

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Edluar 5 mg, tablet voor sublinguaal gebruik

Edluar 10 mg, tablet voor sublinguaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Edluar 5 mg:

Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 5 mg zolpidemtartraat.

Edluar 10 mg:

Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 10 mg zolpidemtartraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor sublinguaal gebruik.

Edluar 5 mg:

Witte, ronde, vlakke tablet met schuine randen, een diameter van ongeveer 7,5 mm en met de inscriptie V aan één kant.

Edluar 10 mg:

Witte, ronde, vlakke tablet met schuine randen, een diameter van ongeveer 7,5 mm en met de inscriptie X aan één kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kortdurende behandeling van slapeloosheid bij volwassenen.

Hypnotica/sedativa zijn alleen geïndiceerd indien de stoornis ernstig is, invaliderend is, of indien de patiënt als gevolg van deze stoornis extreem lijdt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandelingsduur

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn, maar mag, inclusief periode van afbouwen niet langer dan 4 weken duren. , en

Verlenging tot na de maximale behandelingsduur mag niet plaatsvinden zonder herbeoordeling van de toestand van de patiënt, aangezien het risico op misbruik en afhankelijkheid toeneemt met de duur van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Dosering

Volwassenen

De behandeling moet in één keer worden ingenomen en mag diezelfde nacht niet opnieuw worden toegediend.

De aanbevolen dagelijkse dosis voor volwassenen bedraagt 10 mg en moet onmiddellijk voor het slapengaan worden ingenomen. De laagste werkzame dagelijkse dosis zolpidem moet worden gebruikt en deze mag niet meer dan 10 mg bedragen.

De totale dosis zolpidem mag voor geen enkele patiënt meer dan 10 mg zijn.

Ouderen (ouder dan 65 jaar) of verzwakte patiënten

Oudere of verzwakte patiënten kunnen extra gevoelig zijn voor de werking van zolpidem en daarom wordt een dosis van 5 mg aanbevolen. Deze aanbevolen dosering mag niet worden overschreden.

Leverinsufficiëntie

Patiënten met leverinsufficiëntie klaren dit middel niet zo snel als patiënten met een normale leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Daarom moet worden gestart met een dosis van 5 mg bij deze patiënten waarbij bijzondere voorzichtigheid wordt betracht bij oudere patiënten. Bij volwassenen (jonger dan 65 jaar) kan de dosering worden verhoogd tot 10 mg als de klinische respons ontoereikend is en het geneesmiddel goed verdragen wordt. Ernstige leverinsufficiëntie is een contra-indicatie.

(Zie rubriek 4.3)

Nierfunctiestoornis

Er is doorgaans geen doseringsaanpassing nodig voor patiënten met een nierfunctiestoornis.

Chronische respiratoire insufficiëntie

Bij patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie wordt een lagere dosering aanbevolen (zie rubriek 4.4. onder “Specifieke patiëntgroepen”).

Pediatrische patiënten

Zolpidem wordt niet aanbevolen voor gebruik door kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar omdat gegevens ontbreken om gebruik door deze groep te onderbouwen. Het beschikbare bewijs uit placebo-gecontroleerd onderzoek is opgenomen in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Voor sublinguaal gebruik.

Zolpidem werkt snel en moet daarom vlak voor het naar bed gaan, of in bed, worden ingenomen. De tablet moet onder de tong worden gelegd en daar blijven totdat de tablet is opgelost. Edluar mag tijdens of direct na een maaltijd niet worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige leverinsufficiëntie.

Obstructief slaapapneu.

Myasthenia gravis.

Acute en/of ernstige respiratoire insufficiëntie.

Complex slaap gedrag gerapporteerd in de medische geschiedenis na het gebruik van zolpidem (zie rubriek 4.4.)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

De oorzaak van slapeloosheid dient, waar mogelijk, te worden vastgesteld. Onderliggende factoren dienen behandeld te worden voordat een slaapmiddel wordt voorgeschreven. Het niet aanslaan van de behandeling van slapeloosheid na een behandelingsduur van 7-14 dagen kan duiden op het aanwezig zijn van een psychische of lichamelijke aandoening. De patiënt moet met regelmatige tussenpozen opnieuw zorgvuldig beoordeeld worden.

