

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Zopiclon CF 7,5 mg , filmomhulde tabletten	RVG 22397	
Zopiclon 7,5 mg per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zopiclon CF 7,5 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 7,5 mg zopiclon.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 30,8 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten.

De filmomhulde tabletten zijn bedrukt met “ZOC 7,5” aan één zijde en voorzien van een tweezijdige breukstreep.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kortdurende behandeling van slapeloosheid.

Benzodiazepines 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

De behandeling met Zopiclon dient zo kort mogelijk te duren.

In het algemeen dient de duur van de behandeling zich te beperken tot een periode van enkele dagen tot 2 weken, met een maximum van 4 weken, met inbegrip van de afbouwfase. In bepaalde gevallen kan een verlenging tot voorbij de maximale behandelingsduur noodzakelijk zijn. Als dit het geval is, dient dit echter slechts plaats te vinden na herevaluatie van de status van de patiënt.

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

Het product dient onmiddellijk voor het slapen gaan te worden ingenomen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2025	Authorisation	CM: LvR	Rev. 14.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Zopiclon CF 7,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 22397	
Zopiclon 7,5 mg per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-2

De behandeling bij ouderen, patiënten met leverinsufficiëntie of bij patiënten met chronische ademhalingsinsufficiëntie, dient te worden gestart met een dosering van 3,75 mg, hetgeen overeenkomt met een halve tablet.

Alhoewel bij patiënten met nierinsufficiëntie geen cumulatie 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.

De tabletten kunnen als volgt doormidden worden gebroken:

- leg de tablet op een tafelblad
- druk met de linker en rechter duim of vinger op beide zijden

Pediatrische patiënten

Zopiclon CF 7,5 mg is gecontra-indiceerd bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar (zie rubriek 4.3).

4.3 Contra-indicaties

Zopiclon is gecontra-indiceerd in de volgende gevallen:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Myasthenia gravis
- Ernstige respiratoire insufficiëntie
- Slaap-apnoe syndroom
- Kinderen en adolescenten onder de 18 jaar
- Ernstige leverinsufficiëntie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor aanvang van de therapie met zopiclon dient de onderliggende oorzaak van de slapeloosheid zorgvuldig te worden onderzocht.

Afhankelijkheid

Het gebruik van benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen kan leiden tot fysieke en psychische afhankelijkheid 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. Als er sprake is van fysieke afhankelijkheid, zal een plotselinge beëindiging van de behandeling gepaard gaan met onthoudingsverschijnselen. Deze kunnen zich uiten in de vorm van hoofdpijnen, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwarring en geïrriteerdheid. In ernstige gevallen kunnen zich de volgende symptomen voordoen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, doof gevoel en tinteling in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties of epileptische aanvallen. Zeldzame gevallen van misbruik zijn gerapporteerd.

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 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 waaronder stemmingswisselingen, angst en rusteloosheid. Aangezien de

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2025	Authorisation	CM: LvR	Rev. 14.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Zopiclon CF 7,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 22397	
Zopiclon 7,5 mg per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-3

kans op onthoudingsverschijnselen of reboundsymptomen groter is na abrupt beëindigen van de behandeling wordt aangeraden de dosis geleidelijk af te bouwen.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn (zie Dosering en wijze van toediening), maar dient niet langer te zijn dan 4 weken inclusief het proces van geleidelijk afbouwen. 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 dosering geleidelijk moet worden afgebouwd. Het is bovendien belangrijk de patiënt te wijzen op de mogelijkheid van het optreden van "rebound"-effecten om ongerustheid over het vóórkomen van dergelijke symptomen tijdens het uitsluipen van de therapie tot een minimum te beperken. Voor benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen met een korte werkingsduur geldt dat er aanwijzingen zijn 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 benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen afnemen. Echter, voor zopiclon is bij een behandelingsduur tot 4 weken geen duidelijke tolerantie opgetreden.

Anterograde amnesie

Benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen kunnen anterograde amnesie veroorzaken, met name enkele uren nadat het product is ingenomen. Om de kans hierop te verminderen, moeten patiënten zeker zijn dat ze gedurende de gehele nacht (7 - 8 uur) ononderbroken kunnen slapen (zie sectie 4.8 Bijwerkingen).

