

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imovane 7,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține zopiclonă 7,5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 31,575 mg, amidon de grâu (conține gluten) 60,000 mg (vezi pct. 4.4)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate albe, elipsoide, cu linie mediană pe una din fețe.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Imovane este indicat în tratamentul pe termen scurt al insomniei, la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Trebuie utilizată doza minimă eficace. Imovane trebuie administrat într-o singură priză, administrarea nu trebuie repetată în timpul aceleiași nopți.

Nu trebuie niciodată depășită doza maximă.

Doza recomandată pentru adulți sub 65 de ani este de 7,5 mg zopiclonă pe zi.

Doza nu trebuie să depășească niciodată 7,5 mg zopiclonă pe zi.

Grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Zopiclona nu trebuie utilizată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Siguranța și eficacitatea zopiclonei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Vârstnici peste 65 de ani

Se recomandă inițial o doză de 3,75 mg zopiclonă pe zi; numai în cazuri excepționale, doza poate fi crescută la 7,5 mg zopiclonă pe zi.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Se recomandă inițial o doză de 3,75 mg zopiclonă pe zi; numai în cazuri excepționale, doza poate fi crescută la 7,5 mg zopiclonă pe zi (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

Deși în cazul pacienților cu insuficiență renală nu a fost observată acumularea zopiclonei și a metabolizilor săi, se recomandă ca acești pacienți să înceapă tratamentul cu doza de 3,75 mg zopiclonă pe zi (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență respiratorie cronică

Se recomandă inițial o doză de 3,75 mg zopiclonă pe zi; numai în cazuri excepționale, doza poate fi crescută la 7,5 mg zopiclonă pe zi (vezi pct. 5.2).

Durata tratamentului

Ca toate medicamentele hipnotice, utilizarea pe termen lung a zopiclonei nu este recomandată. Tratamentul trebuie să fie cât mai scurt posibil și nu trebuie să depășească patru săptămâni, incluzând perioada de reducere treptată a dozelor. În anumite cazuri, extinderea perioadei de tratament peste perioada maxim admisă poate fi necesară; în aceste situații, extinderea perioadei de tratament peste perioada maxim admisă nu trebuie să fie făcută fără o re-evaluare a stării pacientului, deoarece riscul de abuz și dependență crește cu durata tratamentului (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Imovane se administrează pe cale orală, seara, înainte de culcare.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la zopiclonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență respiratorie
- Sindromul apneei în somn
- Insuficiență hepatică severă, acută sau cronică (risc de apariție a encefalopatiei)
- Miastenia gravis
- Alergie la grâu (afecțiune diferită de boala celiacă) (vezi pct. 4.4)
- Persoanelor care au experimentat anterior comportamente complexe în somn după ce au luat zopiclonă, vezi pct. 4.4.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu afectare a funcției respiratorii

Deoarece medicamentele hipnotice au capacitatea de a deprima centrul respirator, trebuie luate măsuri de precauție atunci când zopiclona este prescrisă la pacienți cu afectare a funcției respiratorii (vezi pct. 4.8) (anxietatea și agitația pot constitui primele semne ale unei decompensări a funcției respiratorii, care necesită internarea în secția de terapie intensivă).

Afectare psihomotorie:

Similar altor medicamente sedative/hipnotice, zopiclona are efecte deprimante asupra sistemului nervos central (SNC).

Riscul de afectare psihomotorie, inclusiv a capacității de a conduce vehicule, este crescut dacă zopiclona este administrată în intervalul de 12 ore dinainte de efectuarea unor activități care necesită vigilență, dacă se administrează o doză mai mare decât cea recomandată sau dacă zopiclona este administrată în asociere cu alte medicamente cu efect deprimant asupra SNC, cu alcool etilic sau alte medicamente care cresc concentrația plasmatică a zopiclonei (vezi pct. 4.5). Pacienții trebuie să fie avertizați să nu efectueze activități periculoase, care necesită vigilență totală sau coordonare motorie completă, cum sunt folosirea utilajelor sau conducerea autovehiculelor, după administrarea zopiclonei și, în mod special, timp de 12 ore de la administrarea zopiclonei.

Toleranța

După administrarea repetată a altor medicamente hipnotice, timp de câteva săptămâni, se poate instala un anumit grad de reducere a eficacității, în ciuda utilizării aceleiași doze.

În cazul administrării Imovane pe perioade de tratament de până la 4 săptămâni, nu a fost observată toleranță semnificativă.

