nie wykazuje działania teratogenne, doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania w trakcie ciąży i karmienia piersią jest niewystarczające, aby określić bezpieczeństwo. Należy zaprzestać leczenia zopiklonem, jeśli kobieta w wieku rozrodczym planuje zajść w ciążę lub podejrzewa, że jest w ciąży.

Jeśli zopiklon jest stosowany w trakcie ostatniego trymestru ciąży lub w trakcie porodu, produkt leczniczy może wywołać hipotermię, niedociśnienie i depresję oddechową u noworodka. Zopiklon i jego metabolity są wydzielane do mleka matki. Metabolizm u noworodka jest wolniejszy niż u dorosłego i hamujący wpływ zopiklonu na OUN noworodka może być bardziej szkodliwy. Nie należy stosować zopiklonu w trakcie karmienia piersią.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 16

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Ze względu na działanie uspokajające zopiklon wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjent powinien unikać prowadzenia pojazdów i wykonywania zadań wymagających specjalnej koncentracji co najmniej 8 godzin po przyjęciu zopiklonu, aż osobniczy wpływ leczenia zostanie poznany.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych, działania niepożądane związane ze stosowaniem zopiklonu były w większości przypadków łagodne i rzadko prowadziły do konieczności zaprzestania terapii. Najczęstsze działania niepożądane to gorzki smak, suchość błony śluzowej jamy ustnej i zmęczenie rano po zastosowanej dawce.

Raportowane działania niepożądane pogrupowano zależnie od układu, którego dotyczą oraz częstości występowania:

bardzo częste: $\geq 1/10$;

częste: $\geq 1/100$, $< 1/10$;

niezbyt częste: $\geq 1/1000$, $< 1/100$;

rzadkie: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$;

bardzo rzadkie: $< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki.

	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie	Bardzo rzadkie
Zaburzenia psychiczne			objawy odstawienne, bezsenność z odbicia lub nasilenie bezsenności, nasilenie depresji	amnezja następcza, koszmary nocne, halucynacje i zaburzenia zachowania takie jak drażliwość, agresywność, splątanie lub depresja, zaburzone libido, psychiczne i paradoksalne reakcje, objawy psychiatryczne i irracjonalne zachowanie możliwe związane z amnezją
Zaburzenia żołądka i jelit	gorzki lub metaliczny smak, suchość błony śluzowej jamy ustnej	nudności, wymioty, dyspepsja		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wysypka, świąd	reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie następnego dnia rano	ból głowy, zawroty głowy	uogólnione reakcje alergiczne	obrzęk naczynioworuchowy, niewielkie lub umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz i (lub) fosfatazy alkalicznej

W przypadku wystąpienia psychicznych objawów niepożądanych, których prawdopodobieństwo pojawienia się jest większe u osób w wieku podeszłym, należy zakończyć terapię.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie objawia się hamowaniem ośrodkowego układu nerwowego: sennością, zawrotami głowy, splątaniem, letargiem, obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, zaburzeniami oddychania, śpiączką, ataksją i utratą przytomności zależnie od dawki. Przedawkowanie zwykle nie zagraża życiu, jeśli nie występuje w połączeniu z innymi środkami działającymi hamująco na OUN (w tym z alkoholem). Inne czynniki ryzyka, takie jak obecność współistniejącej choroby albo zły stan ogólny pacjenta, mogą przyczynić się do nasilenia objawów. Bardzo rzadko mogą one prowadzić do zgonu. Leczenie przedawkowania polega na podaniu węgla aktywowanego tak szybko jak to możliwe. Szczególną uwagę należy zwrócić na czynność układu oddechowego i sercowo – naczyniowego pacjenta. Jako antidotum można podać flumazenil. Hemodializa nie jest skuteczna w leczeniu przedawkowania zopiklonu. Plukanie żołądka może być przydatne jedynie w razie zastosowania tej metody bezpośrednio po spożyciu zopiklonu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki nasenne i uspakajające; leki działające podobnie do benzodiazepin.

