

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zopiclone Teva 7,5 mg filmomhulde tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén filmomhulde tablet bevat: 7,5 mg zopiclon

Hulpstoffen met bekend effect: 31,37 mg lactosemonohydraat/filmomhulde tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet

Zopiclone Teva 7,5 mg is een witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet, met aan één zijde de inscriptie "ZOC 7.5" en aan beide zijden een breuklijn.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### **4. KLINISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Kort durende behandeling van slapeloosheid

Benzodiazepines of benzodiazepineachtige stoffen zijn alleen geïndiceerd als de stoornis ernstig of invaliderend is of als deze de persoon onderwerpt aan een aanzienlijke emotionele belasting.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### *Dosering*

De behandeling met Zopiclone Teva 7,5 mg moet zo kort mogelijk duren. Langdurig doorlopend gebruik is niet aanbevolen.

De behandelingsperiode moet over het algemeen variëren tussen een paar dagen en 2 weken, met een maximum van 4 weken inclusief afbouwfase. Het is raadzaam om de patiënt hierover in te lichten voordat de behandeling wordt ingezet. In sommige gevallen kan het nodig zijn om de behandeling te verlengen na de maximale periode. Dit mag echter alleen gebeuren na een herevaluatie van de toestand van de patiënt.

##### *Pediatrische patiënten*

Zopiclone Teva 7,5 mg is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

De aanbevolen dosis voor volwassenen is 7,5 mg (één tablet). Deze dosis mag niet overschreden worden.

Bij oudere patiënten, patiënten met leverinsufficiëntie of chronische ademhalingsinsufficiëntie, moet de behandeling worden gestart bij een dosering van 3,75 mg (een halve tablet). Hoewel er geen stapeling van zopiclon of zijn metabolieten werd waargenomen bij patiënten met nierinsufficiëntie, is het raadzaam om de behandeling bij patiënten met een verminderde nierfunctie in te zetten bij 3,75 mg (een halve tablet).

De behandeling moet worden ingezet bij de laagste aanbevolen dosis. De maximale dosis mag niet overschreden worden.

#### *Wijze van toediening*

Het geneesmiddel moet onmiddellijk vóór het slapengaan oraal worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Zopiclon is gecontra-indiceerd in de volgende gevallen:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, benzodiazepines of andere benzodiazepineachtige stoffen.
- Myasthenia gravis
- Ernstige ademhalingsinsufficiëntie
- Slaapapnoesyndroom
- Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Complex slaapgedrag na eerder zopiclongebruik (zie rubriek 4.4).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Voordat de behandeling met zopiclon wordt ingezet, moet de onderliggende oorzaak van slapeloosheid nauwlettend worden onderzocht.

Aangezien hypnotica de ademhalingsfunctie kunnen onderdrukken, moeten hiervoor voorzorgsmaatregelen worden genomen als zopiclon wordt voorgeschreven aan patiënten met een verminderde ademhalingsfunctie (zie rubriek 4.8).

#### *Psychomotorische stoornissen*

Net als andere kalmerende/hypnotische middelen heeft zopiclon een remmende werking op het CZS (zie rubriek 4.7).

#### *Afhankelijkheid*

Het gebruik van benzodiazepines en benzodiazepineachtige stoffen kan leiden tot de ontwikkeling van misbruik en/of lichamelijke en psychologische afhankelijkheid van deze stoffen. Het risico van afhankelijkheid stijgt met de dosis en duur van de behandeling; het risico van afhankelijkheid is ook groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugmisbruik of bij degenen die duidelijke persoonlijkheidsstoornissen vertonen. Bij de beslissing om een hypnoticum te gebruiken bij deze patiënten moet hiermee uitdrukkelijk rekening worden gehouden. Deze patiënten moeten onder nauwlettend toezicht blijven als ze zopiclon krijgen. Als lichamelijke afhankelijkheid optreedt, gaat een plotse beëindiging van de behandeling gepaard met onttrekkingssymptomen (zie rubriek 4.8).

Zeldzame gevallen van misbruik werden gemeld.