Riscuri la utilizarea concomitentă cu opioidele

Utilizarea concomitentă a opioidelor cu benzodiazepinele sau alte medicamente sedativ-hipnotice, inclusiv zopiclona, poate duce la sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă de opioide și benzodiazepine trebuie efectuată în cazul pacienților pentru care nu sunt adecvate opțiunile alternative de tratament.

În cazul în care se decide prescrierea zopiclonei simultan cu opioide, trebuie prescrisă cea mai mică doză eficientă și o durată minimă de utilizare concomitentă, iar pacienții trebuie urmăriți atent pentru semne și simptome de deprimare respiratorie și sedare (vezi pct. 4.5).

Cauza insomniei trebuie să fie identificată ori de câte ori este posibil, iar factorii declanșatori trebuie să fie tratați înainte de prescrierea unui medicament hipnotic.

Dependența

Utilizarea zopiclonei poate duce la dezvoltarea abuzului și/sau a dependenței fizice sau psihice. Riscul dependenței crește cu doza și durata tratamentului. Cazuri de dependență au fost raportate mai frecvent la pacienți tratați cu Imovane, pe o perioadă mai mare de 4 săptămâni. Riscul de abuz și dependență este, de asemenea, mai mare la pacienții cu antecedente de tulburări psihice și/sau abuz de alcool etilic, substanțe ilicite sau medicamente. Zopiclona trebuie să fie utilizată cu precauție extremă la pacienții cu abuz de alcool, substanțe ilicite sau de medicamente sau dependență, în antecedente sau în prezent.

În cazul în care apare dependența fizică, o întrerupere bruscă a tratamentului va fi însoțită de simptomele sindromului de sevraj. Simptomele sindromului de sevraj pot include cefalee, dureri musculare, anxietate extremă, stare de tensiune, neliniște, confuzie și iritabilitate. În cazuri severe pot să apară următoarele simptome: derealizare, depersonalizare, hiperacuzie, amorțeală și furnicături ale extremităților, hipersensibilitate la lumină, zgomot și contact fizic, halucinații sau crize epileptice.

Simptomele sindromului de sevraj pot să apară în zilele următoare întreruperii tratamentului.

Utilizarea, chiar și în doze terapeutice și/sau la pacienți fără factori de risc individuali, poate conduce la instalarea dependenței fizice și psihice.

Pentru zopiclonă, dependența a fost raportată foarte rar după administrarea de doze terapeutice.

Pentru benzodiazepinele cu durată scurtă de acțiune, în special la doze mari, simptomele pot să apară în intervalul dintre două administrări consecutive.

Riscul de dependență crește în cazul asocierii mai multor benzodiazepine, fie că sunt indicate ca anxiolitice sau ca hipnotice.

Au fost raportate și cazuri de abuz.

Insomnia de rebound

Acest sindrom tranzitoriu se poate manifesta sub forma agravării insomniei inițiale pentru care a fost prescris tratamentul cu sedative/hipnotice și poate apărea la întreruperea tratamentului hipnotic. Deoarece riscul producerii acestui fenomen este mai mare după întreruperea bruscă a tratamentului cu Imovane, în special după tratament prelungit, se recomandă scăderea treptată a dozei și atenționarea pacientului (vezi pct. 4.8).

Amnezia și afectarea funcțiilor psihomotorii

La câteva ore de la administrare, pot să apară amnezie anterogradă și afectarea funcțiilor psihomotorii, în special când somnul este întrerupt sau când ora de culcare este întârziată după administrarea medicamentului.

Pentru a reduce acest risc, pacienții trebuie să administreze medicamentul seara, chiar înainte de culcare (vezi pct. 4.2) și să se asigure că vor avea condiții optime pentru a dormi neîntrerupt o noapte întregă.

Somnambulism și comportament asociat

La pacienții care au luat zopiclonă și nu erau perfect vigili au fost raportate comportamente complexe în timpul somnului cum sunt ”șofatul în timpul somnului”, pregătirea și consumarea hranei, efectuarea de

apeluri telefonice sau sex, cu amnezia evenimentelor.

Aceste evenimente pot apărea după prima utilizare sau după orice utilizare ulterioară a zopiclonei. Întrerupeți imediat tratamentul dacă un pacient prezintă un comportament complex în timpul somnului, din cauza riscului pentru pacient și pentru alții, vezi pct. 4.3.

