

Indicatie

Kortdurende behandeling van slapeloosheid bij volwassenen, waaronder moeilijkheden bij het in slaap vallen, nachtelijk ontwaken en vroeg ontwaken, voorbijgaande, situationele of chronische slapeloosheid en slapeloosheid als gevolg van psychiatrische stoornissen, in situaties waarin de slapeloosheid slopend is of indien de patiënt als gevolg van de aandoening extreem lijdt.(1,2)

Standpunt Ephor en samenvatting

Zopiclon wordt door Ephor als middel van voorkeur geadviseerd voor de kortdurende behandeling van ernstige slaapstoornissen vergelijkbaar met temazepam en zolpidem wegens aangetoonde effectiviteit bij ouderen, een relatief korte absorptie- en eliminatiehalfwaardetijd en geen accumulatie bij kortdurend gebruik.(3)

Behandeling van slapeloosheid is bij voorkeur niet-medicamenteus. Ook bij ouderen is gedragsmatige behandeling effectief, al lijkt het effect bij ouderen met co-morbiditeit kleiner te zijn.(4)

Dosering: bij ouderen starten met 3,75 mg/dag, innemen een half uur voor het slapen gaan. Afhankelijk van de effectiviteit en verdraagbaarheid kan de dosering vervolgens worden verhoogd tot maximaal 7,5 mg/dag als dit klinisch noodzakelijk is. Zo kort mogelijk behandelen, meestal enkele dagen tot 2 weken.(1)

Gebruiksgemak: 1x daagse dosering. Er zijn tabletten van 3,75 en 7,5 mg geregistreerd. De tablet van 7,5 mg bevat een breukgleuf. Fijnmalen mag.

Stoppen van de medicatie: de duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn in verband met ontwikkeling van lichamelijke en/of geestelijke afhankelijkheid.(1) De totale behandelingsduur bij slaapstoornissen dient niet langer te zijn dan 4 weken, inclusief de periode van geleidelijk verminderen. Stoppen dient geleidelijk te gebeuren in verband met onthoudingsverschijnselen. Er is een stop algoritme beschikbaar.(5)

Ervaring: er zijn een klein aantal (100-200) ouderen in RCTs bestudeerd.(6-11)

Effectiviteit:

Er is een placebo gecontroleerde klinische studie naar kortdurend gebruik van 5 of 7,5 mg zopiclon bij ouderen (gemiddelde leeftijd $76 \pm 1,3$ jaar) met slaapstoornissen (n=12). Deze toont effectiviteit van kortdurende behandeling (7 dagen) van slaapstoornissen bij ouderen.(6) Bij andere placebo gecontroleerde RCTs bij ouderen kon geen gemiddelde leeftijd worden gevonden of betrof het patiënten met gemiddelde leeftijd van 61 jaar.(7-10)

In een dubbelblinde RCT werden 102 patiënten (gemiddelde leeftijd 79 jaar) behandeld met 5 mg zopiclon of 1 mg flunitrazepam. Er was geen verschil in effectiviteit op slaapkwaliteit en kwantiteit.(11)

Bijwerkingen: De meest voorkomende bijwerkingen bij ouderen zijn: sufheid overdag, vallen, verwardheid, slaperigheid en hallucinaties.(bron: Vigilyze database)

Psychische en ‘paradoxale’ reacties komen vaker voor bij ouderen.(1)

In een case-control studie bij ruim 20.000 mensen ouder dan 65 jaar (gemiddelde leeftijd 77 ± 7 voor cases en 74 ± 7 voor controles) toonde dat gebruikers van zopiclon significant vaker een heupfractuur hadden gekregen dan de niet-gebruikers (adjusted OR=3.56, 95% CI=2.33–4.84).(12)

Uit een andere cohort studie bij ouderen (n=74.787, gemiddelde leeftijd 80 jaar, 68% vrouw), bleek het risico op het oplopen van botbreuken bij zopiclon verhoogd (adjusted RR= 1,36; 95% CI 1,28-1,45).(13)

Het gebruik van zopiclon was in een veel kleinere case-control studie (n=245 cases en 817 controles, gemiddelde leeftijd 81 ± 7 jaar) niet geassocieerd met een verhoogd risico op een heupfractuur (OR 0,7; 95% CI 0,4-1,4).(14)

Er is een nadelig effect op de rijvaardigheid.(15,16)

Langdurig gebruik van zopiclon bij ouderen is geassocieerd met een verhoogde kans op dementie (adj HR 2,33; 95% CI 1,90-2,88).(17)

Interactiepotentieel: zopiclon heeft een groot interactiepotentieel met 10-20 geneesmiddelen(groepen).(1,2)

Farmacokinetiek: de eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen (>65 jaar) bedraagt 7-8 uur en 3,5-6,5 uur bij jonge volwassenen. De interindividuele variabiliteit bij ouderen is verhoogd. Bij kortdurend gebruik wordt geen accumulatie verwacht.

Uitgebreide tekst

Dosis

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Bij ouderen starten met 3,75 mg/dag, innemen een half uur voor het slapen gaan. Afhankelijk van de effectiviteit en verdraagbaarheid kan de dosering vervolgens worden verhoogd tot maximaal 7,5 mg/dag als dit klinisch noodzakelijk is. Zo kort mogelijk behandelen, meestal enkele dagen tot 2 weken.(1)

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Bij een creatineklaring <10ml/min beginnen met een dosering van 3,75 mg. Verschillende studies laten zien dat de eliminatiehalfwaardetijd bij vooral ernstige nierfunctiestoornissen is veranderd, maar niet resulteert in accumulatie van zopiclon.(18,19) Bij een creatinineklaring >10 ml/min is aanpassing van de dosis of het doseerinterval van zopiclon volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP niet noodzakelijk.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Bij patiënten met levercirrose werd een significante verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd gezien. In verband met het risico op accumulatie wordt geadviseerd om bij leverfunctiestoornissen met een lage dosering zopiclon (3,75 mg) te starten.(18)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening:

1x daags, ten minste 1/2 uur voor het slapen gaan. Er zijn tabletten van 3,75 en 7,5 mg geregistreerd. De tablet van 7,5 mg bevat een breukgleuf. Fijnmalen mag.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. De patiënt moet regelmatig opnieuw worden onderzocht om de noodzaak tot verder handelen vast te stellen, vooral als de patiënt vrij van symptomen is. De totale behandelingsduur dient bij slaapstoornissen niet langer te zijn 4 weken, inclusief de periode van geleidelijk verminderen. Er is een stop algoritme beschikbaar.(5)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Voor ernstige slapeloosheid is een klein aantal oude patiënten (n=130) bestudeerd in 5 verschillende RCTs.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-database 2017)?

65-74 jaar: 2011 mannen en 3643 vrouwen

≥75 jaar: 1686 mannen en 4316 vrouwen

Zopiclon is sinds 1995 in de handel.(1)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

Placebo en actiefgecontroleerde studies

In een RCT werden 48 patiënten (gemiddelde leeftijd $76 \pm 1,3$ jaar; 75% vrouw) gedurende 3 weken behandeld met zopiclon (5 of 7,5 mg), triazolam (0,125 of 0,25 mg) of placebo. De studieopzet bestond uit een initiële 3-daagse placebo washout periode, waarna de behandeling werd aangevangen. Na de eerste week was er de mogelijkheid om de dosis te verhogen, die daarna constant werd gehouden. Aan het eind van de 3^{de} behandelweek werd een 4-daagse washout periode aangehouden om mogelijke terugtrekkingsverschijnselen te bestuderen. Beide middelen waren effectiever dan placebo. Na het stoppen met de medicatie werden terugtrekkingsverschijnselen waargenomen in beide medicatie armen, maar niet bij de placebogroep. Verschijnselen waren langere inslaaptijd, minder vast slapen en slechtere kwaliteit van slaap.(6)

In een RCT werden 46 patiënten (gemiddelde leeftijd 61 jaar; 48% vrouw) met chronische primaire slapeloosheid gedurende 6 weken behandeld met 7,5 mg zopiclon (n=18), cognitieve gedragstherapie (CGT, n=18) of placebo (n=12). Voor de twee actieve

armen was er een follow-up na 6 maanden. Zowel het korte termijn als het lange termijn effect was beter bij de CGT dan bij zopiclon; slaapefficiëntie CGT van 81,4 naar 90,1% en voor zopiclon van 82,3% naar 81,9%. Opvallend was dat er een afname was in de diepe slaaptijd met zopiclon en een verbetering in diepe slaaptijd met CGT.(7)

In dezelfde studie werd gekeken of slaap gerelateerde parameters zoals, functioneren overdag, alertheid en angst ook beïnvloed werden door veranderingen in slaap. Naast de behandelgroep die bestond uit 46 ouderen (gemiddelde leeftijd 61 ± 5 jaar; 48% vrouw) met chronische slapeloosheid (gemiddeld 14,5 jaar), werd een controlegroep (n=20) ingesteld die gelijk was qua leeftijd (gem. 63 ± 7 ; 35% vrouw). Bij aanvang was de alertheid in de slapeloosheidsgroep minder dan die in de controlegroep (resp. gem. 2,9; SD 0,7 en 4,1; SD 0,9; $p < 0,001$). Zopiclon verbeterde de subjectieve alertheid overdag en was hierin superieur tov CGT. CGT had een beter effect op het verminderen van angstgevoelens. Beide behandelingen hadden slechts een klein effect op het functioneren overdag.(8)

In een RCT werden 74 geriatrische patiënten (leeftijd onbekend) met chronische slaapproblemen gedurende 7 dagen behandeld met 7,5 mg zopiclon of 5 mg nitrazepam, voorafgegaan door een 7-daagse klarings- en een 7-daagse placeboperiode. Beide medicijnen verbeterden de slaap in vergelijking met de voorafgaande placebo periode. Zopiclon had geen effect op de neurologische functie en de ontwaak conditie was beter voor zopiclon.(9)

In een dubbel-blinde RCT werden aan 10 oudere patiënten (leeftijd onbekend) met slapeloosheid gedurende 15 dagen 0,25 mg triazolam of 7,5 mg zopiclon gegeven, voorafgegaan en gevolgd door een 5-daagse placebo-periode. De slaap werd gemeten gedurende 3 dagen voorafgaand aan de behandeling, de eerste en laatste 3 dagen van de behandeling en 3 dagen na het beëindigen van de medicatie. Voor beide medicaties werd een duidelijke verbetering van het slaappatroon waargenomen. Voor zopiclon nam de diepe slaap toe en voor triazolam nam deze af. De eerste 3 nachten na het stopzetten van zopiclon was de diepe slaap nog steeds verlengd.(10)

Actief gecontroleerde studies zonder placebo

In een dubbelblinde RCT werden 102 patiënten (gemiddelde leeftijd 79 jaar) behandeld met 5 mg zopiclon of 1 mg flunitrazepam. Er was geen verschil in effectiviteit op slaapkwaliteit en kwantiteit.(11)

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet te bepalen.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Nee.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Onbekend.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

In een case-control studie in Taiwan bij ruim 20.000 mensen ouder dan 65 jaar (gemiddelde leeftijd 77 ± 7 voor cases en 74 ± 7 voor controles) toonde dat gebruikers van zopiclon significant vaker een heupfractuur hadden gekregen dan de niet-gebruikers (adjusted OR=3.56, 95% CI=2.33–4.84). Patiënten die meer dan 7 dagen geen zopiclon meer hadden gebruikt voor de heupfractuur hadden geen verhoogd risico (OR=1.05, 95% CI=0.94-1.18).(12)

In een cohort studie met case-cross-over design in Nieuw Zeeland bij ouderen (n=74.787, gemiddelde leeftijd 80 jaar, 68% vrouw), bleek het risico op het oplopen van botbreuken bij gebruik van zopiclon verhoogd (adjusted RR= 1,36; 95% CI 1,28-1,45).(13)

In een case-control studie werden 245 patiënten (gemiddelde leeftijd 81 ± 7 jaar) met een gebroken heup, die niet werd veroorzaakt door een auto ongeluk of kanker, vergeleken met 817 controle individuen (gemiddelde leeftijd 79 ± 8 jaar). Het gebruik van zopiclon was niet geassocieerd met een verhoogd risico op een heupfractuur (OR 0,7; 95% CI 0,4-1,4). Verminderd gehoor of zicht was geassocieerd met een hoger valrisico.(14)

In een dubbelblinde dubbel crossover studie werd het rest effect van 7,5 mg zopiclon op de rijvaardigheid de dag na inname vergeleken met dat van 20 mg temazepam en placebo in 18 gezonde ouderen (gemiddelde leeftijd 55-75 jaar; 64% vrouw). In tegenstelling tot temazepam en placebo had zopiclon een significant verslechterend effect op de rijvaardigheid tot 11 uur na de dosisinname. Het effect was vergelijkbaar met jongere volwassenen.(15)

In een Noors onderzoek (2012-2013) zijn bloedwaarden van medicijnen gemeten bij 110 oudere personen (>65 jaar) met dronken of gedrogeerd rijgedrag en vergeleken met dat van 20-40 jarigen. Zopiclon werd, na alcohol (gedetecteerd in 81% van de gevallen), het meest gedetecteerde enkele medicijn (9,8%) bij ouderen boven de 65 jaar.(16)

Een retrospectieve cohort studie vergeleek 5.693 patiënten (>50 jaar) met een eerste diagnose van slapeloosheid met 28.465 controle personen. Van de patiënten met slaapproblemen werd 49% behandeld met Z-drugs, waaronder zopiclon. Gedurende 3 jaar ontwikkelden 220 van de 5693 personen dementie (3,86%). Na correctie voor comorbiditeit zoals hoge bloeddruk, diabetes, hyperlipidemia en hartaanval hadden personen met slaapplicatie een hoger risico op het ontwikkelen van dementie (adj HR 2,34; 95% CI 1,92-2,85). Dit risico was gelijk voor mannen en vrouwen. Personen van 50-65 jaar met langdurige slaapproblemen hadden een hoger risico dan personen >65 jaar (HR 5,22; 95% CI 2,62-10,41 resp. HR 2,33; 95% CI 1,90-2,88).(17)

Uit een cohort-database studie bleek dat het gebruik van zopiclon was geassocieerd met het voorkomen van acute pancreatitis (OR 2,36; 95% CI 1,70-3,28).(20)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Psychische en 'paradoxale' reacties en botbreuken door vallen komen vaker voor bij ouderen.(1,12,13)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee

Anticholinerge effecten

Een droge mond komt vaak voor, soms (0,1-1%) misselijkheid. Verwardheid en hallucinaties komen zelden voor.

Delier

Het is bekend dat reacties zoals rusteloosheid, agitatie, geïrriteerdheid, woede-uitbarstingen, hallucinaties kunnen voorkomen bij het gebruik van benzodiazepinen en benzodiazepineachtige stoffen.

Duizeligheid

Soms (0,1-1%).

Valneiging en/of motorische functie

Het valrisico en de fractuurincidentie m.n. van de heup, zijn verhoogd (OR 3,56; 95% CI 2,33-4,84 en adjusted RR= 1,36; 95% CI 1,28-1,45).(12,13)

Sedatieve effecten

In het begin van de behandeling treedt vaak (1-10%) sufheid overdag op.

Orthostatische effecten.

Nee.

Invloed op voedselinname

Zeer vaak (<10%) bittere smaak of metaalachtige nasmaak. Vaak (1-10%) maagdarmlachten.

Hemostase

Nee.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Een cohort studie toont geen associatie van Z-drugs, waaronder zopiclon, met cardiovasculaire mortaliteit (adj HR 1.16; 95% CI 0.94-1.42).(21)

Cognitie

Bij hoge doseringen neemt het risico op anterograde amnesie toe. Geheugenverlies is gemeld. Er zijn aanwijzingen dat langdurig gebruik van benzodiazepinen en Z-drugs, waaronder zopiclon, bij ouderen is geassocieerd met een verhoogde kans op dementie (adj HR 2,33; 95% CI 1,90-2,88).(17)

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Zopiclon wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 tot merendeels inactieve metabolieten.

CYP3A4-remmers, zoals erythromycine, claritromycine, azol-antimycotica zoals ketoconazol, itraconazol, en ritonavir kunnen het hypnotisch effect versterken. Metoclopramide verhoogt en atropine verlaagt de zopiclonconcentratie. CYP3A4-inducerende middelen zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine en middelen die sint-janskruid bevatten kunnen de hypnotische werking verminderen.

Combinatie met spierrelaxantia kan het spierverslappend effect vergroten.

Combinatie van zopiclon met opioïden kan resulteren in sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden.

Gelijktijdig gebruik met alcohol wordt afgeraden doordat het de sedatieve werking kan versterken.

Combinatie met middelen die het CZS onderdrukken

Het onderdrukkend effect op het CZS kan versterkt worden in geval van gelijktijdig gebruik met antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica, anestetica en sedatieve antihistaminica. Daarom kan het gelijktijdig gebruik van zopiclon met deze geneesmiddelen slaperigheid en verslechtering van de psychomotoriek de volgende dag versterken.

Het interactiepotentieel is groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Zopiclon is gecontra-indiceerd bij myasthenia gravis, ernstige respiratoire insufficiëntie, slaap-apneusyndroom en ernstige leverinsufficiëntie.(2)

Uit een cohort-database studie bleek dat het gebruik van zopiclon was geassocieerd met het voorkomen van acute pancreatitis (OR 2,36; 95% CI 1,70-3,28). Wanneer het zopiclon gebruik gepaard ging met een aan alcohol gerelateerde ziekte en galstenen was de kans op pancreatitis nog groter (OR 14,4; 95% CI 7,5-27,9). Het onderzoek ging uit van database gegevens van 5169 individuen (leeftijd 20-84 jaar; 28% >65 jaar; 64% man) met acute pancreatitis en 20676 individuen van gelijke leeftijd en geslacht zonder acute pancreatitis.(20)

Farmacokinetiek

Zopiclon is een cyclopyrrolonverbinding.

Zopiclon wordt in de lever omgezet in inactieve metabolieten. Ongeveer 80% wordt met de urine uitgescheiden, voornamelijk in de vorm van ongeconjugeerde metabolieten.

Ongeveer 16% wordt met de faeces uitgescheiden.

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

De eliminatiehalfwaardetijd van zopiclon bedraagt ongeveer 5 uur en kan bij ouderen oplopen tot 7 uur en bij levercirrose oplopen tot ongeveer 10 uur.

De eliminatiehalfwaardetijd is bij ouderen (> 65 jaar) is verlengd tot 8 uur; bij jonge vrijwilligers varieert deze tussen de 3,5 en 6,5 uur. De interindividuele variabiliteit is groter in de oude patiëntenpopulatie.(18)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Chronische toediening bij de oude patiënt resulteerde niet in accumulatie van zopiclon.(18)

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Bij kortdurend gebruik is er geen accumulatie.(18)

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Onbekend.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

De gebruikelijke startdosering voor ouderen is 3,75 mg vlak voor het slapen gaan. Uw arts kan besluiten om uw dosis te verhogen naar één tablet van 7,5 mg als dat nodig is.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [zopiclon](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [zopiclon](#).
3. Ephorrapport [Hypnotica](#).
4. <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-slaapproblemen-en-slaapmiddelen>
5. <https://deprescribing.org/wp-content/uploads/2018/08/BZRA-deprescribing-algorithms-2018-English.pdf>
6. Elie R, Frenay M, Le Morvan P en Bourgooin J. Efficacy and safety of zopiclone and triazolam in the treatment of geriatric insomniacs. Int J Psychopharmacol, 1990; 5 suppl2: 39-46. (abstract)
7. Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, Bjorvatn B, Havik O, Kvale G, Nielsen GH and Nordhus IH. Cognitive behavioural therapy vs zopiclone for treatment of chronic primary insomnia in older adults. JAMA, 2006; 295(4): 2851-2858.
8. Omvik S, Sivertsen B, Pallesen S, Bjorvatn B, Havik O and Nordhus I Hilde. Daytime functioning in older patients suffering from chronic insomnia: Treatment outcome in a randomized controlled trial comparing CBT with Zopiclone. Behaviour Res And Ther, 2008; 46: 623-641.
9. Klimm HD, Dreyfus JF and Delmotte M. Zopiclone versus nitrazepam: a double-blind comparative study of efficacy and tolerance in elderly patients with chronic insomnia. Sleep, 1987; 10 suppl 1: 73-78. (abstract)

10. Mouret J, Ruel D, Maillard F and Bianchi M. Zopiclone versus triazolam in insomniac geriatric patients: a specific increase in delta sleep with zopiclone. *Int Clin Psychopharmacol*, 1990; 5 suppl. 2: 47-55.(abstract)
11. Dehlin O, Rubin B and Rundgren A. Double-blind comparison of zopiclone and flunitrazepam in elderly insomniacs with special focus on residual effects. *Curr Med Res Opin*, 1995; 13(6): 317-324. (abstract)
12. Lai SW, Lin CL, Chen WC and Liao KF. Correlation Between Use of Zopiclone and Risk of Hip Fracture in Elderly Adults: A Case–Control Study in Taiwan. *J Am Ger Soc*, 2015; 63: 2534-2537.
13. Nishtala PS and Chyou TY. Zopiclone Use and Risk of Fractures in Older People: Population-Based Study. *JAMDA*, 2017; 18: 368.e1-368.e8.
14. Pierfitte C, Macouillard G, Thicoïpe M et al. Benzodiazepines and hip fractures in elderly people: case-control study. *BMJ*, 2001; 322: 704-708.
15. Leufkens TRM and Vermeeren A. Highway Driving in the Elderly the Morning After Bedtime Use of Hypnotics. A Comparison Between Temazepam 20 mg, Zopiclone 7.5 mg, and Placebo. *J Clin Psychopharmacol*, 2009; 29: 432-438.
16. Hoiseth G, Austal LE, Wiik E, Bogstrand ST and Morland J. Prevalence and concentrations of drugs in older suspected drugged drivers. *Traffic Injury Prevention*, 2017; 18(3): 231-236.
17. Chen PL, lee WJ, Sun WZ, Oyang YJ and Fuh JL. Risk of Dementia in Patients with Insomnia and Longterm Use of Hypnotics: A Population-based Retrospective Cohort Study. *PLOS ONE*, 2012; 7(11): e49113.
18. Gaillot J, Le Roux Y, Houghton GW and Dreyfus JF. Critical Factors for Pharmacokinetics of Zopiclone in the Elderly and in Patients with Liver and Renal Insufficiency. *Sleep*, 1987; 10(suppl 1): 7-21.
19. Viron B, De Meyer M, le Liboux A, Frydman A, Maillard F, Mignon F and Gaillot J. Steady state pharmacokinetics of zopiclone during multiple oral dosing (7.5 mg nocte) in patients with severe chronic renal failure. *Int Clin Psychopharmacol*, 1990; 5(suppl 2): 95-104.
20. Lai SW, Lai HC, Lin CL and Liao KF. Zopiclone use associated with increased risk of acute pancreatitis: a case control study in Taiwan. *Int J Clin Pract*, 2015; 69(11): 1275-1280.
21. Mesrine S, Gusto G, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC and Fournier A. Use of benzodiazepines and cardiovascular mortality in a cohort of women aged over 50 years. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018; 74: 1475-1484.