

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zopiclone Viatris 7,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 7,5 mg van de werkzame stof zopiclon.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 30,8 mg lactose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, filmomhulde, ovale tablet met breukstreep, met ZZ op de ene zijde en 7,5 op de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zopiclon is geïndiceerd voor de kortdurende behandeling van slapeloosheid bij volwassenen.

Benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen zijn slechts geïndiceerd als de aandoening ernstig is, invaliderend is of indien de patiënt als gevolg van de aandoening extreem lijdt. Langetermijngebruik wordt niet aanbevolen. Bij een behandelingskuur moet de laagst werkzame dosering worden gebruikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De laagste werkzame dosis moet worden gebruikt.

Zopiclon moet in een enkele dosis worden ingenomen en mag tijdens dezelfde nacht niet opnieuw toegediend worden.

Duur van de behandeling

Een behandeling met zopiclon moet zo kort mogelijk zijn. De duur van de behandeling bedraagt enkele dagen tot twee weken met een maximum van vier weken, afbouwperiode inbegrepen.

In bepaalde gevallen kan een verlenging tot voorbij de maximale behandelingsduur noodzakelijk zijn. Als dit het geval is, dient dit echter slechts plaats te vinden na herevaluatie van de status van de patiënt (zie rubriek 4.4).

Dosering

Volwassenen:

De aanbevolen dosis voor volwassenen is 1 tablet (7,5 mg zopiclon). Deze dosis mag niet worden overschreden. De tablet moet net voor het slapengaan worden ingenomen.

Verstoorde nierfunctie:

Hoewel bij patiënten met nierinsufficiëntie geen cumulatie van zopiclon en/of van zijn metabolieten is gevonden, wordt aangeraden om de behandeling bij patiënten met een verstoorde nierfunctie te starten met 3,75 mg.

Verstoorde leverfunctie:

Aangezien de eliminatie van zopiclon bij patiënten met een verstoorde leverfunctie verminderd kan zijn, wordt een lagere dosering van 3,75 mg per nacht aanbevolen.

De standaarddosering van 7,5 mg zopiclon kan in sommige gevallen met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt afhankelijk van de doeltreffendheid en verdraagbaarheid.

Chronische respiratoire insufficiëntie:

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

Ouderen:

Een begindosis van 3,75 mg is aanbevolen; deze dosis mag daarna worden verhoogd tot 7,5 mg als dit klinisch noodzakelijk is, afhankelijk van de doeltreffendheid, en de aanvaardbaarheid van de patiënt (zie rubriek 4.4).

Pediatische patiënten:

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

Wijze van toediening

Zopiclon is uitsluitend voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Zopiclon is gecontra-indiceerd bij patiënten met een van de volgende:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- myasthenia gravis,
- ernstige leveraandoening,
- slaapapneusyndroom,
- respiratoire insufficiëntie.

Zopiclon mag niet worden toegediend aan kinderen of adolescenten onder 18 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Risico van afhankelijkheid:

Tot nog toe is uit klinische ervaring gebleken dat het risico op afhankelijkheid minimaal is als de duur van de behandeling beperkt blijft tot ten hoogste 4 weken. Net zoals bij benzodiazepines en andere benzodiazepine-achtige geneesmiddelen (zelfs in therapeutische doseringen) bestaat er echter een risico op lichamelijke en geestelijke afhankelijkheid of abus. Dit risico neemt toe naarmate de dosering en de behandelingsduur toenemen en bij gebruik met alcohol of andere psychotrope stoffen. Patiënten met een geschiedenis van alcohol en/of drugsmisbruik of met persoonlijkheidsstoornissen lopen een groter risico op afhankelijkheid; bij het voorschrijven van zopiclon moet hiermee rekening worden gehouden. Als een patiënt afhankelijk wordt, kan het abrupt staken van de behandelingen leiden tot de volgende ontweningsverschijnselen: extreme angst, hoofdpijn, spierpijn, spanning, verwardheid en rusteloosheid en geïrriteerdheid. In ernstige gevallen kunnen ook depersonalisatie,

derealisatie, gevoelloosheid en tintelingen van de extremiteiten, overgevoeligheid voor lawaai, licht en aanraking, hallucinaties of epileptische aanvallen optreden.

Er zijn zeldzame gevallen van abusief gebruik gemeld.

Ontwenning:

Als de duur van de behandeling tot ten hoogste 4 weken beperkt wordt, zal stopzetting van zopiclon waarschijnlijk niet gepaard gaan met ontwenningssymptomen.

Patiënten kunnen er baat bij hebben de dosering geleidelijk af te bouwen alvorens de behandeling wordt stopgezet (zie ook rubriek 4.8).

Depressie

Benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen, zoals zopiclon worden niet aanbevolen als primaire behandeling voor psychosen.

Uit sommige epidemiologische studies blijkt een verhoogde incidentie van zelfmoordgedachten, zelfmoordpogingen en zelfmoord bij patiënten met of zonder depressie die worden behandeld met benzodiazepinen en andere hypnotica, waaronder zopiclon. Er is echter geen oorzakelijk verband vastgesteld.

Net zoals andere hypnotica vormt zopiclon geen behandeling voor depressie en kan het zelfs de symptomen ervan maskeren (bij dergelijke patiënten kan zelfmoord worden bespoedigd).

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van zopiclon bij patiënten die symptomen van depressie vertonen. Er kunnen suïcideneigingen aanwezig zijn, en deze patiënten moeten de laagst mogelijke hoeveelheid van zopiclon krijgen om het risico op een opzettelijke overdosering door de patiënt te vermijden. Het gebruik van zopiclon kan de symptomen van een bestaande depressie aan het licht brengen. Aangezien slapeloosheid een symptoom kan zijn van depressie, moet de patiënt opnieuw geëvalueerd worden als de slapeloosheid aanhoudt.

Elke onderliggende oorzaak van de slapeloosheid moet ook worden aangepakt voordat een symptomatische behandeling wordt gestart. Zo wordt onderbehandeling van mogelijk ernstige effecten van depressie voorkomen.

Tolerantie:

Na herhaald gebruik gedurende enkele weken kan het hypnotisch effect van benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen afnemen. Met zopiclon echter is bij een behandelingsduur tot vier weken geen duidelijke tolerantie opgetreden.

Rebound insomnia:

Bij stopzetting van de behandeling treedt een voorbijgaand syndroom op waarbij de symptomen die hebben geleid tot de behandeling met een benzodiazepine of een aan benzodiazepines verwant middel, in versterkte mate terugkeren. Dat kan gepaard gaan met andere reacties waaronder stemmingsveranderingen, angst en rusteloosheid.

Aangezien het risico op ontwenningssymptomen/reboundfenomenen hoger kan zijn na een langere behandeling of abrupt stopzetten van de behandeling, wordt aanbevolen de dosering geleidelijk af te bouwen en de patiënt dienovereenkomstig te waarschuwen.

Bij een behandelingskuur moet gebruik gemaakt worden van de laagste doeltreffende dosis gedurende een zo kort mogelijke tijd die nodig is voor een effectieve behandeling. Zie rubriek 4.2 voor richtlijnen voor een mogelijk behandelingschema. Een behandelingskuur mag niet langer duren dan 4 weken, met inbegrip van de periode voor het afbouwen van de dosering (zie rubriek 4.8).

Amnesie:

Amnesie komt zelden voor, maar anterograde amnesie kan optreden, vooral als de slaap wordt onderbroken of wanneer het naar bed gaan is uitgesteld nadat de tablet is ingenomen. Daarom moeten situaties waarin dit kan gebeuren, worden vermeden en

de patiënt moet ervoor zorgen dat hij/zij een volledige nacht (een ononderbroken slaap van 7-8 uur) kan slapen .

Psychomotorische stoornissen

Net zoals andere sedatieve en slaapmiddelen heeft zopiclon effecten die het CZS onderdrukken. Het risico op psychomotorische stoornissen, waaronder beïnvloeding van de rijvaardigheid, neemt toe als: zopiclon wordt ingenomen minder dan 12 uur voor de uitvoering van activiteiten die psychische alertheid vereisen, een dosis hoger dan de aanbevolen dosis wordt ingenomen, of zopiclon samen wordt toegediend met andere stoffen die het CZS onderdrukken, met alcohol of met andere stoffen die de bloedspiegels van zopiclon verhogen (zie rubriek 4.5). Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat ze na toediening van zopiclon en vooral binnen 12 uur na toediening geen gevaarlijke activiteiten mogen uitvoeren die volledige psychische alertheid of motorische coördinatie vereisen zoals het bedienen van machines of het besturen van een motorvoertuig.

Risico van concomitant gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van zopiclon en opioïden kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Gelet op die risico's moet het concomitante gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals zopiclon met opioïden voorbehouden worden voor patiënten bij wie er geen alternatieve behandelingsopties mogelijk zijn. Als er beslist wordt om zopiclon samen met opioïden voor te schrijven, moet de laagste werkzame dosering worden gebruikt gedurende een zo kort mogelijke periode (zie ook de algemene dosisaanbevelingen in rubriek 4.2)

De patiënten moeten strikt gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het is sterk aanbevolen om patiënten en hun mantelzorgers (indien van toepassing) te vragen om op die symptomen te letten (zie rubriek 4.5).

Psychiatrische en 'paradoxe' reacties:

Het is bekend dat reacties zoals rusteloosheid, agitatie, geïrriteerdheid, agressie, wanen, woedeuitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen voorkomen bij het gebruik van benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen. Als dit het geval is moet het gebruik van het geneesmiddel worden beëindigd. Deze reacties komen vaker voor bij oudere patiënten.

Slaapwandelen en gerelateerd gedrag:

Slaapwandelen en ander gerelateerd gedrag zoals 'slaapautorijden', het klaarmaken en eten van voedsel of telefoneren met amnesie voor de gebeurtenis, werden gerapporteerd bij patiënten die zopiclon hadden genomen en niet geheel wakker waren. Het optreden van dit gedrag komt vaker voor bij gelijktijdig gebruik van alcohol, andere neurodepressoren of het gebruik van zopiclon in doseringen die de maximaal aanbevolen dosis overschrijden. Bij optreden van dergelijke gedragingen moet de toediening van zopiclon worden onderbroken (zie rubriek 4.5).

Specifieke patiëntgroepen:

Uiterste voorzichtigheid is geboden als zopiclon gebruikt wordt bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of geneesmiddelenmisbruik.

Gebruik bij ouderen

Hypnotica moeten worden vermeden bij ouderen die een gevaar lopen op ataxie en verwardheid en dus de neiging hebben tot vallen en zichzelf kwetsen. Indien op basis van de klinische nood toch wordt beslist om te behandelen, moet de behandeling begonnen worden aan een lagere dosis (zie rubriek 4.2) en moet de gelijktijdige toediening van zopiclon met CYP3A4-remmers worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Gebruik bij respiratoire insufficiëntie

Aangezien hypnotica de ademhaling kunnen onderdrukken, moeten er voorzorgsmaatregelen worden genomen als zopiclon wordt voorgeschreven aan patiënten met een gecompromitteerde ademhalingsfunctie (zie rubriek 4.8). Een lagere dosis is aanbevolen voor patiënten met chronische ademhalingsinsufficiëntie vanwege het risico op ademhalingsdepressie.

Gebruik bij leverinsufficiëntie

Een lagere dosis wordt aanbevolen (zie rubriek 4.2). Benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen zijn niet geschikt voor de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, aangezien zij encefalopathie kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.3).

Gebruik bij nierinsufficiëntie

Een lagere dosis wordt aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Duur van de behandeling:

De duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn (zie rubriek 4.2), en mag niet langer dan 4 weken duren, het proces van geleidelijk afbouwen inbegrepen. Deze periode mag alleen worden overschreden na herevaluatie van de status van de patiënt. Het kan nuttig zijn om de patiënt bij aanvang van de behandeling te informeren dat de behandeling van beperkte duur zal zijn en precies uit te leggen hoe de dosering geleidelijk zal worden afgebouwd. Het is bovendien belangrijk de patiënt te wijzen op de mogelijkheid van het optreden van rebound-effecten om ongerustheid over het optreden van dergelijke symptomen tijdens het afbouwen van de therapie tot een minimum te beperken. Voor benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen met een korte werkingsduur zijn er aanwijzingen dat ontweningsverschijnselen kunnen optreden binnen het doseringsinterval, vooral bij een hoge dosis.

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.

Hulpstoffen:

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, totale lactase-deficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Alcohol kan het sedatieve effect van zopiclon versterken. Dit kan aanhouden tot de volgende ochtend en het vermogen van de patiënt om een voertuig te besturen of machines te bedienen nadelig beïnvloeden. Gelijktijdig gebruik wordt daarom niet aanbevolen.

Centraal dempende effecten kunnen worden versterkt wanneer zopiclon wordt gebruikt in combinatie met neurodepressoren. Het therapeutische voordeel van gelijktijdige toediening met antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica, anestetica en sedatieve antihistaminica moet daarom zorgvuldig worden overwogen.

Gebruik van benzodiazepine-achtige geneesmiddelen in combinatie met narcotische analgetica kan hun euforische effecten versterken en daardoor het risico op afhankelijkheid vergroten.

Opioiden: concomitant gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals zopiclon en opioiden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden als gevolg van het additieve onderdrukkende effect op het CZS. De dosering en de duur van het concomitante gebruik moeten beperkt worden (zie rubriek 4.4).

De werking van zopiclon kan versterkt zijn in combinatie met geneesmiddelen die leverenzymen remmen (in het bijzonder cytochroom P₄₅₀)

Het effect van erythromycine op de farmacokinetiek van zopiclon is onderzocht bij 10 gezonde proefpersonen. In de aanwezigheid van erythromycine stijgt de AUC van zopiclon met 80%, wat erop wijst dat erythromycine het metabolisme kan remmen van geneesmiddelen die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden. Het gevolg daarvan is dat het hypnotische effect van zopiclon kan toenemen.

Aangezien zopiclon gemetaboliseerd wordt door het cytochroom P450 (CYP) 3A4-iso-enzym (zie rubriek 5.2) kunnen plasmaspiegels van zopiclon verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met CYP3A4-remmers zoals erythromycine, clarithromycine, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, tacrolimus en ritonavir. Gelijktijdige toediening van zopiclon met CYP3A4-remmers moet daarom worden vermeden bij ouderen (zie rubriek 4.4). Voor alle andere patiënten kan het nodig zijn om de dosis van zopiclon te verlagen als het samen met CYP3A4-remmers wordt toegediend.

Omgekeerd kunnen de plasmaspiegels van zopiclon dalen als het samen wordt toegediend met CYP3A4-inductoren zoals rifampicine, nefazodon, fenobarbital, fenytoïne en sint-janskruid. Het kan nodig zijn om de dosis van zopiclon te verhogen als het samen wordt toegediend met CYP3A4-inductoren.

Een onderzoek met eenmalige dosis heeft aangetoond dat bij gecombineerde toediening van zopiclon en carbamazepine hun sedatieve effecten additief zijn. Omdat carbamazepine CYP3A4 echter krachtig stimuleert, wordt vermoed dat langdurig gebruik van carbamazepine in een daling van de plasmaspiegels van zopiclon kunnen resulteren en zijn hypnotische effecten dienovereenkomstig verminderen.

Metoclopramide verhoogt en atropine verlaagt de concentratie zopiclon in plasma.

Combinatie van zopiclon met spierslappers kunnen het spierslappend effect verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om de veiligheid van zopiclon tijdens de zwangerschap en borstvoedingsperiode bij mensen te beoordelen.

Zwangerschap

Zopiclon mag niet worden gebruikt tijdens zwangerschap, tenzij strikt nodig.