Kod ATC: N05CF01

Zopiklon jest środkiem nasennym i należy do grupy pochodnych cyklopirolonu. Nasila otwieranie hamujących kanałów chlorkowych stymulując kompleks receptora GABA – A i benzodiazepinowego. Wykazuje zdolność wypierania benzodiazepin z miejsca ich wiązania, mimo iż wiąże się z kompleksem GABA w innym miejscu niż benzodiazepiny. Wykazuje duże powinowactwo do receptorów GABA rozmieszczonych w OUN, tj. w korze mózgu, korze mózdzku i hipokampie, a nie łączy się z receptorami obwodowymi. Zopiklon wywiera działanie uspokajające, nasenne i przeciwlękowe, ale w przeciwieństwie do benzodiazepin, wywiera tylko niewielkie działanie anksjolityczne, przeciwdrgawkowe czy zwiotczające mięśnie, gdy stosowany jest w dawkach klinicznych. Działanie nasenne występuje po 15 – 20 minutach po podaniu zopiklonu. Podobnie jak inne leki nasenne zopiklon skraca fazę I snu (senność), wydłuża fazę II (płytki sen), ale w przeciwieństwie do tych leków wydłuża także fazy III i IV (głęboki sen). Nie wpływa na skrócenie stadium snu REM. Wpływa korzystnie na samopoczucie po przebudzeniu. Dawki terapeutyczne nie mają szkodliwego wpływu na czynność układu oddechowego czy sercowo – naczyniowego. Wpływ na funkcje psychomotoryczne lub czujność rano po podaniu jest minimalny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Zopiklon jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego. W osoczu maksymalne stężenia – 30 ng/ml po podaniu dawki 3,75 mg i 60 ng/ml po podaniu dawki 7,5 mg są osiąmane w ciągu 1,5 do 2 godzin. Płec ani pożywienie nie wywierają wpływu na wchłanianie. Próg działania nasennego zopiklon osiąga po 30 minutach.

Dystrybucja

Związek jest szybko dystrybuowany przez układ krążenia. Wiązanie z białkami osocza jest nieznaczne (około 45%) i nie powodujące wysycenia. Interakcje poprzez wypieranie z wiązania z białkami są bardzo mało prawdopodobne. Charakteryzuje się dużym powinowactwem do lipidów. Okres półtrwania wynosi 5,5 do 6,5 godziny, u chorych powyżej 80 roku życia około 7 godzin. Po wielokrotnym przyjmowaniu dawek nie następuje kumulacja produktu leczniczego. Objętość dystrybucji u dorosłych wynosi od 1,2 do 1,6 l/kg.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
tel. 22 694 41 15

W trakcie laktacji, stężenia w mleku kobiecym są podobne do stężeń w osoczu. Oszacowana ekspozycja u karmionego piersią dziecka wynosi maksymalnie 1% dawki dobowej stosowanej przez matkę.

Metabolizm

Zopiklon jest metabolizowany w wątrobie w 3 głównych szlakach metabolicznych. Zmienność osobnicza jest minimalna. Głównymi metabolitami są N – tlenek zopiklonu i nieaktywny N – demetylozopiklon. Według przeprowadzonych badań moczu okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi odpowiednio 4,5 i 1,5 godziny. Indukcja układu enzymatycznego nie była obserwowana u zwierząt nawet po podaniu dużych dawek. Kumulacja zopiklonu lub jego metabolitów nie występuje, jeśli zopiklon jest stosowany raz na dobę.