#### *Rebound slapeloosheid*

Na beëindiging van de behandeling met een benzodiazepine of een benzodiazepineachtige stof, kan een tijdelijk syndroom optreden waarbij de symptomen die hebben geleid tot de behandeling met het benzodiazepine of een benzodiazepineachtige stof in ernstigere mate terugkeren. Dit syndroom kan gepaard gaan met andere reacties, inclusief stemmingsveranderingen, slaapproblemen, angst en rusteloosheid. Aangezien het risico van onttrekkingssymptomen of rebound symptomen groter is na langdurige behandeling, of plotse beëindiging van de behandeling, is het raadzaam om de dosering geleidelijk te verminderen.

#### *Behandelingsperiode*

De behandeling moet voor de hele duur de laagste werkzame dosis gebruiken, zo kort mogelijk duren (zie rubriek 4.2) en niet langer dan 4 weken, inclusief afbouwperiode. Deze periode mag alleen worden verlengd na grondige herevaluatie van de toestand van de patiënt. Het kan nuttig zijn om de patiënt in het begin van behandeling te informeren dat de behandeling kort zal duren, en precies uit te leggen hoe de dosis geleidelijk zal worden afgebouwd. Het is ook belangrijk om de patiënt te wijzen op de mogelijkheid reboundverschijnselen te voorkomen om zijn bezorgdheid over het optreden van dergelijke symptomen tijdens de afbouwperiode van de behandeling te beperken. In het geval van benzodiazepines en benzodiazepineachtige stoffen met een korte werkingsduur, zijn er aanwijzingen dat onttrekkingssymptomen kunnen optreden binnen het doseringsinterval, vooral als de dosis hoog is.

#### *Tolerantie*

Het hypnotische effect van kort werkende benzodiazepines en benzodiazepineachtige stoffen kan verminderen na herhaald gebruik gedurende een paar weken. Voor zopiclon is echter geen uitgesproken tolerantie opgetreden tijdens een behandelingsperiode van 4 weken.

#### *Anterograde amnesie*

Benzodiazepines en benzodiazepineachtige stoffen kunnen anterograde amnesie veroorzaken, vooral een paar uur na de inname van het geneesmiddel. Daarom komt anterograde amnesie vooral voor wanneer de slaap wordt onderbroken of wanneer het slapengaan na inname van de tablet wordt uitgesteld. Om het risico te verminderen, moeten patiënten ervoor zorgen dat ze direct na inname van zopiclon naar bed gaan en 7-8 uur ononderbroken kunnen slapen (zie rubriek 4.8).

#### *Psychiatrische en "paradoxe" reacties*

Het is bekend dat reacties als rusteloosheid, agitatie, irriteerbaarheid, agressie, waanvoorstellingen, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinatie, psychosen, delirium, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen optreden tijdens het gebruik van benzodiazepines en benzodiazepineachtige stoffen. Als dit het geval is, moet de toediening van het geneesmiddel worden gestopt. Het risico van deze reacties is groter bij bejaarden.

#### *Risico's van gelijktijdig gebruik met opioïden*

Gelijktijdig gebruik van zopiclon en opioïden kan resulteren in sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dienen sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals zopiclon, alleen gelijktijdig met opioïden te worden voorgeschreven indien er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden zijn. Indien besloten wordt om zopiclon, gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dan dient de laagst mogelijke effectieve dosis te

worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn (zie ook de algemene doseringsadviezen in rubriek 4.2).

Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. Dit in acht nemend, wordt sterk aangeraden om patiënten en hun directe omgeving op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

#### *Slaapwandelen en geassocieerd gedrag*

Complex slaapgedrag inclusief slaapwandelen en ander geassocieerd gedrag zoals slapend rijden, voedsel bereiden en opeten en telefoongesprekken voeren, of het hebben van seks, met amnesie over het voorval, werden gemeld bij patiënten die zopiclon hebben ingenomen en niet helemaal wakker waren. Deze voorvallen kunnen optreden bij het eerste gebruik of elk volgend gebruik van zopiclon. De behandeling met zopiclon dient onmiddellijk te worden gestaakt als een patiënt complex slaapgedrag vertoont, vanwege het risico voor de patiënt en anderen (zie rubriek 4.3).

Het gebruik van alcohol en andere CZS-depressiva met zopiclon lijkt het risico op dergelijk gedrag te verhogen, zoals het gebruik van zopiclon met doses hoger dan de maximaal aanbevolen dosis. Stopzetting van zopiclongebruik moet sterk overwogen worden voor patiënten van bij wie dergelijk gedrag wordt gemeld (zie rubriek 4.5).

#### *Suïcidale gedachten/suïcidepogingen/suïcide en depressie*

Net als andere hypnotica is zopiclon op zichzelf geen antidepressivum en kan het in sommige gevallen symptomen van depressie maskeren.

Uit verschillende epidemiologische onderzoeken blijkt een toegenomen incidentie van suïcidale ideatie, suïcidepogingen en suïcide bij patiënten met of zonder depressie, die behandeld werden met benzodiazepines of andere hypnotica waaronder zopiclon. Een causaal verband kon echter niet aangetoond worden.

#### *Pediatrische patiënten*

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

#### *Specifieke patiëntengroepen*

- Voor bejaarden: zie rubriek 4.2.
- Een lagere dosis is aangeraden voor patiënten met chronische ademhalingsinsufficiëntie vanwege het risico dat de symptomen van ademhalingsdepressie (angst, agitatie) worden gemaskeerd.
- Benzodiazepines en benzodiazepineachtige stoffen zijn niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie omdat ze encefalopathie kunnen bevorderen.
- Benzodiazepines en benzodiazepineachtige stoffen zijn niet aanbevolen als primaire behandeling van psychosen.
- Benzodiazepines en benzodiazepineachtige stoffen mogen niet gebruikt worden als alleenstaande behandeling van depressie of angst gepaard met depressie (bij deze patiënten kan dit aanzetten tot zelfmoord).
- Benzodiazepines en benzodiazepineachtige stoffen moeten uiterst voorzichtig worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugmisbruik.
- Door het myorelaxerende effect van zopiclon bestaat het gevaar te vallen, vooral bij bejaarde patiënten wanneer ze 's nachts opstaan.

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

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

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Zopiclon mag niet tegelijk met alcohol worden ingenomen, omdat de effecten versterkt kunnen worden. Dit kan het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen beïnvloeden.

Bij combinatie met andere centraal deprimerende stoffen, zoals antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/kalmeermiddelen, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica, anesthetica en sedatieve antihistamines kan het onderdrukkende effect van zopiclon op het centrale zenuwstelsel worden versterkt. Deze combinatie moet dus zorgvuldig worden afgewogen.

Bij narcotische analgetica kan versterking van euforie ook optreden, en dit kan leiden tot een verhoogde psychologische afhankelijkheid.

Opioiden: Het gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals zopiclon met opioïden verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden door het additief dempende effect op het centraal zenuwstelsel. De dosering en de duur van de gelijktijdige behandeling moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Combinatie van zopiclon met spierrelaxantia kan het spierrelaxerende effect versterken.

Verbindingen die bepaalde leverenzymen remmen of induceren (vooral cytochroom P450) kunnen de activiteit van benzodiazepines en benzodiazepineachtige stoffen versterken of verzwakken.

Het effect van erythromycine op de farmacokinetiek van zopiclon werd bestudeerd bij 10 gezonde proefpersonen. De AUC van zopiclon vergroot met 80% in aanwezigheid van erythromycine, wat suggereert dat erythromycine het metabolisme van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 kan remmen. Daardoor kan het hypnotische effect van zopiclon versterkt worden.

