

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMOVANE 7,5 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film divisibile contiene 7,5 mg di zopiclone.

Eccipienti con effetti noti: amido di frumento (contenente glutine) 60,0 mg, lattosio monoidrato 31,575 mg. (Vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento a breve termine dell'insonnia negli adulti.

Le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante o sottopone il soggetto a grave disagio.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere il più breve possibile. La durata del trattamento, generalmente, varia da pochi giorni a due settimane, fino ad un massimo di quattro settimane, compreso un periodo di sospensione graduale. In determinati casi, può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in caso affermativo, questa non deve avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente poiché il rischio di abuso e dipendenza aumenta con la durata del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Il farmaco deve essere assunto al momento di coricarsi.

#### Posologia

Utilizzare il farmaco alla dose minima efficace. Imovane deve essere assunto con una singola somministrazione e non deve essere risomministrato durante la stessa notte (non deve essere assunto meno di 12 ore prima di eseguire attività che richiedono vigilanza mentale. Vedere paragrafi 4.4 e 4.7).

Il trattamento deve essere iniziato con la dose consigliata più bassa. La dose raccomandata per gli adulti è di 7,5 mg. Questa dose non deve essere superata.

I pazienti anziani ed i pazienti con compromissione della funzionalità epatica o con insufficienza respiratoria cronica devono iniziare con una dose di 3,75 mg.

Sebbene in caso di insufficienza renale non sia stato evidenziato alcun accumulo di zopiclone o suoi metaboliti, nei pazienti con compromissione della funzionalità renale si raccomanda di iniziare il trattamento con 3,75 mg.

Popolazione pediatrica

Zopiclone non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni. La sicurezza e l'efficacia di zopiclone nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Miastenia grave.
- Grave insufficienza respiratoria.
- Grave insufficienza epatica.
- Sindrome da apnea notturna.
- Somministrazione a bambini.
- Pazienti che hanno avuto un'anamnesi di comportamenti complessi del sonno dopo l'assunzione di zopiclone, vedere paragrafo 4.4

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Prima di prescrivere un ipnotico, se possibile, si deve identificare la causa dell'insonnia e trattare i fattori che ne stanno alla base.

#### *Tolleranza*

Una certa perdita di efficacia agli effetti ipnotici delle benzodiazepine e delle sostanze simil-benzodiazepiniche può svilupparsi dopo un uso ripetuto per alcune settimane. Con zopiclone comunque si è notata l'assenza di marcata tolleranza per trattamenti fino a 4 settimane.

#### *Dipendenza*

L'uso di sedativi ipnotici come zopiclone può condurre allo sviluppo di abuso e/o dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. Il rischio di abuso e dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; esso è maggiore in pazienti con precedenti disturbi psichiatrici e/o con una storia di abuso di droga e/o alcool oppure quando viene utilizzato insieme ad altre sostanze o farmaci psicotrope/i. Zopiclone deve essere usato con estrema attenzione in questi pazienti.

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, una brusca interruzione del trattamento sarà accompagnata da sintomi di astinenza. Questi possono consistere in cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione e irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o crisi epilettiche.

### *Insonnia e ansia di rimbalzo*

All'interruzione del trattamento può presentarsi una sindrome transitoria nella quale i sintomi che hanno condotto al trattamento con sedativi ipnotici ricorrono in forma aggravata. Può essere accompagnata da altre reazioni, compresi cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno.

Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, specialmente in trattamenti prolungati, si suggerisce di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio e di avvertire il paziente (vedere paragrafo 4.8).

### *Durata del trattamento*

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche paragrafo 4.2) a seconda dell'indicazione, ma non deve superare le quattro settimane compreso un periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questi periodi non deve avvenire senza rivalutazione della situazione clinica. Può essere utile informare il paziente quando il trattamento è iniziato che esso sarà di durata limitata e spiegare precisamente come il dosaggio deve essere diminuito progressivamente. Inoltre, è importante che il paziente sia informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, minimizzando quindi l'ansia riguardo a tali sintomi se dovessero accadere alla sospensione del medicinale.