Psychiatrische en "paradoxe" reacties

Het is bekend dat reacties zoals rusteloosheid, agitatie, geïrriteerdheid, agressie, wanen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychoses, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen voorkomen bij het gebruik van benzodiazepines 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.

Somnambulisme en gerelateerd gedrag

Bij patiënten die zopiclon hebben ingenomen en niet geheel wakker waren, is melding gemaakt van slaapwandelen en ander gerelateerd gedrag als 'slaapautorijden', klaarmaken en eten van voedsel, of telefoneren, met geheugenverlies voor de gebeurtenis. Het gebruik van alcohol en andere czs-depressoren naast zopiclon lijkt het risico van dergelijk gedrag te vergroten, evenals het gebruik van zopiclon in doses hoger dan de maximale aanbevolen dosis. Bij patiënten die melding maken van dergelijk gedrag, moet stopzetting van zopiclon worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Specifieke patiëntengroepen

Voor ouderen: zie ook 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 insufficiënte vanwege de kans op ademhalingsdepressie. Benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen zijn niet geschikt voor de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, aangezien zij het ontstaan van encefalopathie kunnen bevorderen. Benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen worden niet

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2025	Authorisation	CM: LvR	Rev. 14.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Zopiclon CF 7,5 mg , filmomhulde tabletten	RVG 22397	
Zopiclon 7,5 mg per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		

aangeraden voor de primaire behandeling van psychoses. Benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen dienen niet te worden gebruikt als enige behandeling van depressie of aan depressie gerelateerde angst (suïcide kan bij dergelijke patiënten hierdoor uitgelokt worden). Benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen dienen met buitengewone voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik of drugsmisbruik.

Risico's bij gelijktijdig gebruik met opioïden:

Gelijktijdig gebruik van zopiclon en opioïden kan leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals zopiclon met opioïden worden gereserveerd voor patiënten voor wie geen alternatieve behandelingsopties mogelijk zijn. Als er een beslissing wordt genomen om zopiclon gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn (zie ook de algemene dosisaanbeveling in rubriek 4.2). De patiënten moeten nauwlettend gevolgd worden voor 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).

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

Dit middel bevat 0,025 mg natrium (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 nadelig beïnvloeden.

Houd rekening met

Combinatie met andere centraal depressieve geneesmiddelen, zoals antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica, anesthetica en sedatieve antihistaminica kan het centraal dempende effect van zopiclon vergroten en dient 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.

Combinatie van zopiclon met spierverslappers kunnen het spierverslappend effect verhogen.

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 antimycotica 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 CYP3A4 activeren, zoals fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine en St. Janskruid bevattende producten, kunnen de plasmaspiegels van zopiclon en daardoor het effect van zopiclon verminderen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2025	Authorisation	CM: LvR	Rev. 14.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Zopiclon CF 7,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 22397	
Zopiclon 7,5 mg per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-5

Het effect van erythromycine op de farmacokinetiek van zopiclon is bestudeerd in 10 gezonde vrijwilligers. De AUC van zopiclon is 80% groter 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 slaapwekkend effect van zopiclon toenemen.

Opioïden:

Het gelijktijdig gebruik van kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals zopiclon met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademdepressie, coma en overlijden als gevolg van een additief CZS-depressief effect. De dosering en de duur van gelijktijdig gebruik moeten beperkt blijven (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid bij gebruik door zwangere vrouwen is niet vastgesteld. Tot dusver leverde zopiclon in dierstudies geen schadelijke effecten op, behalve in zeer hoge doses die toxisch waren voor de moeder. Zopiclon wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Wanneer zopiclon gedurende de laatste drie maanden van de zwangerschap of gedurende de bevalling wordt voorgeschreven, kunnen, ten gevolge van de farmacologische eigenschappen van het product, effecten op de neonat zoals hypothermie, hypotonie en ademhalingsdepressie worden verwacht. Bij pasgeborenen van moeders die langdurig zopiclon hebben gebruikt tijdens de laatste maanden van de zwangerschap kunnen ten gevolge van het ontwikkelen van lichamelijke afhankelijkheid onthoudingsverschijnselen optreden.

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

De veiligheid bij gebruik in de periode waarin borstvoeding wordt gegeven is niet vastgesteld. Zopiclon en zijn metaboliëten worden uitgescheiden in de moedermelk. Hoewel de concentratie in moedermelk zeer laag is, dient zopiclon niet te worden voorgeschreven aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Zopiclon veroorzaakte een afname van de vruchtbaarheid bij mannelijke ratten (zie rubriek 5.3)

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. Gelijktijdig gebruik van alcohol verhoogt de kans hierop. De kans is nog groter wanneer de slaapduur onvoldoende is. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden niet te rijden en geen machines te bedienen tot de behandeling afgerond is of totdat gebleken is dat deze handelingen niet beïnvloed worden. Wegens de rest-effecten dient de waarschuwing in acht genomen te worden tot en met de ochtend na toediening van zopiclon.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2025	Authorisation	CM: LvR	Rev. 14.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Zopiclon CF 7,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 22397	
Zopiclon 7,5 mg per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-6

4.8 Bijwerkingen

In deze rubriek worden de frequenties van de bijwerkingen als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Een bittere smaak of een metaalachtige nasmaak is de meest voorkomende bijwerking van zopiclon.

De volgende bijwerkingen werden waargenomen in patiënten behandeld met zopiclon:

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: allergische reacties, huidreacties als jeuk en huiduitslag (inclusief urticaria).
 Zeer zelden: anafylactische reacties en angio-oedeem. Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse/syndroom van Lyell, erythema multiforme.

Psychische stoornissen

Zelden: vlakke emoties, verwardheid en depressie. Paradoxe reacties als rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, wanen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere gedragstoornissen.
 Zeer zelden: verminderd libido.
 Niet bekend: lichamelijke en psychische afhankelijkheid.

Zie ook hieronder onder “Depressie”, “Psychiatrische en paradoxale reacties” en “Afhankelijkheid”.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: een bittere of metaalachtige smaak (dysgeusie).
 Vaak: slaperigheid de volgende dag, verminderde alertheid, hoofdpijn, duizeligheid.
 Zelden: geheugenverlies, incoördinatie, ataxie (doet zich voornamelijk voor aan het begin van de behandeling en verdwijnt doorgaans na herhaalde toediening), licht gevoel in het hoofd.
 Niet bekend: somnambulisme (zie rubriek 4.4).

Zie ook hieronder onder “Amnesie”.

Oogaandoeningen

Zelden: dubbel zien (doet zich voornamelijk voor aan het begin van de behandeling en verdwijnt doorgaans na herhaalde toediening).

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: gastro-intestinale problemen (waaronder misselijkheid en braken), dyspepsie.
 Zelden: droge mond.

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Zelden: spierzwakte.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden: vermoeidheid.

Onderzoeken

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2025	Authorisation	CM: LvR	Rev. 14.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Zopiclon CF 7,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 22397	
Zopiclon 7,5 mg per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-7

Zelden: lichte tot matige stijging van serumtransaminasen en/of alkalische fosfatase.

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

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

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).

Depressie

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

Psychiatrische en paradoxale reacties

Reacties zoals rusteloosheid, agitatie, geïrriteerdheid, agressie, wanen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychoses, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen voorkomen bij het gebruik van benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen. In sommige gevallen kunnen zij tamelijk ernstig zijn bij dit middel. De kans op deze reacties is groter bij kinderen en ouderen.

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.

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

Symptomen

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, duizeligheid, verwardheid en lethargie. In ernstigere gevallen komen ataxie, hypotonie, hypotensie, methemoglobinemie, ademhalingsdepressie en coma.

In die enkele gevallen waar melding is gemaakt van een overdosering met zopiclon werd deze melding niet in verband gebracht met levensbedreigende effecten tenzij het geneesmiddel was ingenomen in combinatie met andere geneesmiddelen met centraal dempende werking met inbegrip van alcohol.

Behandeling

De behandeling dient gericht te zijn op het ondersteunen van vitale functies en is in hoofdzaak symptomatisch (bijv. het opwekken van braken, het monitoren van de hartfunctie en de ademhaling). Hemodialyse is niet zinvol vanwege het grote verdelingsvolume van zopiclon. Flumazenil kan een nuttig antidotum zijn.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2025	Authorisation	CM: LvR	Rev. 14.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Zopiclon CF 7,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 22397	
Zopiclon 7,5 mg per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-8

5. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hypnotica-sedativa, ATC-code N05C F01

Zopiclon is een benzodiazepine-achtig hypnoticum dat behoort tot de groep van de cyclopyrrolonen. 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 chloridekanalen regelt. Deze effecten komen overeen met die van de benzodiazepines.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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 respectievelijk 3,75 mg en 7,5 mg. Absorptie is gelijk bij mannen en vrouwen en wordt niet beïnvloed door gelijktijdige inname van voedsel of herhaalde doses.

Distributie

Zopiclon verdeelt zich snel vanuit het vasculaire compartiment. De plasma-eiwitbinding bedraagt minimaal 45% en is niet verzadigbaar. De afname van de plasmaspiegel is niet afhankelijk van de dosis binnen het gebied van 3,75 tot 15 mg.

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 5 uur bij de aanbevolen doses. Na herhaalde toediening vindt geen cumulatie plaats en individuele verschillen lijken gering te zijn.

Minder dan 1.0% van de door de moeder ingenomen dosis wordt in de moedermelk uitgescheiden.

Biotransformatie

De belangrijkste metabolieten zijn het N-oxide derivaat (farmacologisch actief in dieren) en de N-desmethyl metaboliet (farmacologisch inactief in dieren). Hun schijnbare halfwaardetijden bedragen ongeveer 4,5 uur respectievelijk 7,4 uur. Na opeenvolgende doseringen van 15 mg gedurende 14 dagen wordt geen significante cumulatie van de stof gezien.

Eliminatie

De geringe renale klaring van zopiclon (gemiddeld 8,4 ml/min) vergeleken met de plasmaklaring (232 ml/min) geeft aan dat zopiclon voornamelijk metabool wordt geklaard. Zopiclon wordt met de urine (ongeveer 80%) in de vorm van ongeconjugeerde metabolieten (N-oxide en N-desmethyl derivaten) en met de feces (ongeveer 16%) uitgescheiden.

Specifieke patiëntengroepen

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

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2025	Authorisation	CM: LvR	Rev. 14.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Zopiclon CF 7,5 mg , filmomhulde tabletten	RVG 22397	
Zopiclon 7,5 mg per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		

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

Repeated dose toxiciteitsstudies met ratten en honden gaven hepatotoxische effecten te zien. In sommige studies werd bij honden anemie vastgesteld.

Zowel bij *in vitro* als *in vivo* studies kon geen mutageniteit veroorzaakt door zopiclon worden aangetoond.

Verhoogde incidentie van mammacarcinomen waargenomen bij vrouwelijke ratten, die blootgesteld werden aan veelvoud van de maximum plasmaconcentratie van therapeutische doses bij mensen, is toegeschreven aan verhoogde plasmaspiegels van 17- β -estradiol. Verhoogde incidentie van thyroïd tumoren in ratten was geassocieerd met verhoogde plasmaspiegels van TSH. Bij mensen heeft zopiclon geen effect op thyroïdhormonen.

Vruchtbaarheid was verminderd bij twee rattenstudies, terwijl zopiclon geen nadelige invloed had op de vruchtbaarheid bij konijnen.

Vertraging in de foetale ontwikkeling en foetotoxische effecten werden bij ratten en konijnen alleen waargenomen bij doseringen ruim boven de maximale toegestane dosering voor mensen. Er was geen bewijs van een teratogeen potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
calciumwaterstoffosfaatdihydraat
maïszetmeel
croscarmellosematrium
magnesiumstearaat
titaandioxide (E 171)
hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2025	Authorisation	CM: LvR	Rev. 14.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Zopiclon CF 7,5 mg , filmomhulde tabletten	RVG 22397	
Zopiclon 7,5 mg per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Al-blisters

Verpakkingen met 5, 10, 14, 18, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500 of 1000 tabletten.

PP tablettencontainer

Verpakkingen met 100, 250 of 1000 tabletten.

HDPE tablettencontainer

Verpakkingen met 250 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtsstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 22397

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 september 1998

Datum van eerste verlenging: 22 september 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 30 oktober 2025

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2025	Authorisation	CM: LvR	Rev. 14.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------	------------------	---------------------