Aangezien zopiclon voornamelijk wordt afgebroken door CYP 3A4, kunnen de plasmaconcentratie van zopiclon en dus het effect van zopiclon toenemen bij combinatie met geneesmiddelen die CYP 3A4 inhiberen, zoals macroliden, azolantimycotica en HIV-proteaseremmers, alsook pompelmoessap. Een dosisvermindering moet overwogen worden als zopiclon samen wordt toegediend met CYP 3A4-remmers. Geneesmiddelen die CYP 3A4 inducerend, zoals fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine en producten met sint-janskruid, kunnen de plasmaconcentratie van zopiclon verminderen en zo het effect van zopiclon verzwakken.

Een enkelvoudige dosis studie heeft aangetoond dat wanneer zopiclon en carbamazepine samen worden gebruikt, hun sedatieve effecten additief zijn. Echter, aangezien carbamazepine een sterke inductor is van CYP 3A4, kan men voorspellen dat het gebruik van carbamazepine op

lange termijn, zou kunnen resulteren in een daling van de zopiclonplasmaspiegels en daardoor ook van zijn hypnotische effecten.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### *Zwangerschap*

Het innemen van zopiclon tijdens de zwangerschap is niet aangeraden.

De veiligheid van het gebruik bij zwangere vrouwen en tijdens de borstvoeding werd nog niet vastgesteld.

Zopiclon passeert de placenta.

Tot op heden heeft zopiclon geen schadelijke effecten geproduceerd bij experimenteel onderzoek bij dieren, behalve bij zeer hoge maternaal toxische doses.

Uit een grote hoeveelheid gegevens verzameld uit cohortstudies over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten) is gebleken dat er geen bewijs is van het optreden van misvormingen na blootstelling aan benzodiazepines of benzodiazepine-achtige stoffen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Bepaalde casecontrol-studies rapporteerden echter een verhoogde incidentie van gespleten lip en gehemelte door het gebruik van benzodiazepines tijdens de zwangerschap.

Gevallen van verminderde foetale beweging en foetale hartslagvariabiliteit zijn beschreven na toediening van benzodiazepines of benzodiazepine-achtige stoffen tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

Als zopiclon wordt voorgeschreven tijdens de laatste drie maanden van de zwangerschap, of tijdens de bevalling, kunnen effecten op de pasgeborene worden verwacht, zoals hypothermie, hypotonie, ademhalingsdepressie, verminderde spiertonus en zuigreflex ("floppy infant/slappe babysyndroom") als gevolg van de farmacologische eigenschappen van het product. Gevallen van ernstige neonatale ademhalingsdepressies zijn gerapporteerd.

Vanwege de ontwikkeling van lichamelijke afhankelijkheid, kunnen onttrekingsymptomen optreden bij pasgeborenen van moeders die zopiclon hebben gebruikt voor lange periodes tijdens de laatste maanden van de zwangerschap. Gepaste monitoring van de pasgeborene in de postnatale periode wordt aanbevolen.

Als zopiclon wordt voorgeschreven aan vrouwen op vruchtbare leeftijd, moet hun worden aangeraden om contact op te nemen met hun arts als ze zwanger willen worden of denken dat ze het zijn, om te overleggen over beëindiging van de behandeling.

##### *Borstvoeding*

Hoewel de concentratie van zopiclon in de moedermelk heel laag is, mag zopiclon niet worden voorgeschreven aan vrouwen tijdens de periode dat ze borstvoeding geven.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Sedatie, amnesie, gestoorde concentratie en verstoorde spierfunctie kunnen het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen beïnvloeden.

Het risico op psychomotorische stoornissen, waaronder een verminderde rijvaardigheid, is verhoogd wanneer:

- zopiclon wordt ingenomen binnen 12 uur voor de uitvoering van activiteiten die mentale alertheid vereisen,
- een hogere dosis dan aanbevolen wordt ingenomen,
- zopiclon wordt ingenomen met andere CZS-onderdrukkende middelen, met alcohol of met andere geneesmiddelen die de zopiclonplasma'spiegels verhogen (zie rubriek 4.5).

Het risico is zelfs groter als de slaap niet lang genoeg geduurd heeft.

Patiënten dienen gewaarschuwd te worden, dat zij geen potentieel gevaarlijke taken moeten uitvoeren die totale mentale alertheid of motoriek/coördinatievermogen vereisen, zoals het bedienen van machines of het besturen van een voertuig, na toediening van zopiclon en in het bijzonder gedurende de 12 uren volgend op inname.

Patiënten moeten gewaarschuwd worden dat ze geen voertuigen besturen of machines mogen bedienen tot de behandeling beëindigd is of tot er werd vastgesteld dat hun prestaties niet verstoord zijn.

Aangezien de boven genoemde effecten kunnen aanhouden, moeten patiënten tot de volgende ochtend voorzichtig blijven.

#### 4.8 Bijwerkingen

De frequenties vermeld in deze rubriek zijn gebaseerd op de volgende percentages: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 10.000$  tot  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen lijken verband te houden met de individuele gevoeligheid en treden vaker tijdens de eerste uren na de inname.

Ongeveer 10% van de behandelde patiënten heeft last van bijwerkingen.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn smaakveranderingen (ongeveer 4% van de behandelde), een droge mond en ochtendmoeheid.

De volgende bijwerkingen werden waargenomen bij patiënten behandeld met zopiclon:

##### Immuunsysteemaandoeningen

*Zeer zelden:* Angio-oedeem, anafylactische reacties.

##### Psychische stoornissen

*Soms:* Agitatie, nachtmerries.

*Zelden:* Verdoofde emoties, verwardheid, depressie <sup>2)</sup>, libidostoornissen, paradoxale reacties <sup>3)</sup> zoals rusteloosheid, irriteerbaarheid, agressie, waanvoorstellingen, woedeaanvallen, hallucinaties, psychosen, abnormaal gedrag (mogelijk geassocieerd met geheugenverlies), andere gedragsstoornissen en complex slaapedrag, waaronder slaapwandelen (zie rubriek 4.4).  
*Niet bekend:* Lichamelijk en psychologische afhankelijkheid <sup>4)</sup>, ontweningsverschijnselen <sup>5)</sup>, delirium.

##### Zenuwstelselaandoeningen

*Zeer vaak:* Dysgeusie (bittere smaak of metaal smaak).

*Vaak:* Slaperigheid de volgende dag, verminderde alertheid, hoofdpijn, duizeligheid, sufheid.

*Zelden:* Amnesie<sup>1)</sup>, incoördinatie, ataxie (overwegend in het begin van behandeling; verdwijnt over het algemeen na herhaaldelijke toediening), licht gevoel in het hoofd.

*Niet bekend:* Paresthesie, cognitieve aandoeningen zoals geheugenvermindering, aandachtsstoornis, spraakstoornis.

Oogaandoeningen

*Zelden:* Dubbel zicht (meestal in het begin van behandeling; verdwijnt over het algemeen na herhaaldelijke toediening).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

*Zelden:* Dyspneu (zie rubriek 4.4).

*Niet bekend:* Ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.4).

Maagdarmstelselaandoeningen

*Vaak:* Gastro-intestinale problemen, inclusief misselijkheid en braken, droge mond.

*Soms:* Malaise, buikpijn.

*Zelden:* Dyspepsie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

*Zelden:* Huidreacties, inclusief netelroos, huiduitslag, pruritus.

*Zeer zelden:* Erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson-syndroom

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

*Zelden:* Spierverzwakking

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

*Soms:* Moeite met opstaan 's ochtends, vermoeidheid.

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

*Zelden:* Vallen (voornamelijk bij oudere patiënten, zie rubriek 4.2).

Onderzoeken

*Zelden:* Lichte tot matige stijging in serumtransaminasen en/of alkaline fosfatase

<sup>1)</sup> *Amnesie*

Anterograde amnesie kan optreden bij therapeutische doses, en het risico stijgt met de dosis. Deze bijwerking werd zelden waargenomen. Amnesie kan gepaard gaan met onaangepast gedrag (zie rubriek 4.4).

<sup>2)</sup> *Depressie*

Een bestaande depressie kan tot uiting komen tijdens het gebruik van benzodiazepines en benzodiazepineachtige stoffen (zelden).

<sup>3)</sup> *Psychiatrische en paradoxale reacties*

Reacties zoals rusteloosheid, agitatie, irriteerbaarheid, agressie, waanvoorstellingen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen zelden of zeer zelden optreden tijdens het gebruik van benzodiazepines en benzodiazepineachtige stoffen. In zeldzame gevallen kunnen ze nogal ernstig worden met dit geneesmiddel. Het risico van deze reacties is groter bij kinderen en bejaarden (zie rubriek 4.4).

<sup>4)</sup> *Afhankelijkheid*

Gebruik kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid, zelfs bij therapeutische doseringen: Beëindiging van de behandeling kan leiden tot onttrekkings- of rebound verschijnselen (zie rubriek 4.4).

<sup>5)</sup> Ontwenningssymptomen zijn gemeld in verband met het stoppen met zopiclon (zie rubriek 4.4). De ontwenningssymptomen variëren en kunnen de volgende symptomen inhouden: rebound-slapeloosheid, angst, beven, zweten, agitatie, verwardheid, hoofdpijn, hartkloppingen, tachycardie, delirium, nachtmerries, hallucinaties, spanning, rusteloosheid, paniekaanvallen, spierpijn/-krampen, maag-darmstoornissen en irriteerbaarheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, gevoelloosheid of tintelingen in de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, geluid en lichamen contact, hallucinaties. In zeer zeldzame gevallen kunnen epileptische aanvallen optreden.

Psychologische afhankelijkheid kan ook optreden.  
Misbruik werd gemeld.

#### 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 het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie - Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## **4.9 Overdosering**

### *Symptomen*

Een overdosering manifesteert zich gewoonlijk door verschillende graden van depressie van het centraal zenuwstelsel, gaande van sufheid tot coma, afhankelijk van de ingenomen hoeveelheid. In minder ernstige gevallen kunnen sufheid, verwardheid en lethargie optreden. Ernstigere gevallen leiden tot ataxie, hypotonie, hypotensie, methemoglobinemie, ademhalingsdepressie en coma.

Een overdosering is niet noodzakelijk levensbedreigend, tenzij bij combinatie met andere geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken (waaronder alcohol). Andere risicofactoren, zoals de aanwezigheid van andere aandoeningen en slechte algemene gezondheid van de patiënt, kunnen de symptomen verergeren en in zeldzame gevallen fatale gevolgen hebben.

Bij de behandeling van overdosering met een geneesmiddel, dient men er algemeen op bedacht te zijn dat verscheidene middelen kunnen zijn ingenomen.

### *Behandeling*

Maagspoeling of het toedienen van actieve kool is alleen nuttig als dit kort na inname van zopiclon gebeurt. Er moet speciale aandacht worden besteed aan de ademhalings- en cardiovasculaire functies tijdens intensieve monitoring. Hemodialyse is niet nuttig, want zopiclon heeft een groot distributievolumen. Flumazenil kan nuttig zijn als antidotum.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Hypnotica en sedativa, benzodiazepineachtige geneesmiddelen  
ATC-code: N05C F01

Zopiclon is een benzodiazepineachtig hypnoticum dat behoort tot de groep van de cyclopyrrolonen. De farmacologische eigenschappen zijn: sedatie, anxiolyse, anticonvulsie, spierrelaxatie. Deze effecten houden verband met het specifieke agonistische effect op centrale receptoren die behoren tot het GABAA macromoleculaire complex dat de opening van chloorkanalen regelt. Deze effecten zijn vergelijkbaar met die van benzodiazepines.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie*

Zopiclon wordt snel geabsorbeerd. Over het algemeen werden maximale plasmaconcentraties bereikt na 0,75 - 2 uur van ongeveer 30 en 60 ng/ml na toediening van respectievelijk 3,75 mg en 7,5 mg. De absorptie is hetzelfde bij mannen en vrouwen en wordt niet beïnvloed door gelijktijdige inname van voedsel of herhaling van de doses.