Ci sono elementi per prevedere che, nel caso di benzodiazepine e di sostanze simil-benzodiazepiniche con una durata breve di azione, i sintomi da astinenza possono diventare manifesti all'interno dell'intervallo di somministrazione tra una dose e l'altra, particolarmente per dosaggi elevati.

### *Amnesia*

L'amnesia anterograda può insorgere specialmente quando il sonno viene bruscamente interrotto o quando il paziente ritarda a coricarsi dopo aver assunto le compresse; ciò accade più spesso parecchie ore dopo l'ingestione del farmaco e, quindi, per ridurre il rischio ci si dovrebbe accertare che i pazienti assumano le compresse subito prima di coricarsi e possano avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore (vedere paragrafo 4.8).

### *Reazioni psichiatriche e paradosse*

Quando si usano benzodiazepine e sostanze simil-benzodiazepiniche, come zopiclone, è noto che possano accadere reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale deve essere sospeso. Tali reazioni sono più frequenti negli anziani.

### *Sonnambulismo e comportamenti associati:*

In pazienti che assumono zopiclone e che non sono completamente svegli sono stati riportati comportamenti complessi del sonno, che includono

sonnambulismo e altri comportamenti associati come guidare nel sonno, preparare e mangiare cibo, telefonare, avere rapporti sessuali, con amnesia per l'evento. Questi eventi possono verificarsi dopo la prima o le successive assunzioni di zopiclone. Interrompere immediatamente il trattamento se il paziente manifesta comportamenti del sonno complessi, a causa del rischio per il paziente e per gli altri (vedere paragrafo 4.3). Sembra che, sia l'uso di alcool e di altri depressivi del SNC insieme a zopiclone sia l'uso di zopiclone a dosi che superano la dose massima consigliata, aumentino il rischio di tali comportamenti. Si deve considerare attentamente l'interruzione del trattamento con zopiclone nei pazienti che presentano tali comportamenti (vedere paragrafo "Interazioni - Alcool" e paragrafo "Effetti indesiderati - Reazioni psichiatriche e paradosse").

#### *Alterazioni psicomotorie*

Come altri farmaci sedativi/ipnotici, zopiclone ha effetti depressivi sul SNC. Il rischio di compromissione psicomotoria, inclusa la compromissione della capacità di guidare, aumenta se: zopiclone viene assunto meno di 12 ore prima di eseguire attività che richiedono vigilanza mentale, viene assunta una dose più alta di quella raccomandata, o zopiclone viene somministrato con altri farmaci ad effetto depressivo sul sistema nervoso centrale (SNC), con alcool o con altri farmaci che aumentano i livelli ematici di zopiclone (vedere paragrafi 4.5 e 4.7). I pazienti devono essere avvertiti di non impegnarsi in occupazioni pericolose che richiedano una totale vigilanza mentale o coordinazione motoria, come ad esempio operare su macchinari o guidare veicoli, dopo la somministrazione di zopiclone e in particolare durante le 12 ore successive alla sua somministrazione (vedere paragrafo 4.7).

#### *Rischi derivanti dall'uso concomitante di oppioidi :*

L'utilizzo concomitante di Imovane e oppioidi può portare a sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di farmaci sedativi, come benzodiazepine o farmaci correlati come Imovane con oppioidi deve essere riservata a quei pazienti per i quali opzioni di trattamento alternativo non sono possibili.

Nel caso in cui si decida di prescrivere Imovane in concomitanza con gli oppioidi, si deve usare la dose efficace più bassa e la durata del trattamento dev'essere la più breve possibile (vedere anche paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere attentamente monitorati riguardo i segni ed i sintomi di depressione respiratoria e di sedazione.

Pertanto si raccomanda vivamente di informare i pazienti e i loro infermieri (se pertinente) di fare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

#### *Gruppi particolari di pazienti*

Gli anziani devono assumere una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Poiché gli ipnotici hanno la capacità di ridurre l'attività respiratoria, bisogna prestare attenzione quando zopiclone è prescritto a pazienti con funzionalità respiratoria compromessa. Una dose più bassa è suggerita per

i pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.2).