Utilizarea alcoolului și a altor deprimante ale SNC împreună cu zopiclonă pare să crească riscul unor astfel de comportamente, la fel ca utilizarea zopiclonei la doze care depășesc doza maximă recomandată.

Pacienților care au raportat astfel de comportamente trebuie să li se recomande ferm întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.5, pct. 4.8).

Depresia

Ca și alte hipnotice/sedative, Imovane nu constituie un tratament al depresiei și chiar poate masca anumite simptome ale depresiei.

Medicamentele hipnotice/sedative nu trebuie administrate în monoterapie, deoarece permit evoluția depresiei.

Ideație suicidară/tentativă de suicid/suicid și depresie

Câteva studii epidemiologice sugerează o creștere a incidenței de apariție a ideății suicidare, tentativei de suicid și a suicidului la pacienți care au sau nu au depresie, și sunt tratați cu benzodiazepine și alte hipnotice, inclusiv zopiclonă. Cu toate acestea, nu s-a stabilit o relație de cauzalitate.

Ca și alte medicamente sedative-hipnotice, Imovane trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții care prezintă simptome de depresie. Acești pacienți pot prezenta tendințe suicidare; ca urmare, pentru a reduce riscul unui supradozaj intenționat, acestor pacienți trebuie să le fie furnizată cea mai mică cantitate posibilă de Imovane. Depresia pre-existentă poate să apară în timpul utilizării Imovane. Deoarece insomnia poate fi un simptom de depresie, pacientul trebuie să fie reevaluat dacă insomnia persistă.

Alte reacții psihice și "paradoxale"

În cazul utilizării medicamentelor sedative/hipnotice, cum este zopiclona, este cunoscut faptul că apar și alte reacții psihice și paradoxale (vezi pct. 4.8).

La anumiți subiecți, hipnoticele/sedativele pot determina un sindrom care asociază tulburări ale stării de conștiință și tulburări de comportament și de memorie cu grade diferite de severitate.

Se pot observa următoarele:

- coșmaruri, agitație, nervozitate, neliniște, mânie;
- comportament anormal, delir, halucinații, delir oniric, simptome psihotice, iluzii;
- dezinhibiție cu impulsivitate;
- euforie, iritabilitate;
- sugestibilitate.

Acest sindrom poate fi însoțit de tulburări care pot fi periculoase pentru pacient sau alte persoane, cum sunt:

- comportament neobișnuit pentru pacient;
- comportament auto- sau hetero-agresiv, în special dacă anturajul încearcă să împiedice o activitate pe care pacientul dorește să o desfășoare;
- comportament automat cu amnezie post-eveniment.

Dacă acestea apar, trebuie întreruptă utilizarea zopiclonei. Apariția acestor reacții este mai probabilă la vârstnici.

Se recomandă prudență deosebită în caz de antecedente de etilism sau alte dependențe (medicamentoase sau non-medicamentoase) (vezi pct. 4.5).

Insomnia poate fi manifestarea unei tulburări fizice sau psihice. Persistența sau agravarea insomniei după o perioadă scurtă de tratament face necesară reevaluarea diagnosticului clinic.

Risc de acumulare

Medicamentele sedative/hipnotice (ca toate medicamentele) rămân în organism pentru o perioadă de 5 ori mai mare decât timpul de înjumătățire plasmatică (vezi pct. 5.2).

La vârstnici sau la pacienții cu insuficiență hepatică, timpul de înjumătățire plasmatică se poate mări

semnificativ. După administrări repetate, zopiclona și metaboliții săi ating concentrații plasmatice constante mult mai târziu și la un nivel mult mai înalt. Numai după obținerea concentrației în platou, se pot evalua eficacitatea și siguranța medicamentului.

Durata tratamentului

Pacientul trebuie informat cu claritate despre durata tratamentului, în funcție de tipul de insomnie (vezi pct. 4.2).

Întreruperea progresivă a tratamentului

Pacientul trebuie informat cu claritate despre modul de întrerupere a tratamentului.

Pe lângă necesitatea scăderii progresive a dozelor, pacienții trebuie avertizați despre posibilitatea fenomenului de rebound, pentru a minimiza insomnia care poate să apară chiar la întreruperea progresivă a tratamentului.

Pacientul trebuie informat că această perioadă poate fi dificilă.