Tot dusver leverde zopiclon in dierstudies geen schadelijke effecten op, behalve in zeer hoge doses die toxisch waren voor de moeder.

Indien zopiclon wordt voorgeschreven aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd, moet hen geadviseerd 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.

Wanneer zopiclon gedurende de laatste drie maanden van de zwangerschap of gedurende de bevalling wordt voorgeschreven, kunnen effecten op de neonat worden verwacht, zoals hypothermie, hypotonie, matige ademhalingsdepressie, verminderde spiertonus en zuigreflex ("floppy infant-syndroom"). Bij pasgeborenen van moeders die langdurig benzodiazepines of benzodiazepine-achtige stoffen hebben gebruikt tijdens de laatste stadia van de zwangerschap kunnen ten gevolge van het ontwikkelen van lichamelijke afhankelijkheid postnatale onthoudingsverschijnselen optreden.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Dubbelblinde langetermijnstudies (7,5 mg zopiclon gedurende 84 dagen) bij gezonde vrijwilligers onthulden geen veranderingen in ejaculatievolume, spermaconcentratie, beweeglijkheid of morfologie van het sperma. In diverse studies werd bij mannetjesdieren onvruchtbaarheid gezien (zie rubriek 5.3).

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

Sedatie, amnesie, verminderd concentratievermogen en verstoorde spierfunctie kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken verminderen. Patiënten mogen daarom niet rijden of machines bedienen na het innemen van een dosis.

Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat ze op de dag na de behandeling geen auto mogen rijden of machines bedienen tot is vastgesteld dat hun prestatievermogen niet verminderd is.

Er is gemeld dat het risico dat zopiclon de rijvaardigheid negatief beïnvloedt, toeneemt bij gelijktijdige inname van alcohol. Het verdient daarom aanbeveling om niet te rijden als zopiclon samen met alcohol wordt ingenomen. Dat kan ook de volgende ochtend een invloed hebben op de rijvaardigheid van de patiënt en zijn vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gemeld in de frequenties hieronder: 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 $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet uit de beschikbare gegevens worden afgeleid)

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: allergische reacties met huidreacties

Zeer zelden: anafylactische reacties en/of angio-oedeem

Psychiatrische stoornissen

Soms: nachtmerries, agitatie

Zelden: toestand van verwardheid, gevoelloze emoties, geïrriteerdheid, agressie, hallucinaties, psychosen, libidostoornis

Niet bekend: afhankelijkheid, rusteloosheid, wanen, woede, depressieve stemming, somnambulisme en ander afwijkend gedrag (mogelijk gepaard gaand met amnesie).

Zie hieronder onder 'Depressie', 'Psychiatrische en paradoxale reacties', 'Ontwenningssyndroom', 'Slaapwandelen en gerelateerde gedragingen' en 'Afhankelijkheid'.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: (residuele) somnolentie de volgende dag, verminderde alertheid, dysgeusie (bittere smaak)

Soms: hoofdpijn, duizeligheid

Zelden: anterograde amnesie

Zie hieronder onder 'Amnesie'.

Zeer zelden: toevallen

Niet bekend: ataxie (treedt vooral op bij de start van de behandeling en verdwijnt meestal bij herhaalde toediening), paresthesie, cognitieve stoornissen zoals geheugenstoornis, aandachtstoornis, spraakstoornis

Oogaandoeningen

Niet bekend: Diplopie (overwegend bij het begin van de behandeling en verdwijnt gewoonlijk bij herhaalde toediening)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: dyspneu (zie rubriek 4.4)

Niet bekend: onderdrukking van de ademhaling (zie rubriek 4.4)

Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: droge mond

Soms: nausea, braken

Zelden: Diarree

Niet bekend: Dyspepsie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: Urticaria of rash, pruritis, zweten

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend: spierslapte

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: moeheid

Niet bekend: ijlhoofdigheid, ongecoördineerdheid, onvastheid

Onderzoeken

Zeer zelden: milde tot gematigde verhogingen in serumtransaminasen en/of alkalinefosfatase

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Zelden: vallen (vooral bij oudere patiënten bestaat er een risico op vallen en dientengevolge fracturen) (zie rubriek 4.4)

Ontwenningverschijnselen zijn gemeld na stopzetting van de behandeling met zopiclon (zie rubriek 4.4). Ontwenningverschijnselen variëren en omvatten onder meer rebound insomnia, spierpijn, angst, tremor, zweten, agitatie, verwardheid, hoofdpijn, hartkloppingen, tachycardie, delirium, nachtmerries, hallucinaties, gespannenheid, rusteloosheid, paniekaanvallen, spierpijn-/krampen, maag-darmstoornissen en prikkelbaarheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende

symptomen optreden: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, verdoofd gevoel en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en fysiek contact, hallucinaties. In zeer zeldzame gevallen kunnen epileptische aanvallen optreden.

Amnesie:

Anterograde amnesie kan voorkomen bij gebruik van therapeutische doseringen, maar het risico neemt toe bij hogere doseringen. Amnestische effecten kunnen gepaard gaan met onaangepast gedrag (zie Rubriek 4.4).

Depressie:

Preëxistente depressie kan manifest worden gedurende het gebruik van benzodiazepines of benzodiazepine-achtige stoffen.

Psychiatrische en 'paradoxe' reacties:

Het is bekend dat reacties als rusteloosheid, agitatie, geïrriteerdheid, agressie, wanen, woedeuitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen optreden bij gebruik van benzodiazepines of benzodiazepine-achtige stoffen. De kans op deze reacties is groter bij ouderen.

Slaapwandelen en gerelateerd gedrag:

Er bestaat een verhoogd risico op slaapwandelen en ander gerelateerd gedrag met amnesie voor het gebeuren bij patiënten die zopiclon hadden genomen en niet geheel wakker waren (zie rubriek 4.4). Het optreden van dit gedrag komt vaker voor bij gelijktijdig gebruik van alcohol, andere neurodepressoren of het gebruik van zopiclon in doseringen die de maximaal aanbevolen dosis overschrijden (zie Rubriek 4.4).

Afhankelijkheid:

Gebruik (zelfs in therapeutische doseringen) kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid: stoppen met de behandeling kan leiden tot ontwenning- of reboundverschijnselen (Zie rubriek 4.4). Psychische afhankelijkheid kan ook voorkomen. Misbruik is 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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

De fatale dosis is niet bekend.

Symptomen

Symptomen van depressie van het centrale zenuwstelsel, die kunnen gaan van sufheid tot coma, afhankelijk van de ingenomen hoeveelheid. In lichte gevallen kunnen de symptomen sufheid, verwardheid en lethargie zijn. In ernstigere gevallen kunnen de symptomen ataxie, hypotonie, hypotensie, methemoglobinemie, ademhalingsdepressie en coma omvatten. De effecten van overdosering kunnen versterkt zijn in combinatie met alcohol of een andere neurodepressor en kan in ernstige gevallen levensbedreigend zijn. Overige risicofactoren, zoals de aanwezigheid van een concomitante ziekte en de verzwakte toestand van de patiënt, kunnen bijdragen aan de ernst van de symptomen en kunnen in zeer zeldzame gevallen resulteren in een fatale afloop.

Behandeling

Behandeling van overdosering moet symptomatisch en ondersteunend zijn met bijzondere aandacht voor ademhalings- en hartfuncties. Overweeg actieve kool als een volwassene meer dan 150 mg, of een kind meer dan 1,5 mg/kg niet langer dan een uur geleden heeft ingenomen. U kunt ook een maagspoeling overwegen bij volwassenen die niet langer dan een uur geleden een mogelijk levensbedreigende overdosis hebben ingenomen. Bij ernstige neurodepressie kan men het gebruik van flumazenil overwegen. Het heeft een korte halfwaardetijd (ongeveer een uur). NIET GEBRUIKEN BIJ GEMENGDE OVERDOSERINGEN OF ALS 'DIAGNOSTISCHE' TEST. Hemodialyse heeft geen enkel therapeutisch effect bij overdosering van zopiclon.

Voor de beste huidige praktijk verwijzen naar plaatselijke antigifcentra (of gelijkaardige informatiebronnen) voor de behandeling van overdoseringen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hypnotica en sedativa; benzodiazepine-achtige geneesmiddelen, ATC-code: N05C F01.

Zopiclon is een hypnoticum dat behoort tot de cyclopyrrolonenklasse van psychotherapeutische stoffen. Hoewel niet structureel verwant aan de benzodiazepines bindt zopiclon met hoge affiniteit en specificiteit aan de GABA_A-benzodiazepine chloridekanaal macromoleculair receptorcomplex. Zopiclon bindt aan een andere plaats dan de benzodiazepines en induceert verschillende conformationele veranderingen aan het receptorcomplex, waardoor het de werking van het chloride-ionkanaal wijzigt.

De farmacologische eigenschappen zijn: anxiolyse, sedatie, hypnose, anticonvulsie en spierverslapping

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Zopiclon wordt snel geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties worden bereikt na 1½ - 2 uur en bedragen ongeveer 30 en 60 ng/ml na toediening van respectievelijk 3,75 mg en 7,5 mg. Absorptie is gelijk bij mannen en vrouwen en wordt niet beïnvloed door gelijktijdige inname van voedsel of herhaalde doses.

Distributie

Zopiclon verdeelt zich snel vanuit het vasculaire compartiment. De plasma-eiwitverbinding bedraagt ongeveer 45% en is niet verzadigbaar.

De afname van de plasmaspiegel is niet afhankelijk van de dosis tussen 3,75 en 15 mg.

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 5 uur bij de aanbevolen doses.

Na herhaalde toediening vindt geen cumulatie plaats en individuele verschillen lijken gering te zijn.

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

Biotransformatie

De belangrijkste metabolieten zijn het N-oxidederivaat (farmacologisch actief in dieren) en de N-desmethyl metaboliet (farmacologisch inactief in dieren). Hun

schijnbare halfwaardetijden bedragen ongeveer 4,5 uur en 7,4 uur respectievelijk. Na de volgende doseringen wordt geen significante cumulatie van de stof gezien. (15 mg) gedurende 14 dagen. Bij dieren werd zelfs bij hoge doses geen enzyminductie waargenomen.

Eliminatie

De geringe 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-demethylderivaten) en met de feces (ongeveer 16%) uitgescheiden.

Specifieke patiëntgroepen:

In diverse onderzoeken met oudere patiënten is na herhaalde dosering geen cumulatie van zopiclon in het plasma waargenomen, niet tegenstaande een licht verminderde nierfunctie en een verlenging van de eliminatie-halfwaardetijd tot ongeveer 7 uur.

Bij nierinsufficiëntie is geen cumulatie van zopiclon of zijn metabolieten waargenomen na langdurige toediening. Zopiclon passeert het dialysemembraan.

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

Herhaalde dosis toxiciteitstudies met ratten en honden gaven hepatotoxische effecten te zien. In sommige studies werd bij honden anemie vastgesteld.

Zopiclon is niet mutageen bij in vitro- noch in vivo-tests.

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.

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

Lactose
Calciumwaterstoffosfaat
Maïszetmeel
Povidon
Magnesiumstearaat
Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol 400

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden

6.3 Houdbaarheid

2 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 doosjes met PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakkingen met 5 of 7 tabletten, beschikbaar in verpakkingen van 5, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 56, 60, 84, 90 en 100 tabletten.

Ook beschikbaar in bulkverpakking van 100 en 500 tabletten in een polypropyleencontainer.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Viatrix GX, Terhulpssteenweg 6A, B-1560 Hoeilaart

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

BE213342 (tablettencontainers) – BE213351 (blisterverpakkingen)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05/06/2000

Datum van laatste hernieuwing: 28/10/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2023

Goedkeuringsdatum: 06/2023