### *Distributie*

Zopiclon wordt snel verspreid vanuit het vasculaire compartiment. De plasma-eiwitbinding bedraagt ten minste 45% en is niet verzadigbaar.

De daling in plasmaconcentratie hangt niet af van de dosis tussen 3,75 en 15 mg.

De halfwaarde-eliminatie is ongeveer 5 uur bij de aanbevolen doses. Er is geen stapeling na herhaaldelijke toediening en de individuele verschillen lijken klein.

Minder dan 1,0% van de dosis die door de moeder wordt ingenomen wordt uitgescheiden in de moedermelk.

### *Biotransformatie*

De belangrijkste metabolieten zijn de N-oxideverbindingen (farmacologisch actief bij dieren) en de N-desmethylmetabooliet (farmacologisch inactief bij dieren). Hun schijnbare halfwaardetijd bedraagt respectievelijk ongeveer 4,5 uur en 7,4 uur. Er wordt geen significante stapeling van de verbinding waargenomen na herhaaldelijke toediening, (15mg) gedurende 14 dagen.

### *Eliminatie*

De geringe renale klaring van zopiclon (gemiddeld 8,4 ml/min) vergeleken met de plasmaklaring (232 ml/min) wijst erop dat zopiclon voornamelijk wordt geëlimineerd door afbraak. Zopiclon wordt uitgescheiden via de urine (ongeveer 80%) in de vorm van ongeconjugeerde metabolieten (N-oxide- en N-desmethylverbindingen) en via de feces (ongeveer 16%).

### *Speciale patiëntengroepen*

In verschillende studies met bejaarde patiënten werd geen stapeling van zopiclon waargenomen in het plasma na herhaaldelijke toediening, ondanks een lichte daling in de nierfunctie en verlenging van de halfwaarde-eliminatie tot ongeveer 7 uur.

Bij nierinsufficiëntie werd er geen stapeling van zopiclon of zijn metabolieten gedetecteerd na langdurige toediening. Zopiclon dringt door het dialysemembraan.

Bij patiënten met levercirrose vertraagt het trage demethyleringsproces de plasmaklaring van zopiclon met ongeveer 40%. Daarom moet de dosering worden aangepast voor deze patiënten.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hepatotoxische effecten traden op bij onderzoek met herhaaldelijke toediening bij ratten en honden. Bij honden trad anemie op in sommige studies. Noch *in vitro*, noch *in vivo* kon mutageniciteit door zopiclon worden aangetoond. Een stijging in de incidentie van mammacarcinomen bij vrouwelijke ratten bij hoge veelvoud van de maximale plasmaconcentratie van therapeutische doses bij mensen werd toegeschreven aan een hogere serumconcentratie in 17- $\beta$ -oestradiol. De hogere incidentie in schildkliertumoren bij ratten werd geassocieerd met de hogere serumconcentratie in TSH. Bij mensen heeft zopiclon geen effecten op de schildklierhormonen. De vruchtbaarheid was verstoord in twee rattenstudies, maar zopiclon had geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid bij konijnen. Dubbelblinde langetermijnstudies (7,5 mg zopiclon voor 84 dagen) bij gezonde vrijwilligers leverden geen veranderingen op in het ejaculatievolume, de spermaconcentratie, en motiliteit en morfologie van het sperma.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Kern*

Lactosemonohydraat, calciumwaterstoffosfaat dihydraat, maïszetmeel, voorgegelatineerd zetmeel, natriumcroscarmellose, colloïdaal anhydrisch silicium, magnesiumstearaat.

#### *Filmomhulsel*

Titaandioxide (E171), methylhydroxypropylcellulose.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Kartonnen dozen met PVC/PVDC/Al-blisterverpakkingen van 5, 8, 10 tabletten.  
Pakken met 5, 10, 20, 28 of 30 tabletten.

Kartonnen doos met 100 eenheidsdoses (PVC/PVDC/Al)

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Teva Pharma Belgium N.V.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE237176

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning : 17/06/2002  
Datum van verlenging van de vergunning : 15/09/2006

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van herziening: 09/2025.  
Datum van goedkeuring: 09/2025.