Vârstnici

Medicamentele sedative/hipnotice trebuie utilizate cu prudență la vârstnici, deoarece există risc de sedare și/sau de efect miorelaxant, care pot favoriza căderile cu consecințe deseori grave la această grupă de vârstă. Nu a fost pus în evidență nici un caz de acumulare a zopiclonei după utilizare prelungită. Totuși, din prudență, se recomandă scăderea dozei la jumătate (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu a fost pus în evidență niciun caz de acumulare a zopiclonei după utilizare prelungită. Totuși, din prudență, se recomandă scăderea dozei la jumătate (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Zopiclona nu trebuie utilizată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Siguranța și eficacitatea zopiclonei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Insuficiență respiratorie

La pacienții cu insuficiență respiratorie, trebuie avut în vedere efectul medicamentelor sedative/hipnotice de deprimare a centrului respirator (în special deoarece anxietatea și agitația pot constitui primele semne ale unei decompensări a funcției respiratorii, care necesită internarea în secția de terapie intensivă).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu a fost pus în evidență nici un caz de acumulare a zopiclonei după utilizare prelungită. Totuși, din prudență, se recomandă scăderea dozei la jumătate (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

Excipienți cu efect cunoscut

Lactoză

Imovane conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Amidon de grâu (conține gluten)

Acest medicament conține doar o cantitate scăzută de gluten (care provine din amidonul de grâu) și este puțin susceptibil să provoace probleme la pacienții cu boală celiacă.

Un comprimat nu conține mai mult de 6,0 micrograme de gluten.

Pacienții care au alergii la grâu (afecțiune diferită de boala celiacă) nu trebuie să ia acest medicament (vezi pct. 4.3).

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri nerecomandate

Alcool etilic

Consumul concomitent de alcool etilic nu este recomandat. Efectul sedativ al Imovane poate fi potențat când

este folosit în asociere cu alcoolul etilic. Acesta alterează starea de vigilență și influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Trebuie evitate băuturile alcoolizate și medicamentele care conțin alcool etilic.

Asocieri de care trebuie să se țină seama

Medicamente cu efect deprimant asupra sistemului nervos central

Creșterea efectului deprimant central poate să apară în cazul utilizării concomitente cu derivați morfinici (analgezice, antitusive și tratamente de substituție, altele decât buprenorfina), medicamente antidepressive sedative (amitriptilină, doxepină, mianserină, mirtazapină, trimipramină), antiepileptice, anestezice, neuroleptice, barbiturice, anxiolitice/sedative, alte hipnotice, antihistaminice H₁ sedative, antihipertensive cu acțiune centrală, baclofen, talidomidă, pizotifen. Alterarea stării de vigilență poate fi periculoasă în cazul conducerii de vehicule și folosirii utilajelor.

În plus, pentru derivații morfinici (analgezice, antitusive și tratamente de substituție), barbiturice: risc crescut de deprimare a centrului respirator, care poate fi letală în caz de supradozaj.

În cazul analgezicelor opioide, poate să apară o creștere a stării de euforie, conducând la o creștere a dependenței psihice.

Buprenorfina

Risc crescut de deprimare a centrului respirator, care poate fi letală.

Trebuie evaluat atent raportul beneficiu/risc al acestei asocieri. Pacientul trebuie informat că este necesar să respecte dozele prescrise.

Eritromicina

Efectul eritromicinei asupra farmacocineticii Imovane a fost studiat la 10 subiecți sănătoși. Aria de sub curbă a concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a Imovane este crescută cu 80% în prezența eritromicinei, ceea ce indică faptul că eritromicina poate avea efect inhibitor enzimatic asupra citocromului CYP 3A4. În consecință, efectul hipnotic al Imovane poate fi crescut.

Inhibitori și inductori ai citocromului P450

Deoarece zopiclona este metabolizată de izoenzima (CYP) 3A4 a citocromului P450 (vezi pct. 5.2), concentrațiile plasmatice ale zopiclonei pot fi crescute când se administrează împreună cu inhibitori ai CYP3A4, cum sunt eritromicina, claritromicina, ketoconazolul, itraconazolul și ritonavirul. O reducere a dozei de zopiclonă poate fi necesară când se administrează împreună cu inhibitori ai CYP3A4. Din contră, concentrațiile plasmatice ale zopiclonei pot fi scăzute atunci când se administrează împreună cu inductori ai CYP3A4, cum sunt rifampicina, carbamazepina, fenobarbitalul, fenitoina și preparatele care conțin sunătoare. O creștere a dozei de zopiclonă poate fi necesară când se administrează împreună cu inductori ai CYP3A4 (vezi pct. 4.4).

Opioid

Utilizarea concomitentă a benzodiazepinelor și a altor medicamente sedative-hipnotice, inclusiv a zopiclonei, cu opioide crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces, din cauza efectului aditiv de deprimare SNC. Trebuie limitată doza și durata de utilizare concomitentă a benzodiazepinelor și opioidelor (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu este recomandată administrarea zopiclonei în timpul sarcinii.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere.

Zopiclona traversează placentă.

Conform unui număr mare de date privind femeile gravide (peste 1000 de rezultate obținute din sarcini), provenite din studii de cohortă, nu s-a evidențiat apariția malformațiilor după expunerea la benzodiazepine sau substanțe asemănătoare benzodiazepinelor în timpul primului trimestru de sarcină. Cu toate acestea, în

anumite studii caz-control s-a raportat o creștere a incidenței cheilopalatoschizis, asociată cu utilizarea benzodiazepinelor în timpul sarcinii.

După administrarea benzodiazepinelor sau a substanțelor asemănătoare benzodiazepinelor în timpul celui de al doilea și/sau celui de al treilea trimestru de sarcină, au fost descrise cazuri de scădere a mișcărilor fetale și variabilitate a frecvenței cardiace fetale.

Administrarea benzodiazepinelor sau a substanțelor asemănătoare benzodiazepinelor, inclusiv zopiclona, în timpul sarcinii avansate sau în timpul travaliului, a fost asociată cu apariția de efecte asupra nou-născutului, cum sunt hipotermia, hipotonia, dificultăți de alimentație ("sindromul sugarului flasc") și deprimare respiratorie, ca urmare a acțiunii farmacologice a medicamentului. Au fost raportate cazuri de deprimare respiratorie neonatală severă.

În plus, este posibil ca sugarii născuți de mame care au utilizat medicamente sedative/hipnotice cronic în timpul ultimei perioade a sarcinii să dezvolte dependență fizică și pot prezenta risc de apariție a simptomelor de sevraj în perioada post-natală. Se recomandă monitorizarea adecvată a nou-născutului în perioada post-natală.

Dacă Imovane este prescris unei femei aflate în perioada fertilă, aceasta trebuie atenționată să se adreseze medicului pentru a întrerupe administrarea medicamentului, dacă intenționează să rămână gravidă sau crede că este gravidă.

Alăptarea

Deși concentrația de zopiclonă regăsită în laptele matern este foarte mică, Imovane nu trebuie utilizat la femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Din cauza proprietăților farmacologice și a efectului asupra sistemului nervos central, Imovane poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Riscul de afectare psihomotorie, inclusiv de afectare a capacității de a conduce vehicule, este crescut dacă:

- zopiclona este administrată în intervalul de 12 ore dinainte de desfășurarea unor activități care necesită vigilență,
- este administrată o doză mai mare decât cea recomandată, sau
- zopiclona este administrată în asociere cu alte medicamente cu efect deprimant asupra SNC, cu alcool etilic sau alte medicamente care cresc concentrația plasmatică a zopiclonei (vezi pct. 4.4).

Pacienții trebuie avertizați să nu efectueze activități periculoase, care necesită vigilență totală sau coordonare motorie completă, cum sunt folosirea unor utilaje sau conducerea autovehiculelor, după administrarea zopiclonei și, în mod special, timp de 12 ore de la administrarea zopiclonei.

Persoanele care conduc vehicule sau folosesc utilaje trebuie informate despre riscul de somnolență asociat cu utilizarea medicamentului.

Dacă durata somnului este insuficientă, riscul de afectare a stării de vigilență este și mai mare.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse au fost clasificate folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări ale sistemului imunitar

- foarte rare: angioedem, reacții anafilactice

Tulburări psihice

- mai puțin frecvente: coșmaruri, agitație
- rare: stare confuzională, modificarea libidoului, iritabilitate, agresivitate, halucinații
- cu frecvență necunoscută: neliniște, delir, iluzii, mânie, comportament anormal (posibil asociat cu

amnezie) și comportamente complexe în timpul somnului inclusiv somnambulism (vezi pct. 4.4), dependență fizică și psihică, chiar și la doze terapeutice, cu sindrom de abținere sau fenomen de rebound la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4)

- vigilență scăzută, insomnie, stare de tensiune, stare ebriasă

Tulburări ale sistemului nervos

- frecvente: disgeuzie (gust amar), somnolență (reziduală)
- mai puțin frecvente: amețeli, cefalee
- rare: amnezie anterogradă, care poate să apară la doze terapeutice, riscul crescând odată cu doza
- cu frecvență necunoscută: ataxie, parestezii, tulburări cognitive, cum sunt afectarea memoriei, afectarea atenției, tulburări de vorbire

Tulburări oculare

- cu frecvență necunoscută: diplopie

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

- rare: dispnee (vezi pct. 4.4)
- cu frecvență necunoscută: deprimare respiratorie (vezi pct. 4.4)

Tulburări gastrointestinale

- frecvente: uscăciunea gurii
- mai puțin frecvente: greață
- cu frecvență necunoscută: dispepsie

Tulburări hepatobiliare

- foarte rare: creșterea valorilor transaminazelor și/sau ale fosfatazei alcaline din sânge (ușor până la moderat), putând constitui în cazuri foarte rare un tablou de afectare hepatică

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- rare: erupții cutanate, prurit

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

- cu frecvență necunoscută: hipotonie musculară

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

- mai puțin frecvente: fatigabilitate

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate

- rare: cădere (predominant la pacienții vârstnici) (vezi pct. 4.2)

Sindromul de abținere a fost raportat la întreruperea tratamentului cu Imovane (vezi pct. 4.4). Simptomele sindromului pot varia și pot include insomnie de rebound, dureri musculare, anxietate, tremor, transpirație, agitație, confuzie, cefalee, palpitații, tahicardie, delir, coșmaruri, stare de tensiune, iritabilitate. În cazuri severe pot să apară următoarele simptome: derealizare, depersonalizare, hiperacuzie, amorțeală și furnicături ale extremităților, hipersensibilitate la lumină, zgomot și contact fizic, halucinații. În cazuri foarte rare pot să apară convulsii.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiuniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomatologie

Supradozajul poate pune viața în pericol, în special în caz de poli-intoxicație cu alte deprimante ale sistemului nervos central (incluzând alcoolul etilic). Supradozajul se manifestă, de obicei, prin deprimarea sistemului nervos central în diferite grade, de la somnolență până la comă, în funcție de doza ingerată.

Cazurile ușoare se manifestă prin somnolență, confuzie și letargie.

În cazurile mai severe, simptomele pot include ataxie, hipotonie musculară, hipotensiune arterială, methemoglobinemie, deprimare respiratorie și, foarte rar, deces.

Alți factori de risc, cum sunt alte boli asociate și starea tarată a pacientului, pot contribui la severitatea simptomelor; foarte rar se poate ajunge la deces.

Abordare terapeutică

Se recomandă tratament simptomatic și de susținere, într-un serviciu specializat, cu monitorizarea atentă a funcțiilor cardio-respiratorii.

Dacă administrarea orală a supradozei a avut loc cu o oră în urmă, trebuie induse vărsături dacă pacientul este conștient sau, în caz contrar, se realizează lavaj gastric cu protecția căilor respiratorii. După o oră, se administrează cărbune activat care poate reduce absorbția.

Lavajul gastric și administrarea de cărbune activat sunt utile numai dacă se efectuează la scurt timp după ingestie.

Hemodializa nu este recomandată, din cauza volumului de distribuție mare al zopiclonei.

Flumazenilul poate fi un antidot eficace. Administrarea de flumazenil poate fi utilă pentru diagnosticul și/sau tratamentul supradozajului intenționat sau accidental cu benzodiazepine.

Antagonizarea efectelor benzodiazepinelor de către flumazenil poate favoriza apariția tulburărilor neurologice (convulsii), în special la pacienții cu epilepsie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hipnotice și sedative, medicamente înrudite cu benzodiazepinele, codul ATC: N05CF01.

Zopiclona are structură ciclopirolonică și este înrudită cu benzodiazepinele.

Efectele farmacodinamice sunt similare calitativ cu ale altor compuși din aceeași clasă:

- miorelaxant;
- anxiolitic;
- sedativ;
- hipnotic;
- anticonvulsivant;
- amnestic.

Aceste efecte sunt determinate de acțiunea de tip agonist la nivelul unui receptor central, care face parte din complexul „receptorilor macromoleculari GABA-OMEGA” (BZ1 și BZ2), care modulează deschiderea canalului pentru anionul clorură.

La om, zopiclona crește durata somnului și ameliorează calitatea somnului, reduce numărul de treziri nocturne și de treziri precoce.

La dozele studiate și recomandate, aceste efecte ale Imovane sunt asociate cu un profil electroencefalografic caracteristic, diferit de cel al benzodiazepinelor. Studiile de înregistrare a somnului au arătat că zopiclona scade durata stadiului I al somnului, prelungește durata stadiului II al somnului, nu influențează sau prelungește durata stadiilor de somn profund (III și IV) și nu influențează somnul paradoxal.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția zopiclonei este rapidă: concentrațiile plasmatice maxime se ating în 1,5-2 ore, fiind de aproximativ 30 și 60 ng/ml după administrarea dozelor de 3,75 mg, respectiv de 7,5 mg. Biodisponibilitatea după administrare pe cale orală este de aproximativ 80%. Absorbția este similară la bărbați și la femei și nu este influențată de alimente.

Distribuție

Distribuția zopiclonei din compartimentul vascular este foarte rapidă. Legarea de proteinele plasmatice este scăzută (aproximativ 45%) și non-saturabilă. Riscul de interacțiuni medicamentoase prin deplasare de pe proteinele plasmatice este foarte mic.

Volumul aparent de distribuție este de 91,8-104,6 litri.

Scăderea concentrației plasmatice prin distribuție: pentru doze cuprinse între 3,75 mg și 15 mg, scăderea concentrației plasmatice este independentă de doză.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 5 ore.

Benzodiazepinele și medicamentele înrudite traversează bariera hemato-encefalică și placenta și se excretă în laptele matern. La femeile care alăptează, cinetica zopiclonei în laptele matern este superpozabilă cu cea plasmatică. Procentul estimat al dozei ingerate de un sugar nu depășește 1% din doza administrată mamei în 24 ore.

Metabolizare

Zopiclona este intens metabolizată la nivel hepatic.

Cei doi metaboliți principali sunt derivatul N-oxidat (activ farmacologic la animal) și derivatul N-demetilat (inactiv farmacologic la animal). Un studiu *in vitro* arată că citocromul P450 (CYP) 3A4 este principala izoenzimă implicată în metabolizarea zopiclonei în ambii metaboliți, și că CYP1C8 este, de asemenea, implicat în formarea N-demetil zopiclonei. Timpii de înjumătățire plasmatică ai acestor derivați, evaluați în funcție de valorile determinate în urină, sunt de 4 ore și 30 minute, respectiv 7 ore și 30 minute, valori concordante cu faptul că metaboliții nu au demonstrat acumulare semnificativă după administrări repetate (ale unor doze de 15 mg), timp de 14 zile. La animal, chiar la doze mari, nu s-a pus în evidență un efect inductor enzimatic.

Eliminare

Valoarea mică a clearance-ului renal al zopiclonei nemodificate (în medie 8,4 ml/min), comparativ cu clearance-ul plasmatic (232 ml/min), arată că zopiclona are un clearance predominant metabolic. Medicamentul este eliminat prin urină, în proporție de aproximativ 80%, sub formă de metaboliți liberi (derivați N-oxidați și derivați N-demetilați) și prin fecale, în proporție de aproximativ 16%.

Populații cu risc

- Vârstnici: metabolizarea hepatică este ușor redusă și timpul de înjumătățire plasmatică este în medie de 7 ore. Cu toate acestea, diferite studii nu au arătat acumularea zopiclonei în plasmă după administrări repetate.
- Insuficiență renală: nu s-a observat acumularea zopiclonei sau a metaboliților acesteia după utilizare prelungită. Zopiclona traversează membrana de dializă. Hemodializa nu este însă utilă pentru tratamentul supradozajului, deoarece zopiclona are un volum aparent de distribuție mare.
- Ciroză: clearance-ul plasmatic al zopiclonei este scăzut cu aproximativ 40% prin încetinirea demetilării: ca urmare, doza trebuie ajustată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Amidon de grâu
Hidrogenofosfat de calciu dihidrat
Lactoză monohidrat
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 6000

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC/Al cu 20 comprimate filmate
Cutie cu un blister din PVC/Al cu 14 comprimate filmate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Romania SRL
Str. Gara Herăstrău, nr. 4, Clădirea B, Etajele 8-9
Sector 2, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8632/2016/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2022