Le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche non sono indicate nei pazienti con grave insufficienza epatica in quanto possono precipitare l'encefalopatia.

Le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche non sono consigliate per il trattamento primario della malattia psicotica.

Le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche devono essere usate con attenzione estrema in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool.

Popolazione pediatrica

Zopiclone non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni. La sicurezza e l'efficacia di zopiclone nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite.

#### *Ideazione suicidaria/Tentativo di suicidio/Suicidio e depressione*

Come anche per altri ipnotici, Imovane non deve essere usato da solo per trattare la depressione o l'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti).

Diversi studi epidemiologici mostrano un aumento dell'incidenza di ideazione suicidaria, di tentativi di suicidio e suicidi nei pazienti con o senza depressione, trattati con benzodiazepine e altri ipnotici, zopiclone compreso. Tuttavia, non è stato stabilito un nesso di causalità.

Come per altri sedativi/ipnotici, Imovane deve essere somministrato con attenzione nei pazienti che presentano sintomi depressivi. Può presentarsi una tendenza suicida, perciò, a questi pazienti deve essere somministrata la minore quantità possibile di Imovane, per ridurre il rischio di sovradosaggio intenzionale da parte del paziente. Durante il trattamento con Imovane può essere smascherato uno stato depressivo preesistente. Dato che l'insonnia può essere un sintomo della depressione, il paziente deve essere rivalutato se l'insonnia persiste.

#### *Informazioni su alcuni eccipienti*

Imovane contiene:

- **Lattosio** quindi i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

- **Amido di frumento (contenente glutine)**

Questo medicinale contiene solo una piccolissima quantità di glutine (dall'amido di frumento) ed è molto improbabile che possa causare problemi in caso di celiachia.

Una compressa contiene non più di 6,0 microgrammi di glutine.

Pazienti con allergia al frumento (condizione diversa dalla celiachia) non devono prendere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

L'assunzione concomitante con alcool va evitata. L'effetto sedativo può essere aumentato quando il medicinale è assunto congiuntamente ad alcool. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare autoveicoli o usare macchinari.

Associazione con i deprimenti del SNC: l'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi.

Nel caso di analgesici narcotici può avvenire aumento dell'euforia conducendo ad un aumento della dipendenza psichica.

Composti che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente il citocromo P450) possono aumentare l'attività delle benzodiazepine e sostanze simil-benzodiazepiniche.

L'effetto dell'eritromicina sulla farmacocinetica dello zopiclone è stata studiata in 10 soggetti sani. In presenza di eritromicina, l'AUC dello zopiclone è risultata aumentata dell'80%, ciò indica che l'eritromicina può inibire il metabolismo dei farmaci metabolizzati da CYP3 A4; pertanto, come conseguenza, l'effetto ipnotico dello zopiclone può risultare innalzato.

Poiché zopiclone è metabolizzato dall'isoenzima P450 (CYP) 3A4 (vedere paragrafo 5.2), i livelli plasmatici di zopiclone possono aumentare con la somministrazione concomitante di inibitori di CYP3A4 quali ad esempio eritromicina, claritromicina, ketoconazolo, itraconazolo e ritonavir. In caso di somministrazione concomitante con inibitori di CYP3A4 può rendersi necessaria una riduzione del dosaggio di zopiclone.

Al contrario, i livelli plasmatici di zopiclone possono essere ridotti durante la somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4, quali rifampicina, carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina ed erba di S. Giovanni. La somministrazione concomitante con induttori del CYP3A4 può rendere necessario un aumento del dosaggio di zopiclone.

## Oppioidi

L'utilizzo concomitante di farmaci sedativi, come benzodiazepine o farmaci correlati come Imovane e oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte, a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. Il dosaggio e la durata del trattamento concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

L'uso di zopiclone non è raccomandato durante la gravidanza.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativamente alla tossicità riproduttiva.