Algemene informatie met betrekking tot effecten die waargenomen zijn na toediening van benzodiazepinen of andere slaapmiddelen en waarmee de arts rekening dient te houden, wordt hieronder beschreven.

Behandelingsduur

De behandelingsduur dient zo kort mogelijk te zijn (zie rubriek 4.2), en mag niet langer dan 4 weken zijn, inclusief de periode van afbouwen. Een verlenging van deze periode mag niet plaatsvinden zonder een herbeoordeling van de toestand van de patiënt.

Het kan nuttig zijn om de patiënt bij het begin van de behandeling te informeren over de beperkte behandelingsduur en om precies uit te leggen hoe de dosis geleidelijk afgebouwd wordt wanneer de behandeling wordt gestopt.

Waarschuwingen

Ademhalingsinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een chronische ademhalingsinsufficiëntie, aangezien benzodiazepinen de ademhalingsfunctie kunnen verminderen (zie rubriek 4.8).

Risico bij gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdige gebruik van zolpidem en opioïden kan resulteren in sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's mag zolpidem alleen gelijktijdig met opioïden te worden voorgeschreven indien er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden zijn. Indien besloten wordt om zolpidem 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).

De patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt het sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers (indien van toepassing) te informeren over deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Preventieve maatregelen

Psychose

Hypnotica zoals zolpidem worden niet aanbevolen voor de primaire behandeling van psychotische aandoeningen

Amnesie

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen kunnen leiden tot anterograde amnesie. Dit komt meestal enkele uren na inname van het middel voor. Om het risico te verminderen, moeten de patiënten ervoor zorgen dat ze 8 uur ononderbroken kunnen slapen (zie rubriek 4.8).

Depressie

Benzodiazepine en benzodiazepine-achtige middelen zoals zolpidem mogen niet worden gebruikt zonder een passende behandeling van de depressie of angst geassocieerd met depressie (zelfmoord kan bij dergelijke patiënten worden versneld). Zolpidem moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten die symptomen van depressie vertonen. Het risico op suïcidale neigingen kan aanwezig zijn. Vanwege de mogelijkheid van opzettelijke overdosering door de patiënt, moet de laagst mogelijke hoeveelheid van het geneesmiddel aan deze patiënten worden gegeven. Een reeds bestaande depressie kan aan het licht komen tijdens het gebruik van zolpidem. Aangezien slapeloosheid een symptoom van depressie kan zijn, moet de patiënt opnieuw worden beoordeeld als de slapeloosheid aanhoudt.

Zelfmoordgedachten/zelfmoordpogingen/zelfmoord en depressie

Verschillende epidemiologische onderzoeken laten een verhoogde incidentie zien van zelfmoordgedachten, zelfmoordpogingen en zelfmoord bij patiënten met of zonder depressie die worden behandeld met benzodiazepinen of andere hypnotica, waaronder zolpidem. Een causaal verband kon echter niet worden aangetoond.

Gebruik bij patiënten met een voorgeschiedenis van drugs- en/of misbruik van alcohol

Benzodiazepines en benzodiazepine-achtige middelen moeten met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik. Deze patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd wanneer ze zolpidem krijgen, aangezien ze een risico lopen op gewoning en afhankelijkheid.

Psychomotorische stoornis de volgende dag

Zolpidem heeft een CZS-depressief effect, net zoals andere sedativa/hypnotica.

Het risico op psychomotorische stoornissen de volgende dag, inclusief verminderde rijvaardigheid, is verhoogd als:

- zolpidem wordt ingenomen minder dan 8 uur voor het uitvoeren van activiteiten die mentale alertheid vereisen (zie rubriek 4.7);
 - een hogere dosis dan de aanbevolen dosis wordt ingenomen;
 - zolpidem gelijktijdig wordt toegediend met andere CZS-depressiva of met andere geneesmiddelen die de bloedspiegels van zolpidem verhogen, of met alcohol of illegale drugs (zie rubriek 4.5).
- Zolpidem moet onmiddellijk voor het slapengaan in één keer worden ingenomen en mag niet dezelfde nacht opnieuw worden gebruikt.

Psychische en "paradoxe" reacties

Bij gebruik van benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen is bekend dat de volgende reacties zich kunnen voordoen: rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, waanideeën, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, verergerde slapeloosheid, delirium en andere ongunstige gedragseffecten. Indien deze voorkomen dient gebruik van het middel gestaakt te worden. De kans op deze reacties is groter bij ouderen.

Slaapwandelen en bijbehorend gedrag

Complex slaapgedrag is gemeld, waaronder slaapwandelen en ander bijbehorend gedrag, zoals slapend autorijden, bereiden en eten van voedsel, het voeren van telefoongesprekken of het hebben van seks, met geheugenverlies over het gebeurde, zijn gemeld bij patiënten die zolpidem hadden genomen en niet helemaal wakker waren. Deze voorvallen kunnen optreden na de eerste dosis of volgende dosis van zolpidem. Het gebruik van alcohol en andere CZS-suppressiva met zolpidem lijkt het risico van dergelijke gedragingen te verhogen, net als het gebruik van zolpidem bij doses hoger dan de maximaal aanbevolen dosis. De behandeling met zolpidem moet onmiddellijk worden stopgezet bij patiënten die complex slaapgedrag ervaren (zie rubriek 4.5 en rubriek 4.8) vanwege de risico's voor de patiënt en anderen.

Tolerantie

Enig verlies van de werkzaamheid van de hypnotische effecten van benzodiazepinen kan optreden na herhaald gebruik van een paar weken.

Afhankelijkheid

Gebruik van zolpidem kan leiden tot lichamelijke en/of psychische afhankelijkheid.

Het risico hierop neemt toe met de dosering en de duur van de behandeling en is ook groter bij patiënten met eerder alcohol, middelen- of drugs misbruik of bij patiënten met een psychiatrische ziekte. Zolpidem dient met buitengewone voorzichtigheid te worden verstrekt aan patiënten die op dit moment lijden aan alcohol- of drugsmisbruik en patiënten met een dergelijke voorgeschiedenis.

Deze patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd wanneer ze hypnotica krijgen.

Afhankelijkheid kan ook optreden bij therapeutische doses en/of bij personen die geen geïndividualiseerde risicofactor vertonen. Zodra lichamelijke afhankelijkheid is ontstaan, gaat abrupte beëindiging van de behandeling gepaard met ontwenningsverschijnselen. Deze kunnen bestaan uit hoofdpijn of spierpijn, extreme angst en spanning, rusteloosheid, verwardheid, prikkelbaarheid en slapeloosheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, gevoelloosheid en tintelingen van de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en lichamelijk contact, hallucinaties, delirium of epileptische aanvallen.

Rebound slapeloosheid

Een voorbijgaand syndroom waarbij de symptomen die leidden tot behandeling met een benzodiazepine of een benzodiazepine-achtig middel in versterkte vorm terugkeren, kan optreden bij het staken van het hypnoticum.

Dit kan samengaan met andere reacties zoals stemmingsveranderingen, angst en rusteloosheid.

Het is belangrijk dat de patiënt zich bewust is van de mogelijkheid van rebound-verschijnselen, waardoor de angst voor dergelijke symptomen wordt geminimaliseerd als ze optreden wanneer het geneesmiddel wordt stopgezet. Er zijn aanwijzingen dat bij benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige middelen met een korte werkingsduur ontwenningsverschijnselen kunnen optreden binnen het doseringsinterval, vooral bij hoge doseringen.

Het risico op het ontwikkelen van rebound-symptomen is groter na abrupt beëindigen van de behandeling, het wordt geadviseerd om de dosering langzaam af te bouwen.

Ernstige verwondingen

Als gevolg van de farmacologische eigenschappen kan zolpidem slaperigheid en een verminderd niveau van bewustzijn veroorzaken. Dit kan leiden tot vallen en met als mogelijk gevolg ernstige verwondingen (zie rubriek 4.8).

Specifieke patiëntengroepen

Ouderen of verzwakte patiënten dienen een lagere dosering te ontvangen; zie aanbevolen dosering (rubriek 4.2).

Vanwege het spierverslappende effect bestaat er vooral bij oudere patiënten wanneer ze 's nachts opstaan een risico op vallen en derhalve op verwonding.

Hoewel een aanpassing in de dosering niet noodzakelijk is, dient voorzichtigheid betracht te worden bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2)

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen zijn niet geïndiceerd voor de behandeling van

patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, aangezien ze het ontstaan van encefalopathie kunnen bevorderen.

Patiënten met lang QT-syndroom

Als veiligheidsmaatregel moet de risico-batenverhouding voor behandeling met zolpidem zorgvuldig worden afgewogen voor patiënten met bekend, aangeboren lang QT-syndroom

Tijdens een in-vitro cardiale elektrofysiologische studie is aangetoond dat zolpidem potentieel een QT-verlenging kan veroorzaken. Mogelijke consequenties bij patiënten met een verlengd QT-syndroom kunnen daarom niet worden uitgesloten.

Hulpstoffen

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

Voorzichtigheid dient betracht te worden wanneer andere psychoactieve geneesmiddelen worden gebruikt.

Gelijktijdig gebruik met spierrelaxantia kan het spierverslappende effect en het risico op vallen vergroten, met name in oudere patiënten en bij hogere doseringen (zie rubriek 4.4).

Alcohol

Zolpidem mag niet tegelijk met alcohol worden ingenomen. De sedatieve werking kan verhoogd worden wanneer het middel in combinatie met alcohol wordt gebruikt. Dit beïnvloedt de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

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, anesthetica en sedatieve antihistaminica. Daarom kan het gelijktijdig gebruik van zolpidem met deze geneesmiddelen slaperigheid en verslechtering van de psychomotoriek de volgende dag versterken, met inbegrip van verminderde rijvaardigheid (zie rubriek 4.4 en 4.7). Er werden ook geïsoleerde gevallen van visuele hallucinaties gemeld bij patiënten die zolpidem met antidepressiva, waaronder bupropion, desipramine, fluoxetine, sertraline en venlafaxine, innamen. Het gelijktijdig toedienen van fluvoxamine kan de bloedspiegels van zolpidem verhogen. Daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen.

Daarom dient voorzichtigheid betracht te worden wanneer zolpidem wordt gebruikt in combinatie met andere CZS sederende stoffen (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Bij narcotische analgetica kan ook een verhoging van euforie optreden, die kan leiden tot versterking van de psychische afhankelijkheid.

Opioiden

Gelijktijdig gebruik met sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen zoals zolpidem verhogen het risico op sedatie, ademdepressie, coma en overlijden, door het toegevoegde CZS dempende effect. De dosering en duur van het gelijktijdig gebruik moet beperkt zijn (zie rubriek 4.4).

CYP450-remmers en -inductoren

Zolpidem wordt gemetaboliseerd door een aantal enzymen van de cytochroom P450-familie. Het voornaamste enzym is CYP3A4, maar CYP1A2 is ook betrokken. Stoffen die cytochroom P450 remmen, kunnen de plasmaconcentratie verhogen en het effect van zolpidem versterken

Rifampicine induceert het metabolisme van zolpidem, hetgeen resulteert in een afname van ongeveer 60% in piekplasmaconcentraties en mogelijk in een verminderde werkzaamheid. Vergelijkbare effecten zijn ook te verwachten met andere sterke induceerders van de cytochroom P450-enzymen zoals carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid; gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.

Er is een farmacokinetische reactie waargenomen tussen Sint-Janskruid en zolpidem. Het is aangetoond dat maximale plasmaconcentraties en AUC verminderen (de gemiddelde C_{max} en AUC) waren verlaagd (respectievelijk 33,7 en 30,0% lager) wanneer zolpidem wordt toegediend met Sint-Janskruid vergeleken met alleen zolpidem. Gelijktijdige toediening met Sint-Janskruid kan de spiegels van zolpidem in het bloed verlagen en wordt daarom niet aanbevolen.

Interactie met grapefruitsap (inhibitor van cytochroom P450-enzymen) kan voorkomen. Middelen die leverenzymen remmen (in het bijzonder CYP3A4) kunnen de plasma concentraties doen toenemen en de werking van zolpidem versterken. Het gelijktijdig toedienen van ciprofloxacine kan de bloedspiegels van zolpidem verhogen. Daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen.

Gelijktijdige toediening van zolpidem met ketoconazol (200 mg tweemaal daags), een sterke CYP3A4 remmer, verlengde de eliminatie halfwaardetijd van zolpidem, verhoogde de totale AUC en verlaagde de schijnbare orale klaring wanneer vergeleken met zolpidem en placebo. De totale AUC bij gelijktijdige toediening met ketoconazol neemt toe met 83% in vergelijking met alleen zolpidem.

Een routinematige aanpassing van de dagelijkse dosis van zolpidem wordt niet noodzakelijk geacht. Patiënten dienen echter geadviseerd te worden dat het gebruik van zolpidem met ketoconazol de sederende effecten kan versterken.

Wanneer zolpidemtartraat toegediend werd met itraconazol (een CYP3A4-remmers), werden geen significante farmacokinetische en farmacodynamiek interacties waargenomen. De klinische relevantie van deze resultaten is niet bekend.

Andere geneesmiddelen

Wanneer zolpidemtartraat toegediend werd met haloperidol, chloorpromazine, itraconazol, digoxine of ranitidine, werden geen significante farmacokinetische interacties waargenomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van zolpidem wordt afgeraden tijdens de zwangerschap.

Onderzoek bij dieren wijst niet op directe of schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit.

Zolpidem passeert de placenta.

Indien zolpidem wordt voorgeschreven aan een vrouw die zwanger kan worden, dient zij gewaarschuwd te worden om contact met haar arts op te nemen over het beëindigen van het gebruik indien zij van plan is zwanger te worden of vermoedt dat ze zwanger is.

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten) verzameld uit cohortstudies heeft geen bewijs geleverd van het optreden van misvormingen na blootstelling aan benzodiazepines of benzodiazepine-achtige stoffen tijdens het eerste trimester van de

zwangerschap. Echter bepaalde case-control-studies rapporteerden een verhoogde incidentie van gespleten lip en gehemelte door het gebruik van benzodiazepines tijdens de zwangerschap.

Gevallen van verminderde foetale beweging en foetale hartslagvariabiliteit zijn beschreven na toediening van benzodiazepines of benzodiazepine-achtige stoffen tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap

Gebruik van zolpidem tijdens de laatste fase van de zwangerschap of tijdens de bevalling is geassocieerd met effecten op de pasgeborene, zoals hypothermie, hypotonie ('Floppy Infant Syndrome') problemen bij het zogen en ademhalingsdepressie als gevolg van de farmacologische werking van het middel. Gevallen van ernstige neonatale ademhalingsdepressies zijn gerapporteerd

Bij pasgeborenen van moeders die langdurig benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen hebben gebruikt tijdens de laatste maanden van de zwangerschap kunnen ten gevolge van het ontwikkelen van lichamelijke afhankelijkheid onthoudingsverschijnselen optreden in de postnatale periode. Passende postnatale monitoring van de pasgeborene wordt aanbevolen.

Borstvoeding

Zolpidem gaat in minimale hoeveelheden over in moedermelk. Derhalve dient zolpidem niet te worden gebruikt door moeders die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Orale toediening van zolpidem doses van 4, 20 en 100 mg base/kg of ongeveer 5, 24 en 120 maal de maximale aanbevolen humane dosis (MRHD) op basis van mg/m² in ratten voorafgaand aan en tijdens het paren, en verder in vrouwen tot dag 25 postpartum, resulteerde in onregelmatige oestrus cycli en langdurige precoïtale intervallen, maar niet in een daling van de vruchtbaarheid. Op andere parameters van de vruchtbaarheid werden geen effecten opgemerkt. De geen-effect dosis was 20 mg base/kg/dag (ongeveer 24 keer de MRHD op basis van mg/m²).

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

Edluar heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bestuurders van voertuigen en mensen die machines bedienen moeten worden gewaarschuwd dat, net als met andere hypnotica, er een mogelijk risico kan zijn op sufheid, een vertraagd reactievermogen, duizeligheid, slaperigheid, wazig/dubbel zien en een verminderde alertheid en rijvaardigheid de ochtend na de behandeling (zie rubriek 4.8). Om dit risico tot een minimum te beperken, wordt een rustperiode van minstens 8 uur aanbevolen tussen de inname van zolpidem en het rijden met een voertuig, het bedienen van machines en het werken op hoogtes.

Een verminderde rijvaardigheid en gedrag zoals slapend autorijden hebben zich voorgedaan wanneer zolpidem als monotherapie werd gebruikt in therapeutische doses.

Bovendien vergroot de gelijktijdige toediening van zolpidem met alcohol en andere onderdrukkers van het CZS het risico op dergelijk gedrag (zie rubrieken 4.4 en 4.5). De patiënten moeten worden gewaarschuwd dat ze geen alcohol of andere psychoactieve stoffen mogen gebruiken wanneer ze zolpidem nemen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen in onderstaande tabel zijn gedefinieerd gebruikmakend van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Er is bewijs voor het dosisafhankelijk zijn van reacties gerelateerd aan het gebruik van zolpidem, met name bepaalde CNS-reacties. Theoretisch moeten deze reacties minder zijn indien zolpidem direct voor het slapen gaan wordt ingenomen. Ze komen vaak voor bij oudere patiënten.

SOK	<i>Frequentie</i>				
	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Zeer zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste luchtweginfectie, lagere luchtweginfectie				
Immuunsysteem-aandoeningen					Angioneurotisch-oedeem
Metabolisme en voedingsstoornissen		Verlies van eetlust			
Psychische stoornissen	Hallucinaties, agitatie, nachtmerries, afgestompte emoties, verwardheid, depressie (zie rubriek 4.4)	Prikkelbaarheid, Verwardheid, geïrriteerdheid, rusteloosheid, agressie, complex slaapedrag (bijv. slaapwandelen)(zie rubriek 4.4) euforische stemming	Libido-stoornis		waanideeën, woede, psychose, afwijkend gedrag, afhankelijkheid (onthouding- of reboundverschijnselen kunnen optreden na stopzetting van de behandeling), depressie, euforie, delirium (zie rubriek 4.4) De meeste psychiatrische bijwerkingen houden verband met paradoxale reacties.
Zenuwstelsel-aandoeningen	Slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, versterkte slapeloosheid, cognitieve aandoeningen zoals anterograde amnesie (amnesie kan gepaard gaan met ongepast gedrag), sufheid gedurende de volgende dag.	Ataxie, paresthesie, tremor, verminderde alertheid, spraakstoornis	Depressief niveau van bewustzijn		

Samenvatting van de Productkenmerken

RVG 108438-9

Versie: november 2023

Oogaandoeningen	Dubbelzien	Wazig zien	Visuele beperking		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo				
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				Respiratoire depressie (zie rubriek 4.4)	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree, misselijkheid, braken, buikpijn				
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde leverenzymen	Hepatocellulaire cholestatische of gemengde leverschade (zie rubrieken 4.2,4.3 en 4.4)		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidreacties	Huiduitslag, pruritus, hyperhidrose	urticaria		
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen	Rugpijn	Spierzwakte, artralgie, myalgie, spierspasmen, nekpijn			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsvoorwaarden	Vermoeidheid		Paradoxaal reacties, Stoornissen in het lopen, vallen (met name bij oudere patiënten en wanneer zolpidem niet is ingenomen volgens voorschrift) (zie rubriek 4.4)		tolernantie voor het geneesmiddel

Amnesie

Anterograde amnesie kan optreden tijdens therapeutische doseringen, het risico neemt toe bij hogere doseringen. Om het risico te verminderen, dienen patiënten er voor te zorgen dat zij een ononderbroken slaap van 8 uur kunnen hebben. Amnesie kan gepaard gaan met onaangepast gedrag (zie rubriek 4.4).

Depressie

Reeds bestaande depressie kan manifest worden tijdens het gebruik van benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen (zie rubriek 4.4).

Psychiatrische en "paradoxe" reacties

Reacties als rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, waanideeën, woede, nachtmerries, toegenomen slapeloosheid, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen optreden bij het gebruik van benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen. Dergelijke reacties komen vaker voor bij ouderen (zie rubriek 4.4).

Afhankelijkheid

Gebruik (zelfs in therapeutische doseringen) kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid: het staken van de behandeling kan leiden tot onthoudings- of rebound-verschijnselen (zie rubriek 4.4).

Psychische afhankelijkheid kan optreden. Misbruik is gemeld bij drugsverslaafden die meerdere geneesmiddelen misbruiken.

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

Uit rapporten van overdosering met alleen zolpidem of met andere CZS-suppressiva (inclusief alcohol), heeft de mate van vermindering van het bewustzijn gevarieerd van slaperigheid tot een lichte coma.

Individuele personen zijn volledig hersteld na overdoseringen tot 400 mg zolpidem, dat wil zeggen 40 maal de aanbevolen dosering.

Behandeling

Algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen dienen genomen te worden. Waar van toepassing dient onmiddellijk maagspoeling te worden uitgevoerd. Intraveneuze vloeistoffen moeten zo nodig worden toegediend. Indien het ledigen van de maag geen voordeel biedt, kan geactiveerde kool worden gegeven om de absorptie te verminderen. Bewaking van respiratoire en cardiovasculaire functies dient overwogen te worden. Sederende middelen dienen niet toegediend te worden, zelfs indien opwinding zich voordoet.

Het gebruik van flumazenil kan overwogen worden indien ernstige verschijnselen worden waargenomen. Flumazenil toediening kan bijdragen aan het optreden van neurologische symptomen (convulsies). Monitoring van de ademhalings- of cardiovasculaire functies moeten worden overwogen.

Bij de behandeling van overdosering met een geneesmiddel, dient men er op bedacht te zijn dat verscheidene middelen kunnen zijn ingenomen.

Vanwege het hoge verdelingsvolume en eiwitbinding van zolpidem zijn hemodialyse en geforceerde diurese geen doeltreffende maatregelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: slaapmiddelen en kalmerende middelen, benzodiazepine verwante medicijnen.

ATC-code: NO5CFO2

Zolpidem is een imidazopyridine die zich selectief bindt aan omega-1-receptoren die de alfa-1-subeenheid van het GABA-A-receptorcomplex bevatten.

Benzodiazepinen binden niet-selectief aan alle drie de omega-receptoren, maar zolpidem bindt bij voorkeur aan de omega-1-receptor. Modulatie van het chloride-anionkanaal via deze receptor leidt tot specifieke sedatieve effecten van zolpidem. De selectieve binding van zolpidem aan omega-1-receptoren kan vrijwel afwezigheid van spierontspanning en anticonvulsieve effecten bij dieren bij hypnotische doses zolpidem verklaren. Dit effect treedt normaal gesproken op bij benzodiazepinen die niet selectief zijn voor omega-1-receptoren.

Het aanhouden van een diepe slaap (stadia 3 en 4 – trage golf slaap) bij mensen kan ook worden verklaard door de selectieve omega-1-binding van zolpidem.

Experimentele studies hebben aangetoond dat het sedatieve effecten heeft bij lagere doses dan die nodig zijn om anticonvulsieve, spierontspanning of anxiolytische effecten te verkrijgen. Deze effecten kunnen worden tegengegaan door flumazenil, een benzodiazepine-antagonist.

Van zolpidem is aangetoond dat het effectief is voor de kortdurende behandeling van slapeloosheid gekenmerkt door problemen met inslapen.

Uit de gerandomiseerde onderzoeken kwam enkel overtuigend bewijs naar voren van de werkzaamheid van 10 mg zolpidem.

In een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij 462 niet-bejaarde, gezonde vrijwilligers met slapeloosheid van voorbijgaande aard, verminderde zolpidem 10 mg de gemiddelde tijd tot het in slaap vallen met 10 minuten in vergelijking met placebo. Voor 5 mg zolpidem was dat 3 minuten.

In een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij 114 niet-bejaarde patiënten met chronische slapeloosheid verminderde zolpidem 10 mg de gemiddelde tijd tot het in slaap vallen met 30 minuten in vergelijking met placebo. Voor 5 mg zolpidem was dat 15 minuten.

Bij sommige patiënten kon een lagere dosis van 5 mg werkzaam zijn.

Over het geheel genomen verkortten zolpidem tabletten voor sublinguaal gebruik bij de dosis van 10 mg de wachttijd tot een blijvende slaap met ongeveer tien minuten, vergeleken met standaard tabletten met 10 mg.

Zolpidem bevordert ook het in stand houden van de slaap. Er waren geen verschillen in de effectiviteits-parameters van het in stand houden van de slaap (wakker worden na in slaap vallen en de totale duur van de slaap) tussen sublinguale en standaard orale tabletten.

Pediatrische patiënten

Veiligheid en werkzaamheid van zolpidem zijn bij kinderen jonger dan 18 jaar niet vastgesteld. Een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie bij 201 kinderen van 6-17 jaar met slapeloosheid geassocieerd met Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) toonde de werkzaamheid van zolpidem 0,25 mg/kg/dag (met een maximum van 10 mg / dag) in vergelijking met placebo niet aan. De meest voorkomende bijwerkingen die zijn waargenomen bij behandeling met zolpidem versus placebo zijn psychiatrische- en zenuwstelselaandoeningen en bestaan duizeligheid (23,5% versus 1,5%), hoofdpijn (12,5% versus 9,2%) en hallucinaties (7,4% versus 0%) (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Zolpidem wordt snel geabsorbeerd, terwijl de hypnotische werking eveneens snel intreedt. Na orale toediening bedraagt de biologische beschikbaarheid van zolpidem 70%. Bij therapeutische doseringen is de kinetiek lineair. De therapeutische plasmaspiegel ligt tussen 80 en 200 ng/ml. Met Edluar tablet voor sublinguaal gebruik worden piek plasmaconcentraties bereikt tussen 0,25 en 3,5 uur na toediening. De mediane tijd tot C_{max} is vergelijkbaar met een conventionele tablet. Echter, vroege plasmaconcentraties na 5-15 minuten waren hoger met Edluar.

Wanneer Edluar werd toegediend na een vetrijke maaltijd namen de gemiddelde AUC en C_{max} af met 12% en 34%, respectievelijk, terwijl de mediane T_{max} verlengd werd 1,0 tot 1,75 uur. De halfwaardetijd bleef gelijk (zie rubriek 4.2).

Verdeling

Het verdelingsvolume bij volwassenen bedraagt 0,54 l/kg en neemt af tot 0,34 l/kg bij ouderen.

De plasma-eiwitbinding bedraagt tot 92%. Het "first-pass" metabolisme door de lever bedraagt maximaal ongeveer 35%. Herhaalde toediening heeft uitgewezen dat de eiwitbinding niet gewijzigd wordt. Dit duidt op het ontbreken van competitie tussen zolpidem en zijn metabolieten voor de bindingsplaatsen.

Uitscheiding

De eliminatiehalfwaardetijd is kort. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van zolpidem na toediening van Edluar was 2,85 uur (5 mg) en 2,65 uur (10 mg). De werkingsduur van zolpidem is maximaal 6 uur.

Alle metabolieten zijn farmacologisch inactief en worden uitgescheiden in urine (56%) en in feces (37%).

Uit klinisch onderzoek is gebleken dat zolpidem niet dialyseerbaar is.

Speciale patiëntengroepen

Bij patiënten met nierinsufficiëntie, inclusief dialyse-patiënten, wordt een matige vermindering van de klaring waargenomen. De andere farmacokinetische parameters blijven onveranderd.

Bij oudere patiënten en bij patiënten met leverinsufficiëntie wordt de biologische beschikbaarheid van zolpidem verhoogd. De klaring wordt verminderd en de eliminatiewaardetijd wordt verlengd (ongeveer 10 uur).

Aangezien de plasmaconcentratie van zolpidem bij ouderen en bij patiënten met leverinsufficiëntie hoger is dan normaal, kan het nodig zijn de dosis voor deze patiëntengroepen aan te passen (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Bij patiënten met levercirrose werd een vijfvoudige toename in de AUC en een drievoudige toename van de halfwaardetijd waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische effecten werden enkel waargenomen bij doseringen die ruim boven de maximale humane blootstellingsniveaus lagen en hebben derhalve weinig betekenis voor het klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)

Gesilificeerde microkristallijne cellulose (mengsel van microkristallijne cellulose en colloïdaal waterdrij silica)

Colloïdaal waterdrij silica

Natriumcroscarmellose

Natriumsaccharine

Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10, 14, 20, 28, 30, 60, 100 en 150 tabletten voor sublinguaal gebruik aluminium/aluminium blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Mylan Healthcare B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

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

Edluar 5 mg, tablet voor sublinguaal gebruik	RVG 108438
Edluar 10 mg, tablet voor sublinguaal gebruik	RVG 108439

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 juni 2013

Datum van laatste verlenging: 14 juni 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 23 november 2023