

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zopiclon 7,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 7,5 mg zopiclon

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 30,8 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Witte, ronde biconvexe filmomhulde tabletten. De tabletten hebben een “ZOC 7.5” inscriptie aan één kant met een breukgleuf aan beide kanten.

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 en benzodiazepine-achtige stoffen dienen slechts te worden gebruikt als de aandoening ernstig is, invaliderend is of indien de patiënt als gevolg van de aandoening extreem lijdt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Posologie

De behandeling moet zo kort mogelijk zijn. Het mag niet langer dan vier weken zijn, inclusief de periode van afbouwen. In bepaalde gevallen kan verlenging van de maximale behandelingsduur nodig zijn. Indien van toepassing, mag verlenging na de maximale behandelingsperiode niet plaatsvinden zonder een herbeoordeling van de toestand van de patiënt, aangezien het risico van misbruik en afhankelijkheid toeneemt met de duur van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Dosering

Gebruik de laagste effectieve dosis.

Volwassenen

De aanbevolen dosering voor volwassenen is 7,5 mg. Deze dosering dient niet te worden overschreden.

Ouderen

Bij oudere patiënten dient de behandeling te worden gestart met een dosering van 3,75 mg, oplopend tot een dosering van 7,5 mg.

Pediatrische patiënten

Zopiclon mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar (zie rubriek 4.3). De veiligheid en werkzaamheid van zopiclon is niet vastgesteld voor kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met *leverfunctiestoornissen* dient de behandeling te worden gestart met een dosering van 3,75 mg, oplopend tot een dosering van 7.5 mg.

Nierfunctiestoornissen

Alhoewel in gevallen van *nierfunctiestoornissen* 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 respiratoire stoornissen

Bij patiënten met chronische respiratoire stoornissen dient de behandeling te worden gestart met een dosering van 3,75 mg, oplopend tot een dosering van 7,5 mg.

Wijze van toediening

Het product moet ingenomen worden vlak voor het slapen gaan. Zopiclon moet in één keer worden ingenomen en dient niet dezelfde nacht nogmaals ingenomen te worden.

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Myasthenia gravis.
- Ernstige respiratoire insufficiëntie.
- Slaapapneusyndroom.
- Kinderen en adolescenten onder de 18 jaar.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Patiënten die eerder complexe slaapstoornissen hebben doorgemaakt na gebruik van zopiclon, zie rubriek 4.4.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Psychomotorische stoornissen de volgende dag

Zopiclon heeft CZS-onderdrukkende eigenschappen.

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

- zopiclon wordt ingenomen binnen 12 uur voor de uitvoering van activiteiten die mentale alertheid vereisen (zie rubriek 4.7),
- een hogere dosis dan aanbevolen wordt ingenomen,
- zopiclon wordt ingenomen met andere CZS-onderdrukkende middelen, illegale middelen, met alcohol of met andere geneesmiddelen die de zopiclon plasmaspiegels verhogen (zie rubriek 4.5).

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

Afhankelijkheid

Het gebruik van zopiclon kan leiden tot de ontwikkeling van misbruik en/of fysieke en psychische afhankelijkheid. Het risico van afhankelijkheid neemt toe met de dosering en behandelduur. Het risico op misbruik en afhankelijkheid is ook groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychiatrische stoornissen en/of alcohol-, verdovende middelen- of drugsmisbruik. Zopiclon moet met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol-, verdovende middelen- of drugsmisbruik of afhankelijkheid.

Als lichamelijke afhankelijkheid is ontwikkeld, zal plotseling stoppen van de behandeling gepaard gaan met ontwenningssverschijnselen. Deze kunnen bestaan uit hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning,

rusteloosheid, verwarring en geïrriteerdheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, gevoelloosheid en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en lichamelijk contact, hallucinaties of epileptische aanvallen.

Rebound insomnia

Bij het staken van een behandeling met een benzodiazepine of een benzodiazepine-achtige stof kan een voorbijgaand syndroom optreden, waarbij de symptomen die leiden 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/reboundsymptomen groter is na abrupt beëindigen van de behandeling wordt aangeraden de dosis geleidelijk te verminderen (zie rubriek 4.8).

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn (zie rubriek 4.2), maar dient niet langer te zijn dan 4 weken inclusief het proces van geleidelijk verminderen. Overschrijding van deze periode dient alleen plaats te vinden na herevaluatie van de status van de patiënt.

Het kan nuttig zijn om de patiënt aan het begin van de behandeling te informeren dat de behandeling van beperkte duur zal zijn en precies uit te leggen hoe de dosis geleidelijk te verminderen. Het is bovendien belangrijk de patiënt te wijzen op de mogelijkheid van het optreden van 'rebound' fenomenen om ongerustheid over het voorkomen van dergelijke symptomen tijdens het uitsluipen van de therapie tot een minimum te beperken. In het geval van benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen met een korte werkingsduur zijn er aanwijzingen dat onthoudingsverschijnselen kunnen optreden binnen het doseringsinterval, met name wanneer de dosis hoog is.

Tolerantie

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

Anterograde amnesie

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen kunnen anterograde amnesie veroorzaken, met name enkele uren nadat het product is ingenomen. Om de kans op dit mogelijke effect te verminderen, moeten patiënten zeker zijn dat de filmomhulde tablet kort voor het slapen gaan wordt ingenomen en dat ze gedurende de gehele nacht (7-8 uur) ononderbroken kunnen slapen (zie rubriek 4.8).

Andere psychiatrische en 'paradoxe' reacties

Slaapwandelen en geassocieerd gedrag

Complexe slaapstoornissen, waaronder slaapwandelen en ander daarmee samenhangend gedrag, zoals 'slaaprijden', eten klaarmaken en eten, telefoneren of seks hebben, met geheugenverlies voor de gebeurtenis, zijn gemeld bij patiënten die zopiclon hadden gebruikt en niet helemaal wakker waren. Deze voorvallen kunnen optreden na het eerste of elk volgend gebruik van zopiclon. Stop het gebruik onmiddellijk als een patiënt complex slaapgedrag ervaart, vanwege het risico voor de patiënt en anderen, zie rubriek 4.3.

Het gebruik van alcohol en andere CZS-onderdrukkende middelen met zopiclon lijkt het risico op dergelijk gedrag te vergroten, evenals het gebruik van zopiclon in doses die de maximale aanbevolen dosis overschrijden.

Het is bekend dat reacties zoals rusteloosheid, agitatie, geïrriteerdheid, agressie, wanen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychose, abnormaal gedrag, delier en andere gedragsstoornissen kunnen voorkomen bij het gebruik van benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen. Als dit het geval is dient het gebruik van het geneesmiddel te worden beëindigd. De kans op deze reacties is groter bij kinderen en ouderen.

Risico's van gelijktijdig gebruik met opioïden

Gelijktijdig gebruik van zopiclon en opioïden kan resulteren in sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dienen sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals zopiclon, alleen gelijktijdig met opioïden te worden voorgeschreven indien er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden zijn.

Indien besloten wordt om zopiclon, gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dan dient de laagst mogelijke effectieve dosis te worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn (zie ook de algemene doseringsadviezen in rubriek 4.2). Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. Dit in acht nemend, wordt sterk aangeraden om patiënten en hun directe omgeving op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Zelfmoordgedachten/zelfmoordpoging/zelfmoord en depressie

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

Specifieke patiëntengroepen

Voor ouderen: zie rubriek 4.2 Door het spierverslappende effect van zopiclon bestaat er gevaar om te vallen, in het bijzonder bij ouderen als zij tijdens de nacht opstaan.

Een lagere dosis wordt geadviseerd voor patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie vanwege de kans op ademhalingsdepressie.

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen zijn niet bestemd voor de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, aangezien zij het ontstaan van encefalopathie kunnen bevorderen.

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen worden niet aangeraden voor de primaire behandeling van psychoses.

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen dienen niet te worden gebruikt als enige behandeling van depressie of angst in het kader van depressie (suïcide kan bij dergelijke patiënten hierdoor uitgelokt worden).

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen dienen met buitengewone voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik.

Lactose

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

Natrium

Dit middel 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:

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

Rekening houden met:

Combinatie met centraal sederende geneesmiddelen.

Versterking van de centrale depressieve effecten kan zich voordoen in geval van gelijktijdig gebruik met antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, met sommige anti-epileptica, anaesthetica en sederende antihistaminica. In het geval van narcotische analgetica kan ook een potentiëring van euforie optreden die kan leiden tot een verhoogde psychische afhankelijkheid. Gelijktijdig gebruik van zopiclon en spierverslappers kan het spierverslappend effect vergroten.

Opiïden

Het gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals zopiclon met opioïden verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden door het additief

dempende effect op het centraal zenuwstelsel. De dosering en de duur van de gelijktijdige behandeling moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Omdat zopiclon wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 kunnen de plasmaspiegels van zopiclon en daardoor het effect van zopiclon worden verhoogd als het gebruikt wordt in combinatie met geneesmiddelen die CYP3A4 remmen, zoals macrolide antibiotica, azol anti-mycotica en HIV protease remmers en ook grapefruit sap. Een verlaging van de dosis moet worden overwogen als zopiclon samen wordt toegediend met CYP3A4 remmers.

Geneesmiddelen die CYP 3A4 activeren, zoals fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine en St Janskruid bevattende producten, kunnen de plasmaspiegels van zopiclon en daardoor het effect van zopiclon verminderen. Ook hier kan een dosis aanpassing nodig zijn.

Het effect van erytromycine op de farmacokinetiek van zopiclon is bestudeerd bij 10 gezonde vrijwilligers. De AUC van zopiclon is 80% verhoogd bij gelijktijdig gebruik van erytromycine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van zopiclon wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Dierstudies wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit.

Zopiclon passeert de placenta.

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

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

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

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

Indien zopiclon wordt voorgeschreven aan een vrouw in vruchtbare leeftijd, dan moet zij worden geïnformeerd 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 zwanger te zijn.

Borstvoeding

Ondanks dat de concentratie van zopiclon in de moedermelk zeer laag is, dient zopiclon niet te worden voorgeschreven bij vrouwen gedurende de lactatieperiode.

Vruchtbaarheid

Wanneer zopiclon wordt voorgeschreven bij een vruchtbare vrouw, moet zij gewaarschuwd worden dat zij contact opneemt met haar arts om de behandeling te staken wanneer ze zwanger wil worden of mogelijk zwanger is.

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

Sedatie, amnesie, verminderd concentratievermogen en gestoorde spierfunctie kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken verminderen. Het risico op psychomotorische stoornissen, waaronder een verminderde rijvaardigheid, is verhoogd wanneer:

- zopiclon wordt ingenomen binnen 12 uur voor de uitvoering van activiteiten die mentale alertheid vereisen,
- een hogere dosis dan aanbevolen wordt ingenomen,
- zopiclon wordt ingenomen met andere CZS-onderdrukkende middelen, met alcohol of met andere geneesmiddelen die de zopiclon plasmaspiegels verhogen (zie rubriek 4.4).

Patiënten dienen gewaarschuwd te worden, dat zij geen gevaarlijke bezigheden moeten uitvoeren die totale mentale alertheid of volledig intacte motoriek/coördinatievermogen vereisen, zoals het bedienen van machines of het besturen van een voertuig, na toediening van zopiclon en in het bijzonder gedurende de 12 uren volgend op inname. De kans is nog groter wanneer de slaapduur onvoldoende is. Wegens de rest-effecten dient de waarschuwing in acht genomen te worden tot en met de dag na toediening van zopiclon.

4.8 Bijwerkingen

Slaperigheid overdag, bittere smaak (dysgeusie), droge mond en verminderde alertheid zijn de bijwerkingen die het meest worden gemeld. Ataxie en diplopie komen voornamelijk voor aan het begin van de behandeling en verdwijnen gewoonlijk na herhaalde toepassing.

Daarnaast zijn enkele ernstige bijwerkingen gerapporteerd: angio-oedeem, anafylactische reacties, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrose, amnesie en risico op vallen (met name bij ouderen). Deze bijwerkingen komen zelden tot zeer zelden voor.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en volgen hieronder ingedeeld naar orgaansysteem classificatie en in volgorde van afnemend voorkomen: 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 ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: anafylactische reacties en angio-oedeem.

Zeer zelden: Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrose/Lyell's syndroom, erythema multiforme.

Psychische stoornissen

Soms: nachtmerries, agitatie.

Zelden: afvlakking van het gevoel, verwardheid, depressie²⁾, paradoxale reacties³⁾ zoals rusteloosheid, geïrriteerdheid, agressie, wanen, woede-uitbarstingen, hallucinaties, psychoses, verminderd libido, lichamelijke en psychische afhankelijkheid⁴⁾, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen, ontwenningverschijnselen⁴⁾ (angst, tremor, hartkloppingen, benauwdheid, derealisatie, depersonalisatie, hyperacusie, doof gevoel en tintelingen in extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, geluid en fysiek contact, hallucinaties, insulten). Toegenomen frequentie dromen.

Niet bekend: delier, abnormaal gedrag (mogelijk geassocieerd met geheugenverlies) en complexe slaapstoornissen inclusief somnambulisme (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: bittere smaak (dysgeusie), slaperigheid overdag, verminderde alertheid.

Soms: hoofdpijn, duizeligheid.

Zelden: amnesie¹⁾, ataxie, stoornis van aandacht.

Niet bekend: paresthesie, cognitieve aandoeningen zoals geheugenvermindering, spraakstoornis.

Oogaandoeningen

Zelden: diplopie (dubbelzien).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: dyspneu (zie rubriek 4.4).

Niet bekend: ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.4).

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: droge mond

Soms: gastro-intestinale klachten, waaronder misselijkheid, braken

Zelden: dyspepsie.

Lever- en galaandoeningen

Zelden: transaminasen verhoogd, alkalisch fosfatase verhoogd.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: allergische reacties waaronder jeuk en huiduitslag.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: spierzwakte.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: vermoeidheid

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Zelden: risico op vallen (met name bij ouderen zie rubriek 4.4).

1) Amnesie

Anterograde amnesie kan voorkomen bij gebruik van therapeutische doseringen, waarbij het risico hierop toeneemt bij hogere doseringen. Amnesie kan gepaard gaan met onaangepast gedrag (zie rubriek 4.4).

2) Depressie

Pre-existente depressie kan manifest worden gedurende het gebruik van benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen.

3) Psychiatrische en 'paradoxe' reacties

Reacties zoals rusteloosheid, agitatie, geïrriteerdheid, agressie, wanen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychoses, onaangepast gedrag, complexe slaapstoornissen waaronder slaapwandelen (zie rubriek 4.4) en andere gedragsstoornissen kunnen voorkomen bij het gebruik van benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen. In zeldzame gevallen kunnen zij tamelijk ernstig zijn bij dit middel. De kans op deze reacties is groter bij kinderen en ouderen.

4) Afhankelijkheid

Gebruik (zelfs in therapeutische doseringen) kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid: stoppen met de behandeling kan leiden tot onthoudings- of 'rebound' verschijnselen (zie rubriek 4.4). Psychische afhankelijkheid kan ook voorkomen. Misbruik is gemeld. In ernstige gevallen kunnen voorkomen derealisatie, depersonalisatie, hyperacusie, doof gevoel en tinteling in extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, geluid en fysiek contact, hallucinaties. In zeer zeldzame gevallen kunnen insulten voorkomen.

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 aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, via de website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering manifesteert zich gewoonlijk in verschillende graden van demping van het centraal zenuwstelsel variërend van slaperigheid tot coma, afhankelijk van de ingenomen hoeveelheid. In lichtere gevallen, komen de volgende symptomen voor: sufheid, verwardheid en lethargie. In ernstigere gevallen komen ataxie, hypotonie, hypotensie, methemoglobinemie, ademhalingsdepressie en coma.

Overdosering hoeft niet levensbedreigend te zijn tenzij gecombineerd met andere centraal dempende geneesmiddelen (inclusief alcohol). Overige risicofactoren zoals de aanwezigheid van overige 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.

Symptomatische en ondersteunende behandeling, waarbij met name aandacht moet worden besteed aan de respiratoire en cardiovasculaire functies, wordt aanbevolen. Maagspoeling of geactiveerde kool is alleen zinvol kort na inname. Hemodialyse is niet zinvol gezien het grote verdelingsvolume van zopiclon. Flumazenil kan nuttig zijn als antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Hypnotica- sedativa, benzodiazepine-achtige middelen; ATC-code: N05C F01.

Zopiclon is een hypnoticum dat behoort tot de groep van de cyclopyrrolonen (een groep geneesmiddelen die chemisch niet verwant is aan barbituraten, benzodiazepinen of andere tot nu toe bekende hypnotica). De farmacologische eigenschappen zijn: sedatie, anxiolyse, anticonvulsie, spierrelaxatie. Deze effecten zijn gerelateerd aan een specifiek agonistische werking op centrale receptoren die behoren tot het GABA_A macromoleculaire complex dat de opening van het chloridekanaal regelt. Deze effecten komen overeen met die van de benzodiazepinen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken van het actieve bestanddeel

Absorptie

Zopiclon wordt snel geabsorbeerd. Maximale plasma-concentraties worden na 1,5-2 uur bereikt en bedragen ongeveer 30 en 60 ng/ml na toediening van 3,75 mg respectievelijk 7,5 mg. Absorptie is gelijk bij mannen en vrouwen en wordt niet beïnvloed door gelijktijdige inname van voedsel.

Distributie

Zopiclon wordt snel verdeeld vanuit het vasculaire compartiment. De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 45% en is niet verzadigbaar. Het verdelingsvolume bedraagt 91,8-104,6 l/kg. Tijdens lactatie zijn de kinetische profielen van zopiclon gelijk in moedermelk en plasma. Minder dan 1,0% van de door de moeder ingenomen dosis wordt met de moedermelk uitgescheiden.

Biotransformatie

Na herhaalde toediening vindt geen accumulatie van zopiclon of haar metabolieten plaats. Interindividuele verschillen lijken gering te zijn.

Zopiclon wordt vrijwel volledig omgezet in haar twee voornaamste metabolieten; N-oxide zopiclon (farmacologisch actief in dieren) en N-desmethyl zopiclon (farmacologisch inactief bij dieren). Een in vitro studie heeft aangetoond dat CYP3A4 het voornaamste isoenzym is wat betrokken is bij de omzetting van zopiclon in deze twee metabolieten. Daarnaast is tevens CYP2C8 betrokken bij de vorming van N-desmethyl zopiclon. De schijnbare eliminatiehalfwaardetijd van deze metabolieten bedraagt ongeveer 4,5 uur respectievelijk 7,4 uur.

Eliminatie

Bij de aanbevolen doses bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd van zopiclon ongeveer 5 uur.

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%), voornamelijk in de vorm van ongeconjugeerde metabolieten (N-oxide en N-demethylderivaten) en met de faeces (ongeveer 16%) uitgescheiden.

Andere speciale patiëntpopulaties

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

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is na langdurige behandeling geen accumulatie van zopiclon of haar metabolieten waargenomen.

Leverinsufficiëntie

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

Bij herhaalde dosistoxiciteitsstudies uitgevoerd in ratten en honden zijn hepatotoxische effecten waargenomen. Bij honden was anemie zichtbaar in sommige studies.

Mutageniteit veroorzaakt door zopiclon werd in vivo en in vitro niet aangetoond.

Een verhoogde incidentie van mammacarcinomen in vrouwtjesratten bij grote veelvoud van de maximale plasmaconcentratie van de therapeutische dosering bij mensen wordt toegeschreven aan verhoogde 17- β -estradiolspiegels in serum. Een verhoogde incidentie van schildkliertumoren in ratten werd in verband gebracht met verhoogde TSH-spiegels. Bij mensen heeft zopiclon geen invloed op de schildklierhormonen.

In twee studies met ratten was de vruchtbaarheid verminderd, terwijl zopiclon geen nadelig effect had op de vruchtbaarheid bij konijnen.

Vertraagde foetale ontwikkeling en foetotoxische effecten in ratten en konijnen werden alleen waargenomen bij doses ver boven de maximaal toegestane dosering voor mensen. Er was geen bewijs voor teratogene potentie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Lactosemonohydraat
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Maïszetmeel
Crosscarmelosenatrium
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Titaandioxide (E171)
Hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de originele verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lithografisch bedrukte kartonnen doosjes met 1, 2, 3 of 6 PVC/PVDC/aluminium blisterverpakking à 10 tabletten.

Lithografisch bedrukte kartonnen doosjes met 1, 2 of 4 PVC/PVDC/aluminium blisterverpakking à 14 tabletten.

Lithografisch bedrukte kartonnen doosjes met 50 tabletten in PVC/PVDC/aluminium 'EAV' blisterverpakking (ziekenhuisstrip).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Indien nodig kan de tablet in tweeën gedeeld worden (3,75 mg).

De eenvoudigste manier om de tablet te breken is hieronder geïllustreerd:

Druk met de wijsvinger en de duim van dezelfde hand op beide zijden van de breukstreep en duw.



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

Synthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Nederland

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

RVG 21437

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 september 1998

Datum van laatste verlenging 21 januari 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4 en 4.8: 18 augustus 2022