

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zopiclon Viatris 7,5 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 30,8 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, filmomhulde, ovale tablet met een breukgleuf, met 'ZZ' aan de ene zijde en '7,5' aan de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zopiclon Viatris 7,5 mg, tabletten zijn bedoeld voor de kortdurende behandeling van insomnie bij volwassenen.

Benzodiazepines en benzodiazepine-achtige middelen zijn alleen geïndiceerd als de aandoening ernstig is, de dagelijkse bezigheden worden beïnvloed of de patiënt er ernstig onder lijdt. Langdurig gebruik wordt niet aanbevolen. Een behandeling dient met de laagst mogelijke dosering te worden uitgevoerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De laagst effectieve dosis dient te worden gebruikt.

Zopiclon dient te worden ingenomen als een enkele dosis en dient niet opnieuw te worden toegediend in dezelfde nacht.

Behandelingsduur

De behandeling met zopiclon dient zo kort mogelijk te zijn. In het algemeen varieert de duur van de behandeling van een paar dagen tot twee weken met een maximum van vier weken, inclusief de periode van uitsluipen.

In bepaalde gevallen kan een langere periode dan de maximum behandelingsperiode noodzakelijk zijn; indien dit het geval is, dient dit te gebeuren na herevaluatie van de status van de patiënt (zie waarschuwingen over risico van afhankelijkheid en tolerantie in rubriek 4.4).

Dosering

Volwassenen:

De aanbevolen dosering voor volwassenen is 1 tablet (7,5 mg zopiclon) per dag. Deze dosis dient niet te worden overschreden. De tablet dient vlak voor het slapen gaan te worden ingenomen.

Nierfunctiestoornis:

Alhoewel accumulatie van zopiclon en/of de metabolieten niet is aangetoond bij patiënten met nierfunctiestoornis, wordt voor deze patiënten een begin dosering van 3,75 mg aanbevolen.

Leverfunctiestoornissen:

Omdat eliminatie van zopiclon bij patiënten met leverfunctiestoornissen verminderd kan zijn, wordt een lagere dosering van 3,75 mg zopiclon per nacht aanbevolen.

De standaard dosering van 7,5 mg zopiclon kan met voorzichtigheid worden gebruikt bij sommige patiënten, afhankelijk van de werkzaamheid en tolerantie.

Chronische respiratoire insufficiëntie:

Bij patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie wordt als start dosering 3,75 mg zopiclon aanbevolen. De dosering kan worden verhoogd tot 7,5 mg.

Ouderen:

Een begin dosering van 3,75 mg wordt aanbevolen; deze dosis kan vervolgens worden verhoogd tot 7,5 mg wanneer dat klinisch noodzakelijk wordt geacht, afhankelijk van de werkzaamheid en tolerantie van de patiënt (zie ook rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten:

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

Wijze van toediening

Zopiclon Viatris 7,5 mg, tabletten zijn uitsluitend bestemd voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Zopiclon is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, myasthenia gravis, ernstige leverfunctiestoornis, ernstig slaap-apnoesyndroom, ademhalingsstoornis.

Zopiclon dient niet aan kinderen en aan adolescenten jonger dan 18 jaar gegeven te worden.

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.

Risico van afhankelijkheid:

Klinische ervaring tot nu toe suggereert dat het risico op afhankelijkheid minimaal is wanneer de duur van de behandeling wordt beperkt tot 4 weken. Echter, net als met de benzodiazepines en andere benzodiazepine-achtige geneesmiddelen (zelfs bij therapeutische doseringen), bestaat er een risico van fysieke en psychologische afhankelijkheid of misbruik. Dit risico neemt toe met de dosis en duur van de behandeling, en bij het gelijktijdig gebruik met alcohol en andere psychotropica. Patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- en/of drugsmisbruik of patiënten met persoonlijkheidsstoornissen lopen

meer kans op afhankelijkheid en dit dient overwogen te worden bij het voorschrijven van zopiclon. Wanneer een patiënt onverhoopt toch afhankelijk wordt, kan abrupt stoppen met de behandeling resulteren in ontwenningsverschijnselen waaronder: extreme angst, hoofdpijn, spierpijn, spanning, verwardheid, rusteloosheid en geïrriteerdheid. In ernstige gevallen kunnen symptomen onder meer ook depersonalisatie, derealisatie, doof of tintelend gevoel in de extremiteiten, overgevoeligheid voor lawaai, licht en fysiek contact, hallucinaties of epileptische aanvallen omvatten.

