

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zopiclone AB 7,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 7,5 mg zopiclon.

Hulpstof met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 80.00 mg lactose monohydraat.

Elke 7,5 mg filmomhulde tablet bevat 0,13 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde, (diameter: 7,6 mm), biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie 'Z' en '2' gescheiden door een breukstreep aan één zijde en een breukstreep aan de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kortdurende behandeling van slapeloosheid bij volwassenen, waaronder moeilijkheden bij het in slaap vallen, nachtelijk ontwaken en vroeg ontwaken, voorbijgaande, situationele of chronische slapeloosheid en slapeloosheid als gevolg van psychiatrische stoornissen, in situaties waarin de slapeloosheid invaliderend is of indien de patiënt als gevolg van de aandoening extreem lijdt. Langdurig continu gebruik wordt niet aanbevolen. Bij een behandeling dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De laagste effectieve dosis dient te worden gebruikt. Zopiclon moet in één enkele inname worden ingenomen en mag niet dezelfde nacht opnieuw worden toegediend. De behandeling dient zo kort mogelijk te zijn.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering voor volwassenen is 7,5 mg (één tablet) oraal in te nemen vlak voor het slapen gaan.

Ouderen

De behandeling bij ouderen dient te worden gestart met een lagere dosering van 3,75 mg zopiclon. Afhankelijk van de effectiviteit en verdraagbaarheid kan de dosering vervolgens worden verhoogd als dit klinisch noodzakelijk is.

Patiënten met leverinsufficiëntie:

Aangezien de eliminatie van zopiclon verminderd kan zijn bij patiënten met leverdysfunctie, wordt een lagere nachtelijke dosering van 3,75 mg zopiclon aanbevolen. De standaard dosering van 7,5 mg zopiclon kan met voorzichtigheid worden gebruikt in sommige gevallen, afhankelijk van de effectiviteit en verdraagbaarheid.

Nierinsufficiëntie:

Alhoewel bij patiënten met nierinsufficiëntie geen cumulatie van zopiclon of van zijn metabolieten is gevonden, wordt aangeraden dat bij patiënten met een verminderde nierfunctie de behandeling wordt gestart met 3,75 mg.

Chronische ademhalingsinsufficiëntie

Bij patiënten met chronische ademhalingsinsufficiëntie wordt aanvankelijk een startdosering van 3,75 mg zopiclon aanbevolen. De dosering kan vervolgens worden verhoogd tot 7,5 mg.

Pediatrische patiënten: Zopiclon mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van zopiclon bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Behandelingsduur

Voorbijgaande slapeloosheid 2 - 5 dagen. Korte termijn slapeloosheid 2 - 3 weken. Een enkele behandelingskuur mag niet langer dan 4 weken worden voortgezet, inclusief de periode van geleidelijk verminderen.

Verlenging na de maximale behandelingsperiode mag niet plaatsvinden zonder her-evaluatie van de status van de patiënt aangezien het risico van misbruik en afhankelijkheid toeneemt met de duur van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Het product moet vlak voor het slapen gaan worden ingenomen.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. Elke tablet moet worden ingeslikt zonder te zuigen, te kauwen of te breken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zopiclon is gecontra-indiceerd in de volgende gevallen

- Myasthenia gravis
- Ademhalingsfalen
- Ernstig slaap-apnoe syndroom
- Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Patiënten die eerder complexe slaapstoornissen hebben doorgemaakt na gebruik van zopiclon, zie rubriek 4.4.

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

De oorzaak van insomnia moet waar mogelijk worden geïdentificeerd en de onderliggende factoren moeten worden behandeld voordat een hypnoticum wordt voorgeschreven.

Het gebrek aan verlichting van slapeloosheid na 7-10 dagen behandeling duidt mogelijk op de aanwezigheid van een primaire psychiatrische en / of medische pathologie of de aanwezigheid van een onjuiste perceptie van de slaaptoestand.

Specifieke patiëntengroepen

Gebruik bij leverinsufficiëntie: Een lagere dosis wordt geadviseerd, zie Dosering. Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen zijn niet bedoeld voor de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, aangezien zij het ontstaan van encefalopathie kunnen bevorderen (zie rubriek 4.3 contra-indicaties).

Gebruik bij nierinsufficiëntie: Een lagere dosis wordt geadviseerd, zie Dosering.

Gebruik bij ademhalingsinsufficiëntie: Aangezien hypnotica het vermogen hebben om de ademhalingsfunctie te dempen, moeten voorzorgsmaatregelen worden genomen als zopiclon wordt voorgeschreven aan patiënten met een verstoorde ademhalingsfunctie (zie rubriek 4.8). Een lagere dosis wordt aanbevolen voor patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie vanwege het risico op ademhalingsdepressie.

Gebruik in de pediatrische populatie: Zopiclon mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van zopiclon bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld

Gebruik bij oudere patiënten

Een lagere dosering dient te worden gebruikt bij ouderen (zie rubriek 4.2). Door het spierverslappende effect van zopiclon bestaat er gevaar om te vallen, in het bijzonder bij ouderen als zij tijdens de nacht opstaan.

Risico op afhankelijkheid: Tot op heden blijkt uit klinische ervaring met Zopiclon dat het risico op afhankelijkheid minimaal is wanneer de behandelingsduur beperkt is tot niet meer dan 4 weken.

Het gebruik van benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen (zelfs bij therapeutische doses) kan leiden tot fysieke en psychische afhankelijkheid of misbruik van deze middelen. Het gevaar voor afhankelijkheid neemt toe naarmate de dosis en de duur van de behandeling toenemen; het gevaar voor afhankelijkheid is ook groter voor patiënten met een verleden van alcohol- of drugsmisbruik of voor mensen met uitgesproken persoonlijkheidsstoornissen. Bij de beslissing om een hypnoticum te gebruiken bij dergelijke patiënten moet dit duidelijk in acht worden genomen. Als er fysieke afhankelijkheid bestaat, zal een plotselinge beëindiging van de behandeling gepaard gaan met onthoudingsverschijnselen (zie waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen). Deze kunnen zich uiten in de vorm van hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwarring en geïrriteerdheid. In ernstige gevallen kunnen zich de volgende symptomen voordoen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, dof gevoel en tinteling in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en

aanraking, hallucinaties of epileptische aanvallen. Zeldzame gevallen van misbruik zijn gerapporteerd.

Beëindiging

Het is onwaarschijnlijk dat het staken van de behandeling met Zopiclon gepaard gaat met ontweningsverschijnselen als de behandelingsduur beperkt is tot 4 weken. Patiënten kunnen baat hebben bij het geleidelijk verminderen van de dosis voordat ze worden gestopt. (Zie ook rubriek 4.8. Bijwerkingen).

Depressie:

Zoals met andere hypnotica, is zopiclon niet geschikt voor behandeling van depressie en kan het zelfs de symptomen maskeren (suicide kan hierdoor bij dergelijke patiënten uitgelokt worden). Elke onderliggende oorzaak van slapeloosheid moet zorgvuldig worden aangepakt vóór de symptomatische behandeling om te voorkomen dat u potentieel ernstige gevolgen van depressie ondergaat. Suïcidale neigingen kunnen aanwezig zijn, daarom moet de minste hoeveelheid zopiclon die haalbaar is aan deze patiënten worden geleverd om de mogelijkheid van opzettelijke overdosis door de patiënt te voorkomen. Aangezien slapeloosheid een symptoom van depressie kan zijn, moet de patiënt opnieuw worden geëvalueerd als slapeloosheid aanhoudt.

Suïcidaliteit:

Sommige epidemiologische studies wijzen op een verhoogde incidentie van zelfmoord- en zelfmoordpogingen bij patiënten met of zonder depressie en behandeld met benzodiazepines of hypnotica, waaronder zopiclon. Een oorzakelijk verband is echter niet aangetoond.

Rebound insomnia

Bij het staken van een behandeling met een benzodiazepine of een benzodiazepine-achtige stof kan een voorbijgaand syndroom optreden, waarbij de symptomen die geleid hebben tot de behandeling met een benzodiazepine of een benzodiazepine-achtige stof in verhevigde vorm terugkomen. Dit syndroom kan met andere reacties gepaard gaan inclusief stemmingswisselingen, angst en rusteloosheid. Aangezien de kans op onthoudingsverschijnselen/reboundssymptomen groter is na langdurig gebruik of abrupt beëindigen van de behandeling wordt aangeraden de dosis geleidelijk te verminderen.

Bij de behandeling dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt gedurende de minimale tijd die nodig is voor een effectieve behandeling. Zie dosering voor richtlijnen over mogelijke behandeling. De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn en niet langer dan 4 weken inclusief geleidelijk verminderen (zie rubriek 4.8).

Tolerantie

Na herhaald gebruik gedurende enkele weken kan het hypnotisch effect van kortwerkende benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen afnemen. Echter voor Zopiclon is bij een behandelingsduur tot 4 weken geen duidelijke tolerantie opgetreden.

Amnesie

Amnesie is zeldzaam. Anterograde amnesie kan voorkomen, met name wanneer de slaap onderbroken wordt of wanneer na inname van de tablet niet gelijk naar bed wordt gegaan. Om de kans op anterograde amnesie te verminderen, moeten patiënten ervoor

zorgen dat ze na het innemen van de tablet gelijk naar bed gaan en dat ze een volledige nacht kunnen slapen (8 uur ononderbroken kunnen slapen).

Psychomotorische stoornis

Net als andere sederende / hypnotische geneesmiddelen heeft zopiclon CZS-depressieve effecten. Het risico op psychomotorische stoornissen, waaronder verminderde rijvaardigheid, is groter als: zopiclon wordt gebruikt binnen 12 uur voor het verrichten van activiteiten waarvoor mentaal bewustzijn vereist is, een hogere dosis dan de aanbevolen dosis wordt genomen, of zopiclon gelijktijdig wordt toegediend met andere CZS-dempende middelen, alcohol of met andere geneesmiddelen die de bloedspiegels van zopiclon verhogen (zie rubriek 4.5). Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor het uitvoeren van gevaarlijke beroepen die volledige mentale alertheid of motorische coördinatie vereisen, zoals het bedienen van machines of het besturen van een motorvoertuig na toediening van zopiclon en in het bijzonder gedurende de 12 uur na die toediening.

Andere psychiatrische en paradoxale reacties

Andere psychiatrische en paradoxale reacties zijn gemeld (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen), zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, waan, woede, nachtmerries, hallucinaties, ongepast gedrag en andere ongunstige gedragseffecten waarvan bekend is dat ze voorkomen bij gebruik van sedativa / hypnotica zoals zopiclon. Als dit gebeurt, moet het gebruik van zopiclon worden stopgezet. Deze reacties komen vaker voor bij ouderen.

Somnambulisme en aanverwant gedrag

Complexe slaapstoornissen, waaronder slaapwandelen en andere bijbehorende gedragingen zoals 'slaapautorijden', bereiden en eten van voedsel of telefoneren, met geheugenverlies voor de gebeurtenis, zijn gemeld bij patiënten die zopiclon hebben gebruikt en niet volledig wakker waren. Deze gebeurtenissen kunnen optreden na het eerste of een volgend gebruik van zopiclon. Het gebruik van alcohol en andere CZS-depressiva met zopiclon lijkt het risico op dergelijk gedrag te verhogen, evenals het gebruik van zopiclon bij doses die de maximale aanbevolen dosis overschrijden. Stopzetting van zopiclon moet sterk worden overwogen voor patiënten die dergelijk gedrag melden (zie rubriek 4.3).

Risico's van gelijktijdig gebruik met opioïden:

Gelijktijdig gebruik van Zopiclone AB en opioïden kan leiden tot sedatie, ademdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals Zopiclone AB met opioïden worden gereserveerd voor patiënten voor wie geen alternatieve behandelingsopties mogelijk zijn. Als er een beslissing wordt genomen om gelijktijdig Zopiclone AB met opioïden voor te schrijven, moet de laagste werkzame dosis worden gebruikt en moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn (zie ook de algemene dosisaanbeveling in rubriek 4.2).

De patiënten moeten nauwlettend gevolgd worden voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt sterk aanbevolen om patiënten en hun zorgverleners (indien van toepassing) op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Zopiclone AB bevat Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet aanbevolen combinaties:

Gelijktijdige inname met alcohol wordt niet aanbevolen omdat het sederende effect van zopiclon kan worden versterkt wanneer het wordt gebruikt in combinatie met alcohol. Dit kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen negatief beïnvloeden.

Combinaties waarbij rekening moet worden gehouden:

In combinatie met andere centraal depressieve geneesmiddelen kan een versterking van het centrale depressieve effect optreden. Het therapeutische voordeel van gelijktijdig gebruik met antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica, anesthetica en sedatieve antihistaminica dienen daarom zorgvuldig te worden afgewogen. In het geval van narcotische analgetica kan ook een potentiëring van euforie optreden die kan leiden tot een verhoogde psychische afhankelijkheid. Stoffen die bepaalde leverenzymen remmen (in het bijzonder cytochroom P-450) kunnen de werkzaamheid van benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen versterken.

Stoffen die bepaalde leverenzymen remmen (in het bijzonder cytochroom P-450) kunnen de werkzaamheid van benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen versterken. Omdat zopiclon wordt gemetaboliseerd door P450 (CYP) 3A4 iso-enzym (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen), kunnen de plasmaspiegels van zopiclon en dus het effect van zopiclon verhoogd zijn wanneer gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die CYP3A4 remmen, zoals erytromycine, claritromycine, azol-antimycotica zoals ketoconazol, itraconazol en ritonavir. Dosisverlaging moet worden overwogen als zopiclon gelijktijdig wordt toegediend met CYP3A4-remmers.

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die CYP3A4 induceren, zoals fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine en producten die sint-janskruid bevatten, kunnen de plasmaspiegels van zopiclon en dus het effect van zopiclon verminderen. Een dosisverhoging voor zopiclon kan nodig zijn wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met CYP3A4-inducerende middelen.

Het effect van erythromycine op de farmacokinetiek van zopiclon is bestudeerd in 10 gezonde vrijwilligers. De AUC van zopiclon is 80% hoger in aanwezigheid van erythromycine. Dit wijst erop dat erythromycine het metabolisme kan remmen van geneesmiddelen die omgezet worden door CYP 3A4. Als gevolg hiervan kan het slaapverwekkend effect van zopiclon toenemen.

Opioiden:

Het gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals Zopiclone AB met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademdepressie, coma en overlijden als gevolg van een additief CZS-depressivum effect. De dosering en de duur van gelijktijdig gebruik moeten beperkt zijn (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Zopiclon mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Dierstudies wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit. Zopiclon passeert de placenta.

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten) die zijn verzameld vanuit cohortonderzoeken heeft geen bewijs geleverd van het optreden van malformaties na blootstelling aan benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Echter, bij enkele case-controle-onderzoeken werd een toename waargenomen van het aantal gevallen van gespleten lip en gehemelte geassocieerd met het gebruik van benzodiazepinen tijdens de zwangerschap.

Gevallen van verminderde foetale beweging en variabiliteit in de foetale hartslag zijn beschreven na toediening van benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap.

Het toedienen van benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen, waaronder zopiclon, tijdens de laatste fase van de zwangerschap of tijdens de bevalling, is geassocieerd met effecten op de pasgeborene, zoals hypothermie, hypotonie, moeite met voeden ('floppy infant syndroom') en ademnood, als gevolg van de farmacologische werking van dit geneesmiddel. Gevallen van ernstige neonatale respiratoire depressie zijn gemeld.

Bovendien kunnen kinderen, van moeders die tijdens de latere fases van de zwangerschap chronisch gebruik hebben gemaakt van sedatieve middelen/hypnotica, mogelijk een fysieke afhankelijkheid ontwikkelen en kunnen zij mogelijk risico lopen op het ontwikkelen van ontwenningverschijnselen tijdens de postnatale periode. Het wordt aanbevolen om de pasgeborene op gepaste wijze te monitoren tijdens de postnatale periode.

Indien zopiclon wordt voorgeschreven aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd, dient hen geadviseerd te worden dat, als zij zwanger willen worden of vermoeden dat zij zwanger zijn, zij contact opnemen met hun arts over het staken van de behandeling.

Borstvoeding

Zopiclon wordt uitgescheiden in de moedermelk, hoewel de concentratie van zopiclon in de moedermelk laag is, moet het gebruik door vrouwen die borstvoeding geven worden vermeden.

Vruchtbaarheid

De spermatogrammen van een dubbelblinde langetermijnstudie bij gezonde mannelijke vrijwilligers onthulden geen negatieve veranderingen in spermavolume, -concentratie, -beweeglijkheid of -morfologie bij doses van 7,5 mg gedurende 84 dagen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Vanwege de farmacologische eigenschappen en het effect op het centrale zenuwstelsel, kan Zopiclon de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken negatief beïnvloeden. Het risico op psychomotorische stoornissen, met inbegrip van een verminderde rijvaardigheid, is verhoogd als:

- zopiclon binnen de 12 uur voor het uitvoeren van activiteiten die mentale alertheid vereisen, wordt ingenomen,
- een hogere dosis dan de aanbevolen dosis is ingenomen, of
- zopiclon samen met andere CZS-depressiva, alcohol of andere geneesmiddelen die de bloedspiegels van zopiclon verhogen, wordt toegediend.

Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor het deelnemen aan gevaarlijke activiteiten die een volledige mentale alertheid of motorische coördinatie vergen, zoals het bedienen van machines of het besturen van een voertuig, na de toediening van zopiclon, en in het bijzonder in de 12 uur volgend op die toediening.

4.8 Bijwerkingen

De volgende CIOMS-frequentie classificatie wordt gebruikt, indien van toepassing: Frequentie bepaling: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$); soms ($\geq 1 / 1.000$ tot $<1/100$); zelden ($\geq 1 / 10.000$ tot $<1 / 1.000$) en zeer zeldzaam ($<1 / 10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: angio-oedeem, anafylactische reactie, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrose, erythema multiforme.

Psychische stoornissen

Soms: nachtmerries, agitatie
Zelden: verwardheid, veranderd libido, geïrriteerdheid, agressie, hallucinatie
Niet bekend: rusteloosheid, wanen, woede, depressie, abnormaal gedrag (mogelijk geassocieerd met amnesie) en complexe slaapstoornissen inclusief somnambulisme (zie rubriek 4.4: Somnambulisme en aanverwant gedrag), afhankelijkheid (zie rubriek 4.4), ontwenningssyndroom (zie hieronder)

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: bittere of metaalachtige smaak (dysgeusie), slaperigheid overdag
Soms: duizeligheid, hoofdpijn
Zelden: anterograde amnesie
Niet bekend: Ataxie, paresthesie, cognitieve stoornissen zoals geheugenstoornis, aandachtstoornis, spraakstoornis

Oogaandoeningen

Niet bekend: diplopie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: dyspneu (zie rubriek 4.4)

Niet bekend: ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.4)

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: droge mond

Soms: nausea, braken

Zelden: diarree

Niet bekend: dyspepsie

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: stijgingen van serumtransaminasen en/of alkalische fosfatase (licht tot matig)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: urticaria of uitslag, pruritus

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend: spierzwakte

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: vermoeidheid

Niet bekend: licht gevoel in het hoofd, coördinatiestoornissen

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Zelden: vallen (vooral bij oudere patiënten)

Ontwenningssyndroom is gemeld na stopzetting van zopiclon. (Zie rubriek 4.4. Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik). Ontwenningsverschijnselen variëren en kunnen rebound-slapeloosheid, spierpijn, angst, tremor, zweten, agitatie, verwarring, hoofdpijn, hartkloppingen, tachycardie, delirium, nachtmerries, hallucinaties, paniekaanvallen, spierpijnen/ krampen, gastro-intestinale stoornissen en prikkelbaarheid omvatten. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen zich voordoen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, dof gevoel en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid of aanraking, of hallucinaties. In zeer zeldzame gevallen kunnen epileptische aanvallen optreden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Fatale dosis onbekend.

Symptomen

In gevallen van gemelde overdosering, komt overdosering meestal tot uiting in verschillende gradaties van depressie van het centrale zenuwstelsel, variërend van slaperigheid tot coma overeenkomstig de ingenomen hoeveelheid. In lichte gevallen zijn de symptomen onder meer slaperigheid, verwardheid en lethargie; in ernstiger gevallen kan sprake zijn van ataxie, hypotonie, hypotensie, methemoglobinemie, ademhalingsdepressie en coma. Een overdosering is waarschijnlijk niet levensbedreigend, tenzij het middel wordt ingenomen in combinatie met andere CZS-dempende stoffen, waaronder alcohol. Andere risicofactoren, zoals de aanwezigheid van bijkomende ziekten en de verzwakte toestand van de patiënt, kunnen de symptomen verergeren en in zeer zeldzame gevallen tot een fatale afloop leiden.

Behandeling

Een Symptomatische en ondersteunende behandeling in een geschikte klinische omgeving wordt aanbevolen, waarbij moet worden gelet op de ademhalingsfunctie en de cardiovasculaire functie.

Overweeg geactiveerde kool als een volwassene binnen een uur meer dan 150 mg of een kind van meer dan 1,5 mg / kg heeft ingenomen. Overweeg ook maagspoeling bij volwassenen binnen een uur na een mogelijk levensbedreigende overdosis. Hemodialyse is niet zinvol gezien het grote verdelingsvolume van zopiclon. Overweeg het gebruik van flumazenil als de CZS-depressie ernstig is. Dit middel heeft een korte halfwaardetijd (ongeveer een uur). NIET GEBRUIKEN BIJ EEN GEMENGDE OVERDOSIS OF ALS 'DIAGNOSTISCHE' TEST. De behandeling moet algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen omvatten, zoals het handhaven van een vrije luchtweg en het bewaken van de cardiale en vitale functies totdat de patiënt stabiel is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: hypnotica en sedativa , ATC code: N05C F01

Werkingsmechanisme:

Zopiclon is een benzodiazepineachtig hypnoticum dat behoort tot de groep van de cyclopyrrolonen. Het initieert en ondersteunt de slaap snel zonder vermindering van de totale REM-slaap en met behoud van de slow wave sleep. Verwaarloosbare resteffecten worden de volgende ochtend waargenomen. De farmacologische eigenschappen zijn: hypnotisch, sedatie, anxiolyse, anticonvulsie en spierrelaxatie. Deze effecten zijn gerelateerd aan de hoge affiniteit voor en specifieke agonistische werking op centrale receptoren die behoren tot het 'GABA' macromoleculaire receptorcomplex dat de opening van de chloride-ionenkanalen regelt. Er is echter aangetoond dat zopiclon en andere

cyclopyrrolonen op een andere plaats werken dan benzodiazepinen en bijvoorbeeld andere conformatieveranderingen in het receptorcomplex teweegbrengen.

Farmacodynamische effecten

Er werd vastgesteld dat Zopiclone de slaapduur verlengt, de slaapkwaliteit verbetert en het nachtelijke en vroege ochtend waken te verminderen bij mensen. Deze activiteit wordt ondersteund door typerende electro-encefalogramresultaten. Slaap registratie wees uit dat zopiclone stadium I van de slaap verkort en stadium II van de slaap verlengt, waarbij het de diepe stadia van de slaap (III en IV) behoudt en verlengt en het de paradoxale (REM) slaap niet beïnvloedt bij patiënten die lijden aan slapeloosheid.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Zopiclon wordt snel geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties worden na 1½ - 2 uur bereikt en bedragen ongeveer 60 ng/ml na toediening van 7,5 mg. De absorptie is bij mannen en vrouwen gelijk en wordt niet beïnvloed door gelijktijdige inname van voedsel of door herhaalde doses.

Distributie

Zopiclon verdeelt zich snel vanuit het vasculaire compartiment. De plasma-eiwitbinding bedraagt minimaal 45% en is niet verzadigbaar. Het risico op geneesmiddelinteracties door eiwitbinding is zeer laag. Het distributievolume is 91,8 - 104,6 liter. Na herhaalde toediening vindt geen accumulatie plaats en individuele verschillen lijken gering.

Tijdens de periode van borstvoeding is het farmacokinetische profiel van zopiclon vergelijkbaar in moedermelk en in plasma, de melk/plasma ratio van zopiclone bedroeg ongeveer 0,5 en bleef constant gedurende de hele periode en de maximum concentratie zopiclone in melk werd gevonden tussen 1 en 6 uur na toediening bij de moeder. De geraamde hoeveelheid die door een baby met de borstvoeding wordt opgenomen, zou niet meer dan 1% bedragen van de dosis die door de moeder gedurende 24 uur werd ingenomen.

Biotransformatie

De belangrijkste metabolieten zijn het N-oxiderivaat (farmacologisch actief in dieren) en de N-desmethylmetabool (farmacologisch inactief in dieren). Uit *in-vitro* onderzoek blijkt dat cytochroom P450 (CYP)3A4 het belangrijkste iso-enzym is dat verantwoordelijk is voor de omzetting van zopiclon in deze twee metabolieten. CYP2C8 is ook betrokken bij de vorming van N-desmethylzopiclon. De halfwaardetijden van de metabolieten lijken respectievelijk ongeveer 4,5 uur en 1,5 uur te zijn. Bij dieren is geen enzyminductie waargenomen, zelfs niet bij hoge doses.

Eliminatie

De lage renale klaring van zopiclon (gemiddeld 8,4 ml/min) vergeleken met de plasmaklaring (232 ml/min) geeft aan dat zopiclon voornamelijk metabool wordt geklaard. Zopiclon wordt met de urine (ongeveer 80%) in de vorm van ongeconjugeerde metabolieten (N-oxide- en N-desmethylderivaten) en met de feces (ongeveer 16%) uitgescheiden. Bij de aanbevolen doses bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd van zopiclon ongeveer 5 uur

Speciale patiëntengroepen

In diverse onderzoeken met oudere patiënten is na herhaalde dosering geen cumulatie van zopiclon in het plasma waargenomen, ondanks een licht verminderde leverfunctie en een verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd tot ongeveer 7 uur.

Bij nierinsufficiëntie is na langdurige toediening geen cumulatie van zopiclon of de metabolieten ervan gevonden. Zopiclon passeert het dialysemembraan. Echter, in het geval van een overdosis, is hemodialyse niet effectief gezien het grote distributievolume van zopiclon en het laag moleculair gewicht (zie rubriek 4.9).

Bij patiënten met levercirrose wordt door het tragere demethyleringsproces de plasmaklaring van zopiclon met ongeveer 40% vertraagd. Daarom moet bij deze patiënten de dosering worden aangepast.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische gegevens die relevant zijn voor de voorschrijver en die een aanvulling zijn op de gegevens die al in andere secties van de SKP zijn opgenomen.

Chronische toxiciteit

Hepatotoxische effecten werden uitgelokt in toxiciteitstudies met herhaalde toediening bij ratten en honden. Bij honden bleek bloedarmoede in sommige onderzoeken.

Mutageniciteit en carcinogeniciteit

Zopiclon vertoonde geen mutageen potentieel in vitro en in vivo. Verhoogde incidentie van mammacarcinomen waargenomen bij vrouwelijke ratten, die blootgesteld werden aan veelvoud van de maximum plasmaconcentratie van therapeutische doses bij mensen, is toegeschreven aan verhoogde plasmaspiegels van 17- β -estradiol. Verhoogde incidentie van schildkliertumoren bij ratten was geassocieerd met verhoogde plasmaspiegels van TSH. Bij mensen heeft zopiclon geen effect op schildklierhormonen.

Reproductieve toxiciteit

Vruchtbaarheid was verminderd bij twee rattenstudies. Zopiclon had geen nadelige invloed op de vruchtbaarheid bij konijnen. Retardatie in foetale ontwikkeling en foetotoxische effecten werden bij ratten en konijnen slechts gezien bij doseringen ver boven de maximale doseringen voor mensen. Er waren geen bewijzen voor een teratogeen effect.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen:

Tablet kern:

Lactose monohydraat

Calciumwaterstoffosfaat dihydraat

Gepregelatiniseerd zetmeel (Maïszetmeel)

Povidon (K-30)

Natriumzetmeelglycolaat (Type A)

Magnesiumstearaat

Tablet omhulling:

Hypromellose (6cps)

polyethyleenglycol

Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Zopiclone AB 3,75 mg en 7,5 mg filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in witte opake PVC-Aluminium blisterverpakkingen.

Zopiclone AB 7,5 mg filmomhulde tabletten zijn ook beschikbaar in witte opake 120 mL HDPE containers met een witte opake propyleenafsluiting.

Verpakkingsgroottes:

Blisterverpakkingen: 5, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 en 90 filmomhulde tabletten

HDPE verpakkingen:

7,5 mg: 500 filmomhulde tabletten (uitsluitend voor geneesmiddeldistributiesystemen)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgen voor verwerking

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Zopiclone AB 7,5 mg filmomhulde tabletten BE534293 – BE661195

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/2018

Datum van laatste verlening van de vergunning: 01/2023

10. DATUM VAN HERZIENING / GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 11 /2022

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2023