


Zopiclon Aurobindo 3,75 mg/7,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 121122, 121124	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 1 van 13

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zopiclon Aurobindo 3,75 mg, filmomhulde tabletten

Zopiclon Aurobindo 7,5 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zopiclon Aurobindo 3,75 mg, filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 3,75 mg zopiclon.

Hulpstof met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 40,00 mg lactosemonohydraat.

Elke 3,75 mg filmomhulde tablet bevat 0,06 mg natrium.

Zopiclon Aurobindo 7,5 mg, filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 7,5 mg zopiclon.

Hulpstof met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 80,00 mg lactosemonohydraat.

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.

Zopiclon Aurobindo 3,75 mg, filmomhulde tabletten:

Witte, ronde, (diameter: 5,6 mm), biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie 'Z1' aan één zijde en vlak aan de andere zijde.

Zopiclon Aurobindo 7,5 mg, filmomhulde tabletten:

Witte, ronde, (diameter: 7,6 mm), biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie 'Z & 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 slopend 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

Zopiclon Aurobindo 3,75 mg/7,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 121122, 121124	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 2 van 13

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 moet zo kort mogelijk zijn.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering voor volwassenen is 7,5 mg (twee tabletten van 3,75 mg of één tablet van 7,5 mg) 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 leverdisfunctie, wordt een lagere nachtelijke dosering van 3,75 mg zopiclon aanbevolen. De standaarddosering van 7,5 mg zopiclon kan in sommige gevallen met voorzichtigheid worden gebruikt, afhankelijk van de effectiviteit en verdraagbaarheid.

Nierinsufficiëntie:

Alhoewel bij patiënten met nierinsufficiëntie geen accumulatie 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.

Pediatriese 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 behandelen. Korte termijn slapeloosheid: 2 - 3 weken behandelen met dit middel. 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 op misbruik en afhankelijkheid toeneemt met de duur van de behandeling. (Zie rubriek 4.4).


Het middel 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 Aurobindo 3,75 mg/7,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 121122, 121124	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2302 Pag. 3 van 13

- Myasthenia gravis
- Ademhalingsfalen
- Ernstig slaap-apneu 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

Waar mogelijk moet de oorzaak van de slapeloosheid worden geïdentificeerd en de onderliggende factoren moeten worden behandeld voordat een hypnotica 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 verkeerde perceptie van de slaaptoestand.

Specifieke patiëntengroepen

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

Benzodiazepinen 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). Vanwege het spierverslappende effect van zopiclon bestaat er een risico op vallen, vooral bij ouderen als ze 's nachts 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

Zopiclon Aurobindo 3,75 mg/7,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 121122, 121124	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 4 van 13

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, hyperacusie, doof gevoel en tinteling in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid of 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 ontwenningverschijnselen als de behandelingsduur beperkt is tot 4 weken. Patiënten kunnen baat hebben bij het geleidelijk verminderen van de dosis voordat de behandeling wordt 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 (suïcide kan hierdoor bij dergelijke patiënten uitgelokt worden). Voor aanvang van de therapie met zopiclon dient de onderliggende oorzaak van de slapeloosheid zorgvuldig worden onderzocht, om het niet behandelen van potentieel ernstige gevolgen van depressie te vermijden. Suïcidale neigingen kunnen aanwezig zijn, daarom moet de minste hoeveelheid zopiclon die haalbaar is aan deze patiënten worden toegediend om de mogelijkheid van opzettelijke overdosering door de patiënt te voorkomen. Aangezien slapeloosheid een symptoom van depressie kan zijn, moet de patiënt opnieuw worden beoordeeld als de slapeloosheid aanhoudt.

Suïcidaliteit:

Sommige epidemiologische onderzoeken 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 insomnie

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 en de patiënt hierover te adviseren.

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


Tolerantie

Na herhaald gebruik gedurende enkele weken kan het hypnotisch effect van benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen afnemen.

Echter voor zopiclon is bij een behandelingsduur tot 4 weken geen duidelijke tolerantie opgetreden.

Amnesie

Anterograde amnesie kan voorkomen, met name wanneer de slaap onderbroken wordt of wanneer de patiënt na inname van de tablet niet gelijk naar bed gaat. Om de kans op anterograde amnesie te

Zopiclon Aurobindo 3,75 mg/7,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 121122, 121124	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 5 van 13

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

Complex slaapgedrag, zoals slaapwandelen en andere bijbehorende gedragingen zoals 'slaapautorijden', klaarmaken 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 voorvallen kunnen optreden na het eerste of elk 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 van gelijktijdig gebruik van opioïden:


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

De patiënten moeten nauwlettend gecontroleerd worden op 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, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Zopiclon Aurobindo bevat natrium

Zopiclon Aurobindo 3,75 mg/7,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 121122, 121124	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 6 van 13

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 P450) kunnen de activiteit van benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen versterken. Omdat zopiclon wordt gemetaboliseerd door P450 (CYP) 3A4 iso-enzymen (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 middelen 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 hypnotische effect van zopiclon toenemen.


Opioiden:

Het gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals Zopiclon Aurobindo met opioïden verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden als gevolg van een additief effect van het CZS-depressivum. 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. Dierproeven duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de reproductietoxiciteit. Zopiclone passeert de placenta.

Zopiclon Aurobindo 3,75 mg/7,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 121122, 121124	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2302 Pag. 7 van 13

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.

Bovendien, als zopiclon wordt voorgeschreven tijdens de laatste drie maanden van de zwangerschap of tijdens de bevalling, kunnen effecten worden verwacht 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.

Pasgeborenen van moeders die tijdens de laatste fasen van de zwangerschap langdurig benzodiazepinen of benzodiazepineachtige middelen hebben gebruikt, hebben mogelijk een lichamelijke afhankelijkheid ontwikkeld en kunnen postnataal onthoudingsverschijnselen krijgen. Controle van de pasgeborene in de postnatale periode wordt aanbevolen.

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


In een dubbelblinde langetermijnstudie bij gezonde mannelijke vrijwilligers werden geen negatieve veranderingen in spermavolume, spermaconcentratie, spermamotiliteit en celmorfologie gevonden in spermatogrammen bij doses van 7,5 mg zopiclon over een periode van 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 aandoeningen, 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

Zopiclon Aurobindo 3,75 mg/7,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 121122, 121124	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 8 van 13

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, libidostoornis, geïrriteerdheid, agressie, hallucinatie
 Niet bekend: rusteloosheid, wanen, woede, depressie, abnormaal gedrag (mogelijk geassocieerd met amnesie) en complex slaapgedrag, zoals somnambulisme (zie rubriek 4.4: Somnambulisme en aanverwant gedrag), verslaving (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 problemen met het geheugen, 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 fosfatasegehalte in het bloed (licht tot matig)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: urticaria of huiduitslag, pruritus

Zopiclon Aurobindo 3,75 mg/7,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 121122, 121124	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 9 van 13

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend: spierzwakte

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: vermoeidheid

Niet bekend: licht gevoel in het hoofd, problemen met coördinatie

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). Ontwenningssverschijnselen variëren en kunnen rebound insomnie, spierpijn, angst, tremor, zweten, agitatie, verwarring, hoofdpijn, hartkloppingen, tachycardie, delier, nachtmerries, hallucinaties, paniekaanvallen, spierpijnen/krampen, gastro-intestinale stoornissen en prikkelbaarheid omvatten. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen zich voordoen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusie, doof 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Fatale dosis onbekend.


Symptomen

In gevallen van overdosering die gemeld zijn, 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 als een kind meer dan 1,5 mg/kg heeft ingenomen. Overweeg ook een maagspoeling bij volwassenen binnen een uur na een mogelijk levensbedreigende overdosis. Hemodialyse is niet effectief omdat het een hoog distributievolume voor zopiclon is. Overweeg het gebruik van flumazenil als de CZS-depressie

Zopiclon Aurobindo 3,75 mg/7,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 121122, 121124	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 10 van 13

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’-slaap. 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

Het is gebleken dat zopiclon de slaapduur verlengt en de slaapkwaliteit verbetert, en het nachtelijk en vroeg wakker worden bij mensen vermindert. Deze activiteit wordt aangevuld met karakteristieke resultaten van elektro-encefalografie. Slaapregistratie heeft bewezen dat zopiclon de fase-één-slaap vermindert en de fase-twee-slaap verhoogt, terwijl de diepe slaapfasen (III en IV) behouden en verlengd worden en geen invloed heeft op de paradoxale (REM) slaap 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 30 en 60 ng/ml na toediening van respectievelijk 3,75 mg en 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. De afname van de plasmaspiegel is niet afhankelijk van de dosis tussen 3,75 en 15 mg. Na herhaalde toediening vindt geen accumulatie plaats en individuele verschillen lijken gering.

Tijdens het geven van borstvoeding is de kinetiek van zopiclon in plasma en melk vergelijkbaar, de melk/plasmaverhouding van zopiclon was ongeveer 0,5 en bleef constant over tijd en de maximale zopiclonconcentratie in melk werd gevonden tussen 1 en 6 uur na toediening door de moeder. Er

Zopiclon Aurobindo 3,75 mg/7,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 121122, 121124	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 11 van 13

wordt geschat dat de zuigeling niet meer dan 1,0% van de maternale dosis in 24 uur mag consumeren met moedermelk.

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 CYP3A4 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. Na herhaalde toediening (15 mg) is er geen aanzienlijke accumulatie geobserveerd gedurende 14 dagen. 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. De eliminatiehalfwaardetijd van onveranderd zopiclon bij de aanbevolen doseringen is ongeveer 5 uur.

Speciale patiëntengroepen

In diverse onderzoeken met oudere patiënten is na herhaalde dosering geen accumulatie 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 accumulatie van zopiclon of de metabolieten ervan gevonden. Zopiclon passeert het dialysemembraan. In het geval van een overdosis is hemodialyse echter niet effectief in het geval van een overdosis vanwege het grote distributievolume van zopiclon en het lage molecuulgewicht (zie rubriek 4.9).

Bij patiënten met levercirrose is de plasmaklaring van zopiclon met ongeveer 40% verminderd als gevolg van een afname van het demethylatieproces en er wordt een verlengde halfwaardetijd van ongeveer 8 uur waargenomen. Daarom moet bij deze patiënten de initiële dosering worden verminderd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Chronische toxiciteit


In toxiciteitsstudies werden na herhaalde dosering bij ratten en honden hepatotoxische effecten gezien. In sommige studies werd bij honden anemie vastgesteld.

Mutageniteit en carcinogeniteit

Zowel *in vitro* en *in vivo* studies konden geen mutageniteit van zopiclon aantonen. Een verhoogde incidentie van borstcarcinomen bij vrouwelijke ratten bij hoge veelvoud van de maximale plasmaconcentratie van therapeutische doses bij mensen is toegeschreven aan verhoogde serumspiegels van 17-beta-estradiol.

Een verhoogde incidentie van schildkliertumoren bij ratten is toegeschreven aan verhoogde TSH-serumspiegels. Bij mensen heeft zopiclon geen effect op schildklierhormonen.

Reproductietoxiciteit

Zopiclon Aurobindo 3,75 mg/7,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 121122, 121124	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 12 van 13

De vruchtbaarheid was verminderd in twee studies bij ratten, terwijl zopiclon de vruchtbaarheid bij konijnen niet nadelig beïnvloedde. Vertragingen in de ontwikkeling van de foetus en foetotoxische effecten bij ratten en konijnen werden alleen waargenomen bij doses die ver boven de maximale dosering voor de mens lagen. Er was geen bewijs van een teratogeen potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen:

Tablet kern:

Lactosemonohydraat
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Gepregelatiniseerd zetmeel (Maïszetmeel)
Povidon (K-30)
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)
Magnesiumstearaat

Tablet omhulling:

Hypromellose (6cps)
Macrogol
Titaniumdioxide (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

Zopiclon Aurobindo 3,75 mg en 7,5 mg filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in witte ondoorzichtige PVC-Aluminium blisterverpakkingen.
Zopiclon Aurobindo 7,5 mg filmomhulde tabletten zijn tevens beschikbaar in witte ondoorzichtige 120 ml HDPE-containers met een ondoorzichtige witte polypropyleen dop.


Verpakkingsgroottes:

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

HDPE-verpakking:

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Zopiclon Aurobindo 3,75 mg/7,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 121122, 121124	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 13 van 13

6.6 Speciale voorzorgen voor het verwijderen

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 Pharma B.V., Baarnsche Dijk 1, 3741 LN Baarn

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

RVG 121122 Zopiclon Aurobindo 3,75 mg, filmomhulde tabletten

RVG 121124 Zopiclon Aurobindo 7,5 mg, filmomhulde tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 juli 2018

Datum van laatste verlenging: 12 juni 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 17 januari 2023