Zeldzame gevallen van misbruik zijn gemeld.

Staken:

Het is niet waarschijnlijk het beëindigen van de behandeling met zopiclon in verband te brengen met ontwenningsverschijnselen wanneer de behandeling niet langer dan 4 weken heeft geduurd. Patiënten kunnen er baat bij hebben de dosering langzaam af te bouwen voordat er wordt gestopt (zie ook rubriek 4.8)

Depressie:

Benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen, zoals zopiclon, worden niet aanbevolen als de primaire behandeling van psychoses.

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.

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

Zopiclon dient met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten die symptomen van een depressie vertonen. Suicidale neigingen kunnen aanwezig zijn, daarom dient de minst mogelijke hoeveelheid zopiclon te worden meegegeven zodat de mogelijkheid van opzettelijke overdosering door de patient vermeden wordt. Een reeds bestaande depressie kan naar boven komen tijdens het gebruik van zopiclon. Aangezien insomnia een symptoom van depressie kan zijn, dient te patiënt opnieuw beoordeeld te worden wanneer de insomnia aanhoudt.

Elk onderliggende oorzaak van slapeloosheid dient zorgvuldig te worden onderzocht om te voorkomen dat ernstige effecten van depressie niet afdoende worden behandeld.

Tolerantie:

Na herhaald gebruik gedurende enkele weken kan enig effectiviteitsverlies van de hypnotische werking van benzodiazepines en benzodiazepine-achtige middelen optreden. Met zopiclon heeft zich echter geen significante tolerantie voorgedaan tijdens behandelingen tot vier weken.

Rebound-insomnia:

Een voorbijgaande aandoening waarbij de symptomen die geleid hebben tot behandeling met benzodiazepine of benzodiazepine-achtige stoffen keren terug in verergerde vorm na staken van de therapie. Dit kan gepaard gaan met andere reacties waaronder stemmingsveranderingen, angst en rusteloosheid. Aangezien het risico op ontwenningsverschijnselen/ rebound fenomeen verhoogd kan zijn na langere behandeling, of abrupt beëindigen van de behandeling is het daarom aan te raden om de dosering geleidelijk te verlagen en de patiënt hetzelfde te adviseren.

Het verloop van de behandeling dient de laagst werkzame dosering voor de minimale lengte van tijd noodzakelijk voor effectieve behandeling te zijn. Zie rubriek 4.2 voor advies over een mogelijk behandelingstraject. Het verloop van de behandeling dient niet langer te duren dan 4 weken inclusief een geleidelijke afbouwperiode (zie rubriek 4.8).

Amnesie:

Amnesie is zelden, maar anterograde amnesie kan voorkomen, vooral wanneer slaap wordt onderbroken of wanneer naar bed gaan wordt uitgesteld na het innemen van de tablet. Situaties waarin dit kan gebeuren moeten daarom worden vermeden en de patiënt dient zich te verzekeren dat ze in staat zijn om een volledige nacht te kunnen slapen (onafgebroken slaap van ongeveer 7 of 8 uur).

Psychomotorische verslechtering

Zoals andere sedatieve/hypnotische geneesmiddelen, heeft zopiclon CNS-onderdrukkende effecten. Het risico van psychomotorische verslechtering, waaronder verminderd rijvermogen, wordt vergroot wanneer: zopiclon wordt ingenomen binnen 12 uur na het uitoefenen van activiteiten die geestelijke alertheid vereisen, wanneer een hogere dosis dan aanbevolen, wordt ingenomen, of wanneer zopiclon gelijktijdig wordt ingenomen met andere CNS verminderende middelen, alcohol of met andere geneesmiddelen die de bloedspiegels van zopiclon verhogen (zie rubriek 4.5). Patiënten dienen voorzichtig te zijn met het deelnemen aan gevaarlijke activiteiten die volledige geestelijke alertheid of motorische coördinatie vereisen, zoals het bedienen van machines of het besturen van motorvoertuigen na het toedienen van zopiclon en met name de eerste 12 uur na de toediening.

Risico's van gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van zopiclon en opioïden kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Door deze risico's moet het gelijktijdig gebruik van sederende middelen zoals benzodiazepinen of verwante middelen zoals zopiclon met opioïden alleen overwogen worden bij patiënten waarvoor alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Wanneer besloten wordt om zopiclon gelijktijdig voor te schrijven met opioïden, moet de laagste effectieve dosis gebruikt worden en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn (zie ook het algemene doseringsadvies in rubriek 4.2).

De patiënten moeten nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het wordt daarom sterk aangeraden om patiënten en hun verzorgers (waar van toepassing) te informeren dat zij letten op deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Psychiatrische en paradoxale reacties:

Het is bekend dat reacties als rusteloosheid, agitatie, geïrriteerdheid, agressie, wanen, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen optreden gedurende het gebruik van benzodiazepines en benzodiazepine-achtige middelen. Indien deze verschijnselen optreden, dient de toediening van het geneesmiddel gestaakt te worden. De kans op deze verschijnselen is groter bij ouderen.

Slaapwandelen en geassocieerd gedrag:

Slaapwandelen en ander geassocieerd gedrag zoals 'slappend autorijden', eten klaarmaken en opeten, bellen waarvan men zich niets meer kan herinneren is gemeld bij patiënten die zopiclon gebruikten en die niet volledig wakker waren. Het lijkt erop dat er een verhoogd risico is op dit gedrag wanneer alcohol of andere centraal dempende middelen worden gebruikt en bij gebruik van zopiclon boven de maximaal aanbevolen dosering. Wanneer dit soort gedrag wordt gemeld dient de behandeling met zopiclon te worden beëindigd (zie rubriek 4.5).

Specifieke patiëntgroepen:

Zopiclon dient met extreme voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik.

Gebruik bij ouderen:

Hypnotica dienen te worden vermeden bij ouderen die een verhoogd risico hebben op ataxie en verwardheid en het risico lopen om te vallen en zich te blesseren. In het geval dat behandeling klinisch

noodzakelijk is, wordt aangeraden de behandeling met een lage dosis te beginnen (zie ook rubriek 4.2). Gelijktijdig gebruik van zopiclon met CYP3A4 remmers moet worden vermeden (zie ook rubriek 4.5).

Gebruik bij respiratoire insufficiëntie

Omdat slaapmiddelen de capaciteit hebben de ademhaling te onderdrukken, is voorzichtigheid geboden wanneer zopiclon wordt voorgeschreven aan patiënten met een verminderde respiratoire functie (zie rubriek 4.8). Een lagere dosering wordt geadviseerd voor patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie vanwege het risico op ademhalingsdepressie.

Gebruik bij lever insufficiëntie

Een lagere dosering wordt aanbevolen (zie rubriek 4.2). Benzodiazepines en benzodiazepine-achtige middelen zijn niet geschikt voor de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, omdat zij het optreden van encefalopathie kunnen bevorderen (zie rubriek 4.3).

Gebruik bij nier insufficiëntie:

Een lagere dosering wordt aangeraden (zie rubriek 4.2).

Duur van de behandeling:

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn (zie dosering en wijze van toediening), echter niet langer dan vier weken, inclusief de periode van uitsluipen. Deze periode mag alleen overschreden worden na herevaluatie van de conditie van de patiënt. Het kan van nut zijn de patiënt bij de start van de behandeling te informeren dat de behandeling van korte duur zal zijn en precies uit te leggen hoe de dosering stapsgewijs verlaagd wordt.

Het is eveneens van belang om de patiënt het mogelijk optreden van “rebound” verschijnselen mee te delen, teneinde iedere bezorgdheid over het optreden van dergelijke symptomen tijdens de periode van uitsluipen tot een minimum te beperken.

Er zijn aanwijzingen dat voor benzodiazepines en benzodiazepine-achtige middelen met een korte werkingsduur geldt dat onttrekkingsverschijnselen kunnen optreden binnen het doseringsinterval met name indien de dosering hoog is.

Pediatrische populatie:

Zopiclon dient niet te worden gebruikt door kinderen en jongeren tot 18 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van zopiclon bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is niet vastgesteld.

Hulpstoffen:

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Alcohol kan de sedatieve werking van zopiclon versterken. Dit kan aanhouden tot de volgende ochtend en kan het vermogen van de patiënt auto te rijden of machines te bedienen beïnvloeden. Gelijktijdig gebruik wordt daarom niet aanbevolen

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

Het gebruik van benzodiazepine-achtige geneesmiddelen in combinatie met narcotische analgetica kan hun euforische effecten versterken, hetgeen dan het risico op verslaving kan verhogen.

Opioiden: Gelijktijdig gebruik van sederende middelen zoals benzodiazepinen of verwante middelen zoals zopiclon met opioïden, verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden,

door het toegevoegde CZS-dempende effect. De dosis en de duur van het gelijktijdig gebruik moeten beperkt worden (zie rubriek 4.4).

De activiteit van zopiclon kan worden verhoogd wanneer het wordt gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die leverenzymen remmen (met name cytochroom P450).

Het effect van erytromycine op de farmacokinetiek van zopiclon is bestudeerd bij 10 gezonde vrijwilligers. De AUC van zopiclon is verhoogd met 80% bij aanwezigheid van erytromycine wat erop wijst dat erytromycine het metabolisme van geneesmiddelen gemetaboliseert door CYP3A4 kan remmen. Daarom kan het slaapverwekkende effect van zopiclon verlengd zijn.

Omdat zopiclon wordt gemetaboliseerd door de cytochroom P450 (CYP) 3A4 (zie rubriek 5.2), kunnen de plasmaspiegels van zopiclon worden verhoogd als het gebruikt wordt in combinatie met geneesmiddelen die CYP3A4 remmen, zoals erytromycine, claritromycine, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, tacrolimus en ritonavir. De combinatie van zopiclon met CYP3A4 remmers dient te worden vermeden bij ouderen (zie ook rubriek 4.4). Bij alle andere patiënten kan een verlaging van de dosis zopiclon noodzakelijk zijn wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met CYP3A4 remmers.

Geneesmiddelen die CYP3A4 activeren, zoals rifampicine, nefazodon, fenobarbital, fenytoïne en St. Janskruid bevattende producten, kunnen de plasmaspiegels van zopiclon verminderen. Indien zopiclon samen wordt toegediend met geneesmiddelen die CYP3A4 activeren kan een verhoging van de dosis zopiclon noodzakelijk zijn.

Uit een single-dose-studie bleek, dat bij gelijktijdige toediening van zopiclon en carbamazepine, er sprake is van cumulatieve sederende effecten. Maar, omdat carbamazepine een krachtige CYP3A4 inducerder is, is ervan uit te gaan, dat langdurig gebruik van carbamazepine kan resulteren in een afname van de zopiclon plasmaspiegel en het slaapverwekkend effect als gevolg daarvan afneemt.

Metoclopramide verhoogt en atropine verlaagt de zopiclonconcentratie in plasma.

Combinatie van zopiclon met spierrelaxantia kan het spierrelaxerende effect verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens bekend van zopiclon om de veiligheid tijdens zwangerschap en lactatie bij de mens vast te stellen.

Zwangerschap

Zopiclon Viatris dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij absoluut noodzakelijk.

Tot op heden heeft zopiclon in dierstudies geen schadelijke effecten veroorzaakt, behalve bij zeer hoge voor de moeder toxische doses.

Men dient elke vrouw in de vruchtbare leeftijd die zopiclon krijgt voorgeschreven, te adviseren haar arts te raadplegen over het stoppen met het gebruik van zopiclon in het geval dat ze van plan is zwanger te raken of vermoedt dat ze zwanger is.

Wanneer zopiclon is gebruikt tijdens de laatste drie maanden van de zwangerschap of tijdens de baring, verwacht men dat de neonat tekenen kan vertonen als hypothermie, hypotonie, matige ademhalingsdepressie, verminderde spiertonus en zuigreflex ("floppy infant syndrome"). Baby's van moeders die chronisch benzodiazepines of benzodiazepine-achtige stoffen hebben gebruikt tijdens de latere fasen, kunnen fysieke afhankelijkheid hebben ontwikkeld en kunnen ontwenningverschijnselen ontwikkelen in de postnatale periode.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Dubbelblinde lange-termijn studies (7,5 mg zopiclon gedurende 84 dagen) met gezonde vrijwilligers lieten geen veranderingen zien in ejaculaatvolume, spermaconcentratie, spermamotiliteit of morfologie. In verschillende studies is onvruchtbaarheid waargenomen bij mannelijke dieren (zie rubriek 5.3).

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

Sedatie, amnesia, verminderde concentratie en verminderde spierfunctie kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken nadelig beïnvloeden. Derhalve dienen patiënten niet auto te rijden of machines te gebruiken na inname van een dosis.

Patiënten dient geadviseerd te worden niet auto te rijden of machines te bedienen op de dag na de behandeling, totdat is vastgesteld, dat hun reactievermogen niet verminderd is.

Het is gemeld dat het risico dat zopiclon negatief het rijvermogen beïnvloedt is toegenomen bij gelijktijdige inname met alcohol. Daarom wordt het aanbevolen om niet te rijden wanneer zopiclon en alcohol gelijktijdig worden ingenomen. Dit kan ook de volgende ochtend de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen nadelig beïnvloeden.

4.8. Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met de volgende frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden vastgesteld).

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: allergische reacties, waaronder huidreacties.

Zeer zelden: anafylactische reacties en/of angio-oedeem.

Psychische stoornissen

Soms: nachtmerries, agitatie.

Zelden: verwardheid, afvlakking van het gevoel, geïrriteerdheid, agressie, hallucinaties, psychoses en libido aandoeningen.

Niet bekend: afhankelijkheid, rusteloosheid, wanen, woede uitbarstingen, depressieve stemming, slaapwandelen en andere gedragsstoornissen (mogelijk geassocieerd met amnesie).

Zie tevens hieronder bij ‘Depressie’, ‘Psychiatrische en paradoxale reacties’, “ontwenningverschijnselen” ‘Slaapwandelen en geassocieerd gedrag’ en ‘Afhankelijkheid’.

Zenuwstelselaandoeningen

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

Soms: hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid.

Zelden: anterograde amnesie.

Zie tevens hieronder bij ‘Amnesie’.

Zeer zelden: toevallen

Niet bekend: ataxie (voornamelijk aan het begin van de behandeling en gewoonlijk verdwenen na herhaalde toepassing), paresthesie, cognitieve aandoeningen zoals geheugenstoornissen, verstoring van aandacht, spraakstoornis.

Oogaandoeningen

Niet bekend: diplopia (voornamelijk aan het begin van de behandeling en gewoonlijk verdwenen na herhaalde toepassing).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: dyspneu (zie rubriek 4.4)

Niet bekend: respiratoire onderdrukking (zie rubriek 4.4)

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: droge mond.

Soms: misselijkheid, braken.

Zelden: diarree.

Niet bekend: dyspepsie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: Urticaria of huiduitslag, pruritus, zweten.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Niet bekend: spierzwakte.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: vermoeidheid.

Niet bekend: licht gevoel in het hoofd, coördinatiestoornissen, instabiliteit.

Onderzoeken

Zeer zelden: mild tot matig verhoogde transaminasen en/of alkalisch fosfatase.

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Zelden: vallen (voornamelijk bij oudere patiënten is er een risico op vallen en daaropvolgende breuken) (zie rubriek 4.4).

Onttrekkingsyndroom werd gemeld na stopzetting van zopiclon (zie rubriek 4.4).

Onttrekkingsverschijnselen variëren en kunnen rebound slapeloosheid, spierpijn, angst, tremor, zweten, agitatie, verwardheid, hoofdpijn, hartkloppingen, tachycardie, delirium, nachtmerries, hallucinaties, spanning, rusteloosheid, paniekaanvallen, spierpijn / krampen, maagdarmstoornissen en prikkelbaarheid omvatten. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, doof gevoel en tinteling van de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties. In zeer zeldzame gevallen kunnen epileptische aanvallen optreden.

Amnesie:

Anterograde amnesie kan optreden bij gebruik van therapeutische doseringen. Het risico is groter naarmate de dosering hoger is. Amnestische effecten kunnen gepaard gaan met onaangepast gedrag (zie rubriek 4.4).

Depressie:

Een al bestaande depressie kan manifest worden tijdens gebruik van benzodiazepines of benzodiazepine-achtige middelen.

Psychiatrische en paradoxale reacties:

Het is bekend dat reacties als rusteloosheid, agitatie, geïrriteerdheid, agressiviteit, wanen, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere nadelige gedragseffecten kunnen optreden bij gebruik van benzodiazepines of benzodiazepine-achtige middelen. Deze effecten zouden vaker kunnen voorkomen bij ouderen.

Slaapwandelen en geassocieerd gedrag:

Er is een verhoogd risico op slaapwandelen en geassocieerd gedrag met geheugenverlies bij patiënten die zopiclon gebruikten en die niet helemaal wakker waren (zie rubriek 4.4). Het blijkt dat het risico op dit soort gedrag verhoogd is bij gelijktijdig gebruik van alcohol, andere centraal dempende middelen en het gebruik van zopiclon in hogere dosering dan die worden aangeraden (zie rubriek 4.4).

Afhankelijkheid:

Gebruik (zelfs in therapeutische doseringen) kan leiden tot het ontwikkelen van fysieke afhankelijkheid: staken van de behandeling kan onthoudings- of 'rebound' verschijnselen tot gevolg hebben (zie rubriek 4.4). Psychische afhankelijkheid kan optreden. Abusus is gerapporteerd.

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Fatale dosering is niet bekend.

Symptomen:

Symptomen van depressie van het centrale zenuwstelsel, die kunnen variëren van slaperigheid tot coma zijn de voornaamste reacties op overdosering van zopiclon afhankelijk van de hoeveelheid die is ingenomen. In lichte gevallen omvatten de symptomen slaperigheid, verwardheid en lethargie, in meer gevallen kunnen symptomen zijn ataxie, hypotonie, hypotensie methemoglobinemie, respiratoire depressie en coma. De effecten van overdosering kunnen worden versterkt indien gecombineerd met alcohol of elke andere centraal dempend middel en kunnen in ernstige gevallen levensbedreigend zijn. Andere risicofactoren, zoals de aanwezigheid van gelijktijdige ziekte en de verzwakte toestand van de patiënt, kunnen bijdragen aan de ernst van de symptomen en kunnen zeer zelden fataal zijn.

Behandeling

Behandeling van overdosering dient symptomatisch en ondersteunend te zijn waarbij vooral aandacht wordt besteed aan ademhalings- en hartfuncties. Overweeg toepassing van actieve kool als een volwassene meer dan 150 mg of een kind meer dan 1,5 mg / kg heeft ingeslikt binnen een uur. Als alternatief kan een maagspoeling bij volwassenen binnen een uur na een potentieel levensbedreigende overdosering nuttig zijn. Wanneer depressie van het centrale zenuwstelsel ernstig is kan het gebruik van flumazenil worden overwogen. Het heeft een korte halfwaardetijd (ongeveer een uur). **HET DIENT NIET TE WORDEN GEBRUIKT IN GEVAL VAN EEN GEMENGDE OVERDOSERING OF ALS "DIAGNOTISCHE TEST"**. Hemodialyse heeft geen therapeutisch effect in gevallen van zopiclonoverdosering.

Voor de huidige praktijk, neem contact op met het lokale vergiftigingscentrum (of gelijkwaardig informatiebronnen) over de behandeling van een overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypnotica-sedativa; benzodiazepine gerelateerde geneesmiddelen, ATC code: N05C F01

Zopiclon is een hypnoticum dat behoort tot de cyclopyrrolonklasse van psychotherapeutische stoffen. Hoewel structureel niet verwant met de benzodiazepines, bindt zopiclon met hoge affiniteit en specificiteit aan het macromoleculaire receptorcomplex van het GABA_A-benzodiazepinechloridekanaal. Zopiclon bindt aan een andere plek dan de benzodiazepines en wekt andere conformationele veranderingen op in het receptorcomplex, waardoor de werkzaamheid van het chloride-ionkanaal wordt gewijzigd.

Farmacologische eigenschappen zijn: anxiolyse, sedatie, hypnose, anticonvulsie en spierrelaxatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Zopiclon wordt snel geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties worden bereikt na 1½ tot 2 uur en bedragen gemiddeld 30 en 60 ng/ml na toediening van 3,75 mg respectievelijk 7,5 mg. De absorptie is gelijk bij mannen en vrouwen en wordt niet beïnvloedt door gelijktijdige voedselinname of herhaalde doses.

Distributie:

Zopiclon wordt snel vanuit het vasculaire compartiment gedistribueerd. De plasmaproteïne binding bedraagt tenminste 45% en is niet verzadigbaar.

De verlaging in plasmaspiegel hangt niet af van de dosis tussen 3,75 mg en 15 mg.

De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 5 uur bij de aanbevolen doseringen.

Er treedt geen accumulatie op na herhaalde toediening en individuele verschillen lijken gering.

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

Biotransformatie:

De belangrijkste metabolieten zijn het N-oxide derivaat (farmacologisch actief bij dieren) en het N-desmethyl metaboliet (farmacologisch inactief bij dieren). De schijnbare halfwaardetijden zijn ongeveer 4,5 uur respectievelijk 7,4 uur. Er is geen significante accumulatie van de stof waargenomen na herhaalde dosering (15 mg) gedurende 14 dagen. Bij dieren is geen enzym inductie waargenomen, zelfs niet hoge dosering.

Eliminatie:

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

Speciale patiëntgroepen:

In verscheidene studies met oudere patiënten werd geen accumulatie van zopiclon waargenomen in het plasma na herhaalde doses, ondanks een lichte verslechtering van de leverfunctie en verlenging van de halfwaardetijd tot ongeveer 7 uur.

Bij nierinsufficiëntie is geen accumulatie van zopiclon of zijn metabolieten waargenomen na voortgezet gebruik. Zopiclon passeert het dialysemembraan.

Bij patiënten met levercirrose veroorzaakt het langzame demethyleringsproces een vertraging van de plasmaklaring van zopiclon met ongeveer 40%. Om deze reden dient de dosering voor deze patiënten aangepast te worden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hepatotoxische effecten zijn waargenomen in herhaalde dosis toxiciteitsstudies uitgevoerd bij ratten en honden. In enkele studies met honden werd anemie waargenomen.

Zopiclon is niet mutageen in zowel in-vitro als in in-vivo testen.

Een verhoogde incidentie van mammacarcinomen in vrouwtjesratten bij hoge veelvoud van de maximale plasmaconcentratie van therapeutische doseringen bij de mens zijn toegeschreven aan verhoogde serumspiegels van 17-beta-estradiol.

Een verhoogde incidentie van thyroïdtumoren in ratten is toegeschreven aan verhoogde TSH serumspiegels. Bij de mens heeft zopiclon geen effecten op thyroïdhormonen.

In twee studies met ratten werd de fertiliteit verminderd.

Zopiclon had geen nadelige effecten op de fertiliteit van konijnen.

Foetale retardatie en foetotoxische effecten bij ratten en konijnen zijn gezien bij doses ver boven de maximale humane dosering. Er is geen bewijs voor teratogeniciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose, calciumwaterstoffosfaat, maïszetmeel, povidon, magnesiumstearaat, hypromellose, titaandioxide (E171) en Macrogol 400.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Tevens in bulkverpakkingen van 100 en 500 tabletten in polypropyleenflacon.

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

Viatriis Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

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

RVG 24660

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 december 1999
Datum van laatste verlenging: 8 december 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 28 juni 2023.