Eliminacja

Okres półtrwania zopiklonu w fazie eliminacji w osoczu wynosi około 5 godzin, jeśli produkt leczniczy stosowany jest w zalecanych dawkach. W porównaniu z klirensiem osoczym (232 ml/min) minimalny klirens nerkowy (8,4 ml/min) niezmiennego zopiklonu sugeruje, że zopiklon jest eliminowany głównie poprzez metabolizm. Zopiklon i jego metabolity są wydalone przez nerki (około 80%), głównie jako wolne metabolity (pochodne N – oksy - i N – demetylowe) oraz przez przewód pokarmowy (około 16% metabolitów). Tylko około 5% zopiklonu jest wydalone w moczu w postaci niezmiennionej. Zopiklon jest również wydalany w ślinie, co tłumaczy pojawianie się gorzkiego smaku.

Specjalne grupy pacjentów

W przeprowadzonych różnych badaniach nie obserwowano kumulacji produktu leczniczego u zdrowych pacjentów w podeszłym wieku.

W przypadku niewydolności nerek nie obserwowano kumulacji zopiklonu ani jego metabolitów.

W marskości wątroby osoczy klirens zopiklonu zmniejsza się o około 40% w porównaniu z redukcją demetylacji. W przypadku niewydolności wątroby należy zmniejszyć dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra i przewlekła

Ostra toksyczność zopiklonu jest mała. Wartość LD 50 zopiklonu po podaniu doustnym wynosi około 3g/kg mc. u myszy i 800 mg/kg mc. u szczura. U większości zwierząt otrzymujących duże dawki występowała ataksja, męczliwość, duszność i porażenia. U królików rozwijała się martwica komórek wątroby, stłuszczenie wątroby i nadżerki ściany żołądka. W badaniach toksyczności podostrej duże dawki powodowały zahamowanie wzrostu i zmniejszenie masy ciała u szczurów. Przemijające działanie toksyczne na wątrobę obserwowano podając duże dawki psom i szczurom, u psów obserwowano również niedokrwistość.

Mutagenność i rakotwórczość

W różnych działaniach *in vitro* i *in vivo* nie wykazano działania mutagennego zopiklonu.

Badania rakotwórczości przeprowadzono na myszach i szczurach. Stwierdzono zwiększoną częstość występowania guzów płuc u myszy i oceniono, że mieści się ona jeszcze w granicach biologicznej normy. Zwiększona częstość występowania podskórnego włókniakomięsaka u szczurów otrzymujących największe dawki była prawdopodobnie następstwem ukąszeń zdarzających się w wyniku zwiększonej agresywności i skłonności do bójek wśród tych zwierząt.

U samiec szczurów obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia raka sutka, które wiązało się ze zwiększeniem stężeń 17-beta-estradiolu. Zwiększoną częstość występowania raka obserwowano, gdy stężenia zopiklonu były znacznie większe od stężeń oznaczanych u ludzi. Zwiększenie częstości występowania guzów tarczycy wiązało się ze zwiększeniem stężeń TSH. U ludzi nie obserwowano wpływu zopiklonu na czynność tarczycy.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

Badania na myszach, szczurach i królikach nie wykazały żadnego wpływu teratogenego.

Bardzo duże dawki zopiklonu powodowały zmniejszenia jakości spermy szczurów. Zopiklon nie powodował wystąpienia wad płodu u szczurów. Produkt leczniczy nie ma wpływu na płodność królików.

W długotrwałych badaniach klinicznych (7,5 mg przez 84 dni) zopiklon nie wywierał wpływu na objętość ejakulatu, ilość, ruchliwość lub morfologię komórek spermy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze wchodzące w skład rdzenia tabletki: wapnia wodorofosforan dwuwodny, laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), magnezu stearynian.

Składniki otoczki: hypromeloza, glikol propylenowy, talk, tytanu dwutlenek.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

20 tabletek powlekanych (1 blister po 20 sztuk) umieszczonych w tekturowym pudełku wraz z załączoną ulotką informacyjną dla pacjenta.

Blister PVC/PVDC/Al w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa SA
ul. Wincentego Pola 21
58-500 Jelenia Góra

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10891

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

20.04.2004 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

7 0 -11- 800Z

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Dłubiecka 15