Zopiclone attraversa la placenta.

Un ampio numero di donne in gravidanza (più di 1000 esposte) raccolti da studi di coorte non hanno dimostrato l'evidenza dell'insorgenza di malformazioni a seguito di esposizione a benzodiazepine o sostanze simil-benzodiazepiniche durante il primo trimestre di gravidanza. Tuttavia, alcuni studi caso-controllo hanno riportato un aumento dell'incidenza di labiopalatoschisi associato all'uso di benzodiazepine durante la gravidanza.

Sono stati descritti casi di ridotta motilità fetale e variabilità della frequenza cardiaca fetale dopo la somministrazione di benzodiazepine o sostanze simil-benzodiazepiniche durante il secondo e/o terzo trimestre di gravidanza. La somministrazione di benzodiazepine e sostanze simil-benzodiazepiniche, incluso zopiclone, durante la fase avanzata della gravidanza o durante il travaglio è stata associata ad effetti sul neonato, quali ipotermia, ipotonia, difficoltà di alimentazione ("ipotonia neonatale") e depressione respiratoria, dovuta all'azione farmacologica del prodotto. Sono stati segnalati casi di depressione respiratoria neonatale grave.

Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto farmaci sedativi/ipnotici cronicamente durante le ultime fasi della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica ed essere a rischio di sviluppare sintomi da astinenza nel periodo postnatale.

Si raccomanda un adeguato monitoraggio del neonato nel periodo postnatale.

#### Allattamento

Poiché le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche sono escrete nel latte materno, lo zopiclone non deve essere somministrato alle madri che allattano al seno.

#### Fertilità

Se Imovane viene prescritto a una donna in età fertile, questa deve essere avvertita di contattare il proprio medico per quanto riguarda la sospensione del medicinale, nel caso intenda iniziare una gravidanza o sospetta di essere gravida.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

A causa delle sue proprietà farmacologiche e del suo effetto sul sistema nervoso centrale (sedazione, amnesia, alterazione della concentrazione e della funzione muscolare) Imovane può influenzare negativamente la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

Il rischio di compromissione psicomotoria, inclusa la compromissione della capacità di guidare, aumenta se:

- zopiclone viene assunto meno di 12 ore prima di eseguire attività che richiedono vigilanza mentale,
- viene assunta una dose più alta di quella raccomandata, o
- zopiclone viene co-somministrato con altri farmaci ad effetto

depressivo sul sistema nervoso centrale (SNC), con alcool o con altri farmaci che aumentano i livelli ematici di zopiclone.

I pazienti devono essere avvertiti di non impegnarsi in occupazioni pericolose che richiedano una totale vigilanza mentale o coordinazione motoria, come ad esempio operare su macchinari o guidare autoveicoli dopo la somministrazione di zopiclone e in particolare durante le 12 ore successive alla sua somministrazione (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda di non assumere contemporaneamente zopiclone e alcool se si deve guidare.

Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

L'effetto indesiderato più comune osservato con zopiclone è gusto amaro. Altri effetti indesiderati segnalati sono: sonnolenza durante il giorno, ottundimento delle emozioni, riduzione della vigilanza, confusione, affaticamento, cefalea, vertigini, debolezza muscolare, atassia, parestesia, visione doppia. Questi fenomeni si presentano principalmente all'inizio della terapia e solitamente scompaiono con le successive somministrazioni. Sono state segnalate occasionalmente altre reazioni avverse che comprendono: disturbi gastrointestinali (dispepsia, nausea, secchezza delle fauci), cambiamenti nella libido e reazioni allergiche e a carico della cute quali prurito e rash. Molto raramente sono stati riportati angioedema e/o reazioni anafilattiche.

Molto raramente sono stati riportati casi di moderato aumento delle transaminasi e/o della fosfatasi alcalina ematica. Sono stati anche segnalati casi di caduta (principalmente nei pazienti anziani).

##### Amnesia

Amnesia anterograda può avvenire anche ai dosaggi terapeutici, il rischio aumenta ai dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento. (vedere paragrafo 4.4).

##### *Depressione*

Durante l'uso di benzodiazepine e di sostanze simil-benzodiazepiniche può essere smascherato uno stato di depressione preesistente.

##### *Reazioni psichiatriche e paradose*

Sono state segnalate: agitazione, irritabilità, aggressività, incubi, confusione, allucinazioni, psicosi. Tali reazioni possono essere abbastanza gravi. Sono più probabili negli anziani.

Non nota: irrequietezza, delirio, collera, alterazioni del comportamento (che possono essere associate ad amnesia) e comportamenti complessi del sonno che includono il sonnambulismo (vedere paragrafo 4.4.).

##### *Dipendenza*

L'uso di benzodiazepine e di sostanze simil-benzodiazepiniche (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può provocare fenomeni di rimbalzo o da astinenza (vedere paragrafo 4.4). Con la sospensione di Imovane sono stati riportati casi di sindrome da astinenza. I sintomi di questa sindrome possono variare e comprendere insonnia da rimbalzo, ansia, tremori,

sudorazione, agitazione, confusione, cefalea, palpitazioni, tachicardia, delirio, incubi, allucinazioni e irritabilità. In casi molto rari si possono verificare convulsioni.

Si può verificare dipendenza psichica. Sono stati riportati casi di abuso.

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Raro: dispnea (vedere paragrafo 4.4)

Non nota: depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.4)

*Patologie del sistema nervoso*

Non nota: disturbi cognitivi come deficit della memoria, disturbi dell'attenzione, disturbi del linguaggio.

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Segni e sintomi:

Come per le altre benzodiazepine e le altre sostanze simil-benzodiazepiniche, una dose eccessiva non dovrebbe rappresentare rischio per la vita, a meno che non vi sia assunzione concomitante di altri depressivi del SNC (incluso l'alcool).

Come nel trattamento dell'iperdosaggio di qualsiasi farmaco, deve essere considerata la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze.

L'iperdosaggio di benzodiazepine e di sostanze simil-benzodiazepiniche si manifesta solitamente con vario grado di depressione del SNC, che varia dall'obnubilamento al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono obnubilamento, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi, i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, metaemoglobinemia, depressione respiratoria, raramente coma. Altri fattori di rischio quali la presenza di patologie concomitanti e uno stato di debilità possono contribuire alla gravità dei sintomi e possono molto raramente avere esito fatale.

Trattamento:

E' raccomandato un trattamento sintomatico e di supporto condotto in adeguato ambiente ospedaliero con una particolare attenzione alle funzioni respiratorie e cardiovascolari del paziente.

Il lavaggio gastrico o carbone attivo sono efficaci solamente se utilizzati subito dopo l'ingestione del farmaco. L'emodialisi non risulta utile per la rimozione del farmaco per via dell'elevato volume di distribuzione di zopiclone.

Il flumazenil può essere utile come antidoto.

## **5. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE**

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica: Ipnotici e sedativi, sostanze benzodiazepino-simili; Codice ATC: N05CF01**

Zopiclone è una sostanza simil-benzodiazepinica ipnoinducente appartenente ai composti del gruppo del ciclopirrolone. Le sue proprietà farmacologiche sono: ansiolitiche, sedative, ipnotiche, anticonvulsivanti, muscolorilassanti.

Questi effetti sono correlati ad una azione agonista specifica sui recettori centrali appartenenti al complesso recettoriale GABA-omega (BZ1 e BZ2) che regola l'apertura dei canali dello ione cloro.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

L'assorbimento dello zopiclone è rapido; i picchi di concentrazione ematica sono di 30, 60 e 115 ng/ml rispettivamente a somministrazioni di 3,75 mg, 7,5 mg e 15 mg e vengono raggiunti in 90 - 120 minuti.

L'assorbimento non subisce variazioni legate al sesso e non viene alterato dall'assunzione di cibo.

### Distribuzione

La distribuzione del prodotto è rapida a partire dal compartimento vascolare. Il legame con le proteine plasmatiche è debole, con percentuali di legame prossime al 45%, e non saturabile. Il rischio di interazioni farmacologiche dovuto al legame con le proteine è molto basso.

In caso di allattamento la cinetica del farmaco nel latte materno è sovrapponibile a quella plasmatica. La dose che può essere ingerita attraverso il latte è stimata intorno all'1% della dose somministrata alla madre nelle 24 ore.

### Biotrasformazione

Dopo somministrazione ripetuta non vi è accumulo. Le variazioni interindividuali sono trascurabili.

Zopiclone viene ampiamente metabolizzato nell'uomo con la formazione di due metaboliti principali, zopiclone N-ossido (farmacologicamente attivo nell'animale) e N-demetil zopiclone (farmacologicamente inattivo nell'animale). Uno studio *in vitro* ha indicato che il principale isoenzima coinvolto nel metabolismo del farmaco ai due metaboliti è il citocromo P450 (CYP) 3A4 e che nella formazione di N-demetil zopiclone è coinvolto anche il CYP2C8. Le emivite apparenti dei due metaboliti valutate attraverso il dosaggio urinario sono rispettivamente di 4.5 e di 7.4 ore. Nell'animale, anche a dosi elevate, non sono stati riportati fenomeni di induzione enzimatica.

### Eliminazione

Ai dosaggi raccomandati, l'emivita di eliminazione del farmaco immodificato è di circa 5 ore.

Il debole valore della clearance renale dello zopiclone immodificato (in media 8,4 ml/min) confrontato alla clearance plasmatica (232 ml/min) indica che il farmaco è eliminato principalmente per via metabolica.

L'eliminazione avviene per l'80% per via urinaria (sotto forma di metaboliti liberi) e per il 16% attraverso le feci.

### *Gruppi particolari di pazienti*

Nel soggetto anziano, malgrado una leggera diminuzione del metabolismo epatico ed un allungamento dell'emivita (circa 7 ore), i vari studi effettuati non hanno messo in evidenza accumulo plasmatico di zopiclone dopo somministrazione ripetuta.

In caso di insufficienza renale, non si è notato accumulo di zopiclone o metaboliti nel sangue, neanche dopo somministrazioni prolungate. Zopiclone passa attraverso le membrane di dialisi; tuttavia l'emodialisi non è utile in caso di sovradosaggio per via dell'elevato volume di distribuzione del farmaco (vedere paragrafo 4.9).

Nei pazienti con grave insufficienza epatica (cirrotici), la clearance plasmatica dello zopiclone è diminuita di circa il 40% per il rallentamento della demetilazione: il dosaggio, in questi pazienti, dovrà pertanto essere modificato.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Le prove di tossicità acuta e cronica hanno dimostrato che il farmaco è ben tollerato anche dopo lunghi periodi di trattamento. La DL<sub>50</sub> nelle diverse specie animali, per os, è di 1150 mg/kg nel topo, 2310 mg/kg nel ratto ed ha raggiunto valori ancora più elevati nel gatto, nel cane e nella scimmia (> di 4500 mg/kg).

Inoltre zopiclone non ha determinato anomalie morfologiche e comportamentali e non è risultato fetotossico né teratogenico.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Amido di frumento, calcio fosfato bibasico diidrato, lattosio monoidrato, sodio carbossimetilamido, magnesio stearato, ipromellosa, titanio diossido, macrogol 6000.

### **6.2 Incompatibilità**

Al momento non sono note incompatibilità chimico-fisiche di zopiclone con altre sostanze.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezione: 14 compresse divisibili da 7,5 mg in blister PVC/AL.

Confezione: 20 compresse divisibili da 7,5 mg in blister PVC/AL.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi S.r.l. - Viale L. Bodio 37/B - 20158 Milano

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Imovane 7,5 mg compresse rivestite con film, 14 compresse AIC n. 028299028

Imovane 7,5 mg compresse rivestite con film, 20 compresse AIC n. 028299016

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 05.03.1993

Data del rinnovo più recente: 16.03.2008

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco