

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zopiclon Grindeks 3,75 mg filmomhulde tabletten
Zopiclon Grindeks 5 mg filmomhulde tabletten
Zopiclon Grindeks 7,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat respectievelijk 3,75 mg, 5 mg en 7,5 mg zopiclon.

Hulpstof met bekend effect:

Elke 5 mg filmomhulde tablet bevat Cochenillerood A (E124) 0,0017 mg.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Zopiclon Grindeks 3,75 mg zijn witte ronde biconvexe filmomhulde tabletten, effen aan beide zijden; de tablet heeft een diameter van ongeveer 5 mm.

Zopiclon Grindeks 5 mg zijn blauwe ronde biconvexe filmomhulde tabletten, effen aan beide zijden; de tablet heeft een diameter van ongeveer 6 mm.

Zopiclon Grindeks 7,5 mg zijn witte ronde filmomhulde tabletten, convex aan één zijde en kuiltje met breukstreep aan andere zijde en effen aan beide zijden; de tablet heeft een diameter van ongeveer 7 mm. 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.

Benzodiazepinen of benzodiazepineachtige stoffen zijn alleen geïndiceerd als de aandoening ernstig of invaliderend is of indien de patiënt als gevolg van de aandoening aan extreme onrust wordt blootgesteld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn. De laagste effectieve dosis dient te worden gebruikt.

De gebruikelijke startdosering is 5 mg als enkele dosis bij het slapengaan, en deze mag tijdens dezelfde nacht niet nogmaals worden ingenomen. Voor patiënten die niet op deze dosis reageren, kan de dosis worden verhoogd naar 7,5 mg.

De dosis mag niet hoger zijn dan 7,5 mg per dag.

Behandelingsduur

De duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn (een paar dagen tot 2 weken) met een maximum van 4 weken, inclusief het afbouwen. In bepaalde situaties kan een verlenging tot voorbij de

maximale behandelingsduur noodzakelijk zijn; dit dient echter alleen plaats te vinden na herevaluatie van de toestand van de patiënt, aangezien het risico op misbruik en afhankelijkheid toeneemt met de dosis en de duur van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

De gebruikelijke startdosering voor ouderen is 3,75 mg. De dosis kan later worden verhoogd naar 5 mg en, zo nodig, naar maximaal 7,5 mg.

Nierinsufficiëntie

Hoewel er geen accumulatie van zopiclon of de metabolieten is aangetoond bij patiënten met nierinsufficiëntie, wordt voor deze patiënten een startdosering van 3,75 mg aanbevolen.

Leverinsufficiëntie of chronische respiratoire insufficiëntie

De behandeling moet worden gestart met een dosis van 3,75 mg. De dosis kan later worden verhoogd naar 5 mg en, zo nodig, naar maximaal 7,5 mg.

Pediatrische patiënten

Zopiclon Grindeks mag niet worden toegediend aan kinderen en adolescenten tot 18 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van zopiclon bij deze leeftijdsgroep zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

- Voor oraal gebruik.
- De tablet moet vlak voor het slapengaan worden ingenomen.
- De tabletten moeten zittend of staand worden ingenomen, aangezien de absorptie trager kan zijn in liggende positie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Slaapapneusyndroom
- Myasthenia gravis
- Ernstige respiratoire insufficiëntie
- Eerder ervaren complexe slaapstoornis na het innemen van zopiclon (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De onderliggende oorzaak van insomnia moet zorgvuldig worden behandeld voordat de behandeling met zopiclon wordt gestart.

Zopiclon Grindeks dient ook met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik. Gelijktijdig gebruik van alcohol moet worden vermeden.

Afhankelijkheid

Behandeling met sedativa/hyponotica, zoals zopiclon, kan leiden tot lichamelijke of psychische afhankelijkheid of misbruik van deze middelen.

Het risico op afhankelijkheid of misbruik neemt toe met de dosis en duur van de behandeling. Het risico op afhankelijkheid of misbruik is ook groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik en als zopiclon in combinatie met alcohol of andere psychotrope middelen wordt gebruikt.

Als lichamelijke afhankelijkheid optreedt, kan plotselinge stopzetting van de behandeling leiden tot ontwenningssverschijnselen, die kunnen bestaan uit insomnia, hoofdpijnen, spierpijn, hevige angst,

spanning, agitatie, verwardheid, en prikkelbaarheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: depersonalisatie, derealisatie, hyperacusie, gevoelloosheid en tintelen van de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, geluid en lichamelijk contact, hallucinaties of epileptische aanvallen.

Ontwenningsverschijnselen kunnen binnen enkele dagen na stopzetting van de behandeling optreden. In geval van kortwerkende benzodiazepinen, en vooral bij toediening van hoge doses, kunnen symptomen zelfs optreden tijdens een doseringsinterval.

Terugval van insomnia

Een syndroom van tijdelijke aard, waarbij de symptomen die aanleiding waren voor de behandeling met sedativa/hypnotica in versterkte vorm terugkomen na stopzetting van de behandeling. Het risico dat deze symptomen optreden is groter bij abrupte stopzetting, vooral na een langdurige behandeling met slaappillen. Daarom wordt aanbevolen de patiënt hierover te informeren en te adviseren de dosis geleidelijk af te bouwen (zie ook rubriek 4.8 Bijwerkingen). Een behandeling met slaappillen dient tijdelijk of intermitterend te zijn, om de kans op ontweningsproblemen te verkleinen.

Behandelingsduur

De duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn (zie rubriek 4.2) met een maximum van 4 weken, inclusief het afbouwen. Deze periode mag alleen worden overgeschreden na herevaluatie van de toestand van de patiënt. Het kan gunstig zijn om de patiënt aan het begin van de behandeling te informeren dat de behandeling van korte duur zal zijn, en om precies uit te leggen hoe de dosis geleidelijk kan worden afgebouwd.

Ook is het belangrijk om te wijzen op de mogelijkheid van een terugval, zodat de patiënt zich niet onnodig ongerust maakt over deze symptomen als de behandeling wordt stopgezet.

Psychomotorische stoornissen

Net als andere sedativa/hypnotica heeft zopiclon een CZS-onderdrukkend effect. Veranderingen in psychomotorische functies treden waarschijnlijk binnen enkele uren na toediening op. Het risico op psychomotorische beperkingen, ook wat betreft de rijvaardigheid, is groter in de volgende gevallen:

- zopiclon wordt ingenomen binnen 12 uur voor de uitvoering van activiteiten die alertheid vereisen (zie rubriek 4.7),
- overschrijding van de aanbevolen dosis,
- gelijktijdige toediening met andere CZS-onderdrukkers, alcohol, illegale stoffen of andere geneesmiddelen die de concentratie van zopiclon in het bloed verhogen (zie rubriek 4.5).

Patiënten dienen gewaarschuwd te worden dat zij geen gevaarlijke bezigheden moeten uitvoeren die totale alertheid of motorische coördinatie vereisen (bijv. het bedienen van machines of het besturen van een voertuig) na inname van zopiclon en in het bijzonder gedurende de eerste 12 uur na inname.

Anterograde amnesie

Anterograde amnesie kan optreden, met name als de slaap wordt onderbroken of als men na het innemen van Zopiclon Grindeks niet meteen naar bed gaat. Anterograde amnesie kan binnen enkele uren na toediening optreden.

Om de kans op anterograde amnesie te verkleinen, moet de patiënt worden geadviseerd om:

- de tablet vlak voor het slapengaan in te nemen of wanneer men al in bed ligt
- te zorgen dat de omstandigheden zo gunstig mogelijk zijn voor een ongestoorde nachtrust (7-8 uur).

Tolerantie

Het hypnotische effect van kortwerkende benzodiazepinen en benzodiazepineachtige stoffen kan afnemen na herhaald gebruik gedurende enkele weken. Voor zopiclon is echter tijdens een behandelingsduur tot 4 weken geen duidelijke tolerantie opgetreden.

Somnambulisme en aanverwant gedrag

Slaapwandelen en andere geassocieerde complexe slaapstoornissen, zoals 'slaaprijden', eten klaarmaken en eten, seks hebben of telefoneren tijdens de slaap, alle met geheugenverlies voor de gebeurtenis, zijn gemeld bij patiënten die de eerste of een volgende dosis van zopiclon hadden

ingenomen en niet helemaal wakker waren. Patiënten kunnen zich deze voorvallen doorgaans niet herinneren.

Patiënten kunnen ernstig gewond raken of anderen verwonden tijdens een complexe slaapstoornis. Dergelijk letsel kan een fatale uitkomst hebben.

Gelijktijdig gebruik van zopiclon met alcohol of andere CNZ-onderdrukkers of overschrijding van de maximale aanbevolen dosis kan het risico op dergelijk gedrag vergroten. Voor patiënten die dergelijk gedrag vertonen dient ernstig te worden overwogen om de behandeling te staken (zie rubriek 4.5).

Andere psychische en paradoxale reacties

Reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, waanideeën, woedeuitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychose, ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen voorkomen tijdens het gebruik van benzodiazepinen en benzodiazepineachtige stoffen. In dit geval dient het gebruik van het geneesmiddel te worden gestaakt. Deze reacties treden vaker op bij ouderen.

Suïcide / Depressie / Ernstige depressieve episode

Sommige epidemiologische onderzoeken wijzen op een verhoogde incidentie van suïcidale ideatie, suïcidepogingen en suïcides bij patiënten met of zonder depressie en behandeld met benzodiazepinen of andere hypnotica, waaronder zopiclon. Een oorzakelijk verband is echter niet aangetoond.

Zoals ook geldt voor andere hypnotica is zopiclon geen behandeling voor depressie en kan het de symptomen daarvan zelfs maskeren (suïcide kan bij dergelijke patiënten hierdoor uitgelokt worden).

Bij personen met een ernstige depressieve episode:

Benzodiazepinen en benzodiazepineachtige geneesmiddelen mogen niet als monotherapie worden voorgeschreven, aangezien de onderliggende depressie zich hierdoor kan ontwikkelen en kan aanhouden, met als gevolg een verhoogd risico op suïcide.

Vanwege het risico op suïcide bij deze patiënten dient bij hen de laagst mogelijke dosis zopiclon te worden gebruikt, om de kans op een opzettelijke overdosis te vermijden.

Risico's van gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van Zopiclon Grindeks en opioïden kan leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het gelijktijdig voorschrijven van sedativa zoals benzodiazepinen of gerelateerde geneesmiddelen zoals Zopiclon Grindeks met opioïden alleen worden voorbehouden aan patiënten bij wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Wanneer is besloten om Zopiclon Grindeks gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt, en dient de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn (zie ook de algemene dosisaanbeveling in rubriek 4.2).

De patiënten dienen nauwgezet te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. In dit verband wordt sterk aanbevolen de patiënten en (indien van toepassing) hun verzorgers erop te wijzen dat ze op deze symptomen moeten letten (zie rubriek 4.5).

Speciale patiëntengroepen

Leverinsufficiëntie

Een verlaagde dosering wordt aanbevolen, zie rubriek 4.2. Benzodiazepinen zijn niet geschikt voor de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, aangezien ze het ontstaan van encefalopathie kunnen bevorderen (zie rubriek 4.3).

Respiratoire insufficiëntie

Een lagere dosis wordt aanbevolen voor patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie vanwege het risico op respiratoire depressie.

Nierinsufficiëntie

Een verlaagde dosering wordt aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Ouderen

Ouderen moeten een verlaagde dosis krijgen (zie rubriek 4.2). Als gevolg van het spierontspannende effect van zopiclon bestaat er een kans op vallen, vooral bij ouderen als zij 's nachts opstaan.

Pediatrische patiënten

Zopiclon Grindeks mag niet worden toegediend aan kinderen en adolescenten tot 18 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van zopiclon bij deze leeftijdsgroep zijn nog niet vastgesteld.

Hulpstoffen

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

5 mg filmomhulde tablet bevat Cochenillerood A (E124), dat allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen:

Alcohol

Gelijktijdig gebruik met alcohol wordt afgeraden. Bij gelijktijdig gebruik met alcohol kan het sedatieve effect van Zopiclon Grindeks worden versterkt. Dit beïnvloedt de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen.

Interacties waarbij voorzichtigheid is geboden

CZS-onderdrukkers

De combinatie met andere CZS-onderdrukkers, zoals antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica, anesthetica en sedatieve antihistaminica kan het onderdrukkende effect van zopiclon op het centrale zenuwstelsel versterken en moet daarom voorzichtig worden afgewogen.

In geval van narcotische analgetica kan ook een potentiëring van euforie optreden, die kan leiden tot een verhoogde psychische afhankelijkheid.

Opioiden

Gelijktijdig gebruik van opioïden met sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals Zopiclon Grindeks 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 het gelijktijdige gebruik dienen te worden beperkt (zie rubriek 4.4.).

CYP3A4-remmers/CYP3A4-inductors

Aangezien zopiclon gemetaboliseerd wordt door CYP3A4, kunnen de plasmaspiegels van zopiclon verhoogd zijn wanneer het wordt gebruikt in combinatie met CYP3A4-remmers zoals macrolide antibiotica, azolen, HIV-proteaseremmers en grapefruitsap. Een dosisverlaging van zopiclon kan noodzakelijk zijn bij gelijktijdige behandeling met CYP3A4-remmers.

Anderzijds kunnen de plasmaspiegels van zopiclon verlaagd zijn bij gelijktijdige toediening met CYP3A4-inductors, zoals fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine en producten die sint-janskruid bevatten. Een dosisverhoging van zopiclon kan noodzakelijk zijn.

Erytromycine

Het effect van erytromycine op de farmacokinetiek van zopiclon is onderzocht bij gezonde proefpersonen. De AUC van zopiclon is met 80% verhoogd bij gelijktijdig gebruik van erytromycine, waarschijnlijk omdat erytromycine het metabolisme remt van geneesmiddelen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd. Als gevolg hiervan kan het hypnotische effect van zopiclon versterkt zijn.

Itraconazol

Bij gelijktijdige toediening met itraconazol (dat het door CYP3A4 gemedieerde metabolisme remt) is de biologische beschikbaarheid van zopiclon verhoogd met ongeveer 70%.

Rifampicine

Rifampicine induceert het metabolisme van zopiclon sterk, waarschijnlijk via CYP3A4. De plasmaconcentratie ervan neemt met ongeveer 80% af, en de effecten ervan in psychomotorische tests zijn significant verminderd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van zopiclon wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit.

Zopiclon passeert de placenta.

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

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

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

Bovendien kunnen kinderen van moeders die tijdens de latere fases van de zwangerschap chronisch gebruik hebben gemaakt van sedativa/hypnotica, mogelijk een fysieke afhankelijkheid ontwikkelen en kunnen zij mogelijk risico lopen op het ontwikkelen van ontwenningsverschijnselen in de postnatale periode.

Het wordt aanbevolen om de pasgeborene op gepaste wijze te monitoren in de postnatale periode.

Indien Zopiclon Grindeks wordt voorgeschreven aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd, moet zij worden geïnformeerd om contact op te nemen met haar arts over het stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel, als zij zwanger wil worden of het vermoeden heeft dat zij zwanger is.

Borstvoeding

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

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

Zopiclon kan grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Tijdens de behandeling met zopiclon kan het reactievermogen minder goed zijn. Hiermee dient rekening te worden gehouden wanneer alertheid noodzakelijk is, bijv. bij het besturen van een voertuig of het uitvoeren van precisiewerk, vooral in de eerste 12 uur na de toediening van zopiclon. Om deze risico's te minimaliseren wordt een ononderbroken rustperiode van tenminste 12 uur aanbevolen tussen de inname van zopiclon en het besturen van een voertuig, het bedienen van machines, of het werken op hoogte.

Bovendien is het risico groter bij gelijktijdig gebruik van alcohol of andere CZS-onderdrukkers. Het risico is nog groter wanneer de duur van de slaap onvoldoende is. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden om tijdens het gebruik van zopiclon geen alcohol of andere psychoactieve stoffen te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ongeveer 10% van de behandelde patiënten ervaren een vorm van een bijwerking. De meest voorkomende bijwerking is een bittere smaak, vaak tijdelijk, die optreedt bij ongeveer 4% van de patiënten in klinische onderzoeken, gevolgd door slaperigheid, die dosisafhankelijk is.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties van bijwerkingen zijn in onderstaande tabel als volgt gerangschikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000\%$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Deze effecten zijn zowel gerelateerd aan de ingenomen dosis als aan de individuele gevoeligheid van de patiënt.

Systeem/Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen				Angio-oedeem, anafylactische reacties	
Psychische stoornissen		Agitatie, nachtmerries	Verwardheid, libidostoornissen, prikkelbaarheid, agressie, hallucinaties, depressie*		Rusteloosheid, waanideeën, woede, abnormaal gedrag (mogelijk gerelateerd aan amnesie) en complexe slaapstoornis met inbegrip van somnambulisme (zie rubriek 4.4), psychose, lichamelijke en psychische afhankelijkheid, ontwenningsyndroom**
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie (bittere/metaalachtige smaak), slaperigheid	Verminderde alertheid, hoofdpijn, duizeligheid	Anterograde amnesie		Ataxie, paresthesie, cognitive stoornissen zoals verminderd geheugen, stoornis in aandacht, spraakstoornis
Oogaandoeningen					Diplopie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Dyspneu		Respiratoire depressie

Systeem/Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Droge mond	Nausea, malaise, buikpijn			Dyspepsie, braken
Lever- en galaandoeningen				Stijging van transaminasen in serum en/of alkalisch fosfatase in bloed (mild of matig)	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Allergische huidreacties (met inbegrip van huiduitslag, jeuk, urticaria)		
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen					Spierzwakte
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Moeite met 's ochtends opstaan, vermoeidheid (asthenie)			
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Vallen (vooral bij ouderen, zie rubriek 4.4)		

* Een bestaande depressie kan zich manifesteren tijdens het gebruik van benzodiazepinen en benzodiazepineachtige stoffen.

** Het gebruik van zopiclon kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid, zelfs bij therapeutische doses, en het stopzetten van de behandeling kan ontwenningsverschijnselen of een terugval veroorzaken (zie rubriek 4.4). Ook kan psychische afhankelijkheid optreden. Misbruik heeft zich voorgedaan.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Ontwenningsverschijnselen zijn gemeld bij stopzetting van zopiclon (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Ontwenningsverschijnselen variëren en kunnen bestaan uit slaapproblemen, angst, tremor, zweten, agitatie, verwardheid, hoofdpijn, hartkloppingen, tachycardie, delirium, nachtmerries, hallucinaties en prikkelbaarheid. In zeldzame gevallen kwamen ook insulden voor.

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, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Toxiciteit

Grote individuele variaties. 5 mg veroorzaakte milde intoxicatie bij kinderen van 1,5 jaar oud.

Ongeveer 30 mg veroorzaakte matige intoxicatie bij kinderen van 6 jaar oud. 22,5-50 mg voor

volwassenen en 40 mg voor ouderen veroorzaakte milde intoxicatie. >50->100 mg veroorzaakte milde tot matige intoxicatie bij volwassenen. 100 mg veroorzaakte diepe bewusteloosheid bij volwassenen.

187 mg en alcohol veroorzaakte ernstige intoxicatie voor volwassenen.

Symptomen

Overdosering manifesteert zich gewoonlijk in verschillende gradaties van demping van het centraal zenuwstelsel (bij ouderen soms zeer langdurig), variërend van slaperigheid tot coma. In milde gevallen kunnen symptomen bestaan uit vermoeidheid, sufheid, slaperigheid, verwardheid, lethargie, bewusteloosheid, die soms werden voorafgegaan of gevolgd door agitatie en hallucinaties; in ernstigere gevallen kunnen symptomen bestaan uit ataxie, spierzwakte (hypotonie), hypotensie, methemoglobinemie, respiratoire depressie (voornamelijk in combinatie met alcohol of CZS-onderdrukkers) en coma.

Overige risicofactoren, zoals de aanwezigheid van gelijktijdige ziektebeelden en slechte algemene conditie van de patiënt, kunnen bijdragen aan de ernst van de symptomen en kunnen in zeer zeldzame gevallen resulteren in een fatale afloop.

Behandeling

Een symptomatische en ondersteunende behandeling in een geschikte klinische omgeving wordt aanbevolen, waarbij moet worden gelet op de ademhalingsfunctie en de cardiovasculaire functie. Een maagspoeling of actieve kool is alleen zinvol kort na inname. Flumazenil kan zinvol zijn als antidotum om CZS- en respiratoire depressie te verlichten en is vooral geïndiceerd bij ernstige vergiftiging om intubatie en respiratoire zorg te vermijden. Denk erom dat de werkingsduur van flumazenil korter is dan die van zopiclon. Hemodialyse is niet zinvol bij behandeling van overdosering, gezien het grote distributievolume van zopiclon.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypnotica en sedativa; benzodiazepine-gerelateerde geneesmiddelen, ATC-code: N05CF01

Zopiclon is een benzodiazepineachtig hypnoticum, dat behoort tot de groep van cyclopyrrolonen. De farmacologische eigenschappen zijn: hypnose, sedatie, anxiolyse, anticonvulsie, spierrelaxatie. Zopiclon heeft een hoge affiniteit voor de bindingsplaats binnen het macromoleculaire GABA_A receptorcomplex, waar het specifieke conformationele veranderingen opwekt en de normale transmissie van de neurotransmitter GABA in het CZS versterkt. Zopiclon heeft een snel intredende werking (binnen 30 minuten), verkort de inslaaptijd, verlengt de slaapduur, en vermindert het aantal keren dat men 's nachts wakker wordt. De hoeveelheid REM-slaap en diepe slaap (fasen III en IV) blijft behouden bij de aanbevolen dosis.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van zopiclon is ongeveer 80%. De maximale plasmaconcentraties worden bereikt binnen 1,5-2 uur en zijn ongeveer 30 ng en 60 ng/ml na een dosis van respectievelijk 3,75 en 7,5 mg. De absorptie is bij vrouwen en mannen gelijk en wordt niet beïnvloed door gelijktijdige voedselinname. De absorptie kan vertraagd zijn als zopiclon in liggende positie wordt ingenomen.

Distributie

Zopiclon wordt snel verdeeld vanuit het vasculaire compartiment. Het distributievolume is 1,3 l/kg en de eiwitbinding bedraagt ongeveer 45% en is niet verzadigbaar. Minder dan 1% van de dosis die door de moeder wordt ingenomen bereikt naar verwachting de zuigeling via de moedermelk.

Biotransformatie

Na herhaalde toediening vindt geen accumulatie plaats en inter-individuele variaties lijken gering te zijn.

Zopiclon wordt extensief gemetaboliseerd in de lever door decarboxylering.

Ongeveer 11% wordt omgezet in N-oxide-zopiclon, dat minder actief is dan de oorspronkelijke stof en geen klinische significantie heeft, en ongeveer 15% wordt omgezet in inactieve N-desmethyl-zopiclon. De schijnbare halfwaardetijd is respectievelijk circa 4,5 en 7,4 uur.

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.

De halfwaardetijd is 5 uur, bij ouderen verlengd tot 7 uur. In diverse klinische onderzoeken met oudere patiënten werd na herhaalde doses geen accumulatie van zopiclon in het plasma waargenomen. Bij patiënten met levercirrose is de plasmaklaring met circa 40% verlaagd, door het tragere methyleringsproces. Daarom dient de dosis voor deze patiënten te worden aangepast. Bij patiënten met nierinsufficiëntie is na langdurige toediening geen accumulatie van zopiclon, dat ook het dialysemembraan passeert, of zijn metabolieten vastgesteld.

Ongeveer 80% van alle zopiclon wordt uitgescheiden in de urine, in de vorm van ongeconjugeerde metabolieten (N-oxide- en N-dimethylderivaten). Ongeveer 16% wordt uitgescheiden met de faeces.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische gegevens beschikbaar die relevant zijn voor de voorschrijvend arts, anders dan de informatie die al in andere delen van de Samenvatting van de Productkenmerken is opgenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Maïszetmeel

Hypromellose (type 2910) (E464)

Calciumwaterstoffsfaat (E341)

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Microkristallijne cellulose (E460)

Magnesiumstearaat (E572)

Tablet-omhulling

5 mg tabletten:

Macrogol poly(vinylalcohol) entcopolymeer (E1209)

Talk (E553b)

Titaandioxide (E171)

Glycerol monocaprylocapraat (E471)

Poly(vinylalcohol) (E1203)

Indigokarmijn (E132)

Cochenillerood A (E124)

Chinolinegeel (E104)

3,75 mg en 7,5 mg tabletten:

Macrogol poly(vinylalcohol) entcopolymeer (E1209)

Talk (E553b)

Titaandioxide (E171)

Glycerol monocaprylocapraat (E471)

Poly(vinylalcohol) (E1203)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10, 20, 30 of 100 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC//Alu blisterverpakkingen.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53,
Rīga, LV-1057,
Letland
Tel.: +371 67083205
e-mail: grindeks@grindeks.com

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

Zopiclon Grindeks 3,75 mg filmomhulde tabletten:	RVG 130292
Zopiclon Grindeks 5 mg filmomhulde tabletten:	RVG 130293
Zopiclon Grindeks 7,5 mg filmomhulde tabletten:	RVG 130294

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 september 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST