

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolpidemtartraat Sandoz 10 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg zolpidemtartraat

### Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 54 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, glimmende, langwerpige (10,2 mm x 2,8 mm), biconvexe filmomhulde tabletten met aan een kant een breukstreep.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Zolpidem is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de kortdurende behandeling van insomnie. De behandeling is alleen geïndiceerd als de aandoening ernstig of invaliderend is of de patiënt er ernstig onder lijdt.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. De behandeling mag niet langer dan 4 weken duren, inclusief de geleidelijke afbouwperiode.

In bepaalde situaties kan een langere behandeling nodig zijn, maar dit dient slechts plaats te vinden na herevaluatie van de toestand van de patiënt, omdat 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.

#### *Ouderen en verzwakte patiënten*

Een dagelijkse dosering van 5 mg (een halve tablet) wordt aanbevolen bij oudere of verzwakte patiënten, die extra gevoelig kunnen zijn voor de werking van zolpidem. Deze dosering mag alleen verhoogd worden tot 10 mg als de klinische respons ontoereikend is en het geneesmiddel goed getolereerd wordt.

#### *Leverinsufficiëntie*

Als gevolg van verminderde klaring en vertraagd metabolisme dient de dosis bij patiënten met een verminderde leverfunctie 5 mg zolpidemtartraat te zijn (zie rubriek 4.3). Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten.

Ernstige leverinsufficiëntie is een contra-indicatie (zie rubriek 4.3).

#### *Chronische respiratoire insufficiëntie*

Een lagere dosis wordt aanbevolen voor patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie vanwege het risico op ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.4).

#### *Pediatrische patiënten*

Het gebruik van zolpidem wordt niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, omdat er onvoldoende gegevens zijn die het gebruik bij deze leeftijdsgroep ondersteunen. De beschikbare gegevens van placebo-gecontroleerde studies worden weergegeven in rubriek 5.1.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De filmomhulde tablet moet vlak voor of na het naar bed gaan met wat vloeistof (water) worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Slaapapneusyndroom
- Myasthenia gravis
- Acute en/of ernstige respiratoire insufficiëntie
- Eerdere ervaring met complex slaapgedrag bij gebruik van zolpidem, zie rubriek 4.4

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### **Waarschuwingen**

##### *Respiratoire insufficiëntie*

Aangezien hypnotica de ademhalingsfunctie kunnen onderdrukken, dient men voorzorgen in acht te nemen wanneer zolpidem wordt voorgeschreven aan patiënten met een aangetaste ademhalingsfunctie (zie rubriek 4.2).

##### *Leverinsufficiëntie*

Voor patiënten met leverinsufficiëntie dienen de doseringsaanbevelingen in rubriek 4.2 te worden

opgevolgd. Zolpidem is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie vanwege het risico op encefalopathie (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.8).

## **Voorzorgsmaatregelen**

### *Algemeen*

Voorafgaand aan de start van een behandeling met zolpidem dienen specifiek behandelbare oorzaken van slapeloosheid te worden verduidelijkt en behandeld. Is er geen verbetering in slapeloosheid na 7-14 dagen behandeling met zolpidem, dan dient de patiënt opnieuw beoordeeld (herhaaldelijk, indien nodig) te worden op mogelijke primaire psychische of lichamelijke aandoeningen.

### *Ouderen en verzwakte patiënten*

Voor ouderen en verzwakte patiënten dienen de doseringsaanbevelingen in rubriek 4.2 te worden opgevolgd. Oudere patiënten dienen extra voorzichtig te zijn vanwege valrisico, met name in verband met opstaan tijdens de nacht.

### *Ernstig letsel*

Het gebruik van zolpidem kan leiden tot vallen, wat ernstige letsels tot gevolg kan hebben. Mogelijk wordt de val veroorzaakt door bijwerkingen van zolpidem zoals ataxie, spierzwakte, duizeligheid, slaperigheid en vermoeidheid. Het risico om te vallen is groter bij oudere patiënten en als de maximale dosis wordt overschreden.

### *Psychische aandoeningen*

Hypnotica zoals zolpidem worden niet aanbevolen als primaire behandeling van psychoses.

### *Risico's van gebruik in combinatie met opioïden*

Gebruik van zolpidem in combinatie met opioïden kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Omwille van deze risico's dient het voorschrijven van sedativa zoals benzodiazepinen, of verwante geneesmiddelen zoals zolpidem in combinatie met opioïden alleen te gebeuren bij patiënten bij wie er geen andere behandelingsopties beschikbaar zijn.

Als er wordt besloten om zolpidem in combinatie met opioïden voor te schrijven, dient de laagst werkzame dosering te worden gebruikt en dient de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn (zie ook rubriek 4.2).

De patiënten moeten op de voet gevolgd worden voor klachten en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het wordt daarom ook sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers (indien van toepassing) over deze symptomen te informeren (zie rubriek 4.5).

### *Gedachten aan zelfdoding/pogingen tot zelfdoding/zelfdoding en depressie*

Er zijn epidemiologische studies die wijzen op een toename van suicide-ideatie, suicidepogingen en zelfmoord bij patiënten met of zonder depressie die met benzodiazepinen en andere hypnotica, waaronder zolpidem, worden behandeld. Er is echter geen causaal verband vastgesteld.

Gelijktijdig gebruik van SSRI's heeft geen klinisch relevante farmacokinetische of farmacodynamische interacties aangetoond (zie rubriek 4.5). Patiënten die symptomen van depressie vertonen die behandeld worden met zolpidem dienen, net als bij andere hypnotica/sedativa, extra voorzichtig te zijn. Er kan sprake

zijn van suïcidaliteit. Bij deze patiënten moet de laagst mogelijk werkzame dosis worden gebruikt, om intentionele overdosering te voorkomen.

Bij het gebruik van hypnotica/sedativa zoals zolpidem kan een reeds bestaande depressie aan het licht komen. Omdat slapeloosheid een symptoom van depressie kan zijn, moet de patiënt worden herbeoordeeld als de slapeloosheid aanwezig blijft.

Evenals andere hypnotica/sedativa, dient zolpidem niet te worden gebruikt zonder een geschikte behandeling voor bestaande depressie of angst met depressie (bij deze patiënten kan daarmee het risico tot zelfdoding toenemen).

#### *Verminderde psychomotorische vaardigheden de volgende dag*

Net als andere hypnotica/sedativa heeft zolpidem een centraal onderdrukkend effect. Er is een grotere kans op verminderde psychomotorische vaardigheden de volgende dag, inclusief verminderde rijvaardigheid, als:

- zolpidem minder dan 8 uur voorafgaand aan het uitvoeren van activiteiten die mentale alertheid vergen, is ingenomen (zie rubriek 4.7);
- een hoger dan aanbevolen dosis is ingenomen;
- zolpidem is toegediend in combinatie met andere CZS-onderdrukkende middelen of met geneesmiddelen die de concentratie van zolpidem in het bloed verhogen of bij gelijktijdig gebruik van alcohol of illegale drugs (zie rubriek 4.5).

Zolpidem dient in één keer bij het naar bed gaan te worden ingenomen en mag niet tijdens dezelfde nacht opnieuw worden toegediend.

#### *Geheugenverlies*

Hypnotica/sedativa zoals zolpidem kunnen anterograde amnesie veroorzaken (geheugenverlies gedurende een bepaalde periode), met name tijdens de eerste uren na inname. Om dit risico te verkleinen, moeten de patiënten ervoor zorgen dat ze 8 uur achtereen kunnen slapen (zie rubriek 4.8).

#### *Slaapwandelen en daaraan gerelateerde gedragingen*

Bij patiënten die zolpidem hadden ingenomen en niet volledig wakker waren, is melding gemaakt van complex slaapedrag, waaronder slaapwandelen en daaraan gerelateerde gedragingen, zoals autorijden tijdens de slaap, klaarmaken en opeten van voedsel, telefoneren of geslachtsgemeenschap hebben, waarbij ze zich deze handelingen achteraf niet konden herinneren. Deze voorvallen kunnen optreden na het eerste gebruik of elk daaropvolgend gebruik van zolpidem. Gebruik van alcohol of andere CZS-onderdrukkende middelen in combinatie met zolpidem lijkt het risico op deze gedragingen te verhogen, evenals het gebruik van zolpidem in een dosering die hoger is dan de aanbevolen maximale dosering. Behandeling dient onmiddellijk te worden beëindigd als de patiënt ongewoon slaapedrag ontwikkelt, omdat ze een risico vormen voor zichzelf en anderen (zie rubriek 4.3).

#### *Andere psychische en “paradoxe” reacties*

Het gebruik van hypnotica/sedativa zoals zolpidem kan, met name bij oudere patiënten, leiden tot andere psychische en zogenaamde “paradoxe reacties”, zoals innerlijke rusteloosheid, verergering van de slapeloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, wanen, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, afwijkend gedrag en andere negatieve effecten op het gedrag. Als dat het geval is, moet het gebruik van zolpidem worden stopgezet (zie rubriek 4.8).

### *Ontwikkeling van tolerantie*

Na herhaald gebruik van hypnotica/sedativa gedurende enkele weken kan verlies van werkzaamheid (tolerantie) optreden.

### *Afhankelijkheid*

Het gebruik van zolpidem kan leiden tot het ontwikkelen van misbruik en/of lichamelijke en psychische afhankelijkheid. Het risico op afhankelijkheid stijgt met de dosering en de behandelduur. Het risico op misbruik en afhankelijkheid is ook groter bij patiënten met psychische aandoeningen en/of alcohol-, middelen- of drugsmisbruik in de anamnese. Zolpidem dient met extreme voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die alcohol, geneesmiddelen of drugs misbruiken of dat hebben gedaan of die hieraan verslaafd zijn.

Na het ontstaan van lichamelijke afhankelijkheid gaat abrupt staken van de behandeling gepaard met het optreden van onthoudingsverschijnselen. Deze kunnen bestaan uit: hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid en prikkelbaarheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen zich voordoen: verlies van realiteitszin, depersonalisatie, hyperacusis, doof gevoel en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties of epileptische aanvallen.

Bij het gebruik van kortwerkende hypnotica/sedativa zoals zolpidem kunnen ontwenningsverschijnselen ook optreden tijdens de doseringsintervallen.

### *Gebruik bij patiënten met een voorgeschiedenis van misbruik van alcohol, geneesmiddelen of drugs*

Men dient extreem voorzichtig te zijn met het gebruik van zolpidem bij patiënten die een voorgeschiedenis hebben van misbruik van alcohol, geneesmiddelen of drugs.

### *'Rebound'-slapeloosheid*

Bij stopzetting van de behandeling kunnen tijdelijke ontwenningsverschijnselen ('rebound'-voorvallen) optreden waarbij de symptomen die hebben geleid tot behandeling met zolpidem in versterkte vorm terugkeren ('rebound'). Dat kan vergezeld gaan met stemmingsveranderingen, angst en rusteloosheid. Omdat het risico op het ontwikkelen van ontwenningsverschijnselen/rebound-voorvallen toeneemt na abrupte stopzetting van de behandeling, wordt aanbevolen de behandeling te beëindigen door de dosis geleidelijk af te bouwen.

Het is belangrijk dat de patiënt op de hoogte is van de mogelijkheid van dit 'rebound' effect, om de angst voor dergelijke symptomen te verminderen als die optreden bij stopzetting van het geneesmiddel. Er zijn aanwijzingen dat bij benzodiazepinen en benzodiazepineachtige middelen met een korte werkingsduur, ontwenningsverschijnselen binnen het doseringsinterval tot uiting kunnen komen.

### *Patiënten met lange-QT-syndroom*

In een *in vitro* cardiaal elektrofysiologisch onderzoek is aangetoond dat zolpidem, bij een zeer hoge concentratie en bij gebruik van pluripotente stamcellen, de kaliumstromen via hERG-kanalen kan verminderen. Het mogelijke gevolg voor patiënten met een aangeboren lange-QT-syndroom is niet bekend. Uit voorzorg moet zolpidem alleen worden toegediend bij patiënten met aangeboren lange-QT-syndroom na zorgvuldige overweging van de baten-risicoverhouding.

### *Duur van de behandeling*

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. Deze mag niet langer dan 4 weken zijn, inclusief het geleidelijk afbouwen van de dosering. De behandeling kan pas voortgezet worden na herbeoordeling van de situatie (zie rubriek 4.2).

Het wordt aanbevolen om de patiënt bij de instelling van de behandeling te laten weten dat de behandeling van beperkte duur zal zijn en dat de dosering geleidelijk zal worden verlaagd.

#### *Zolpidem Sandoz 10 mg bevat lactose en natrium*

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

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### *Alcohol*

Alcoholgebruik tijdens de behandeling met zolpidem is niet toegestaan, omdat dit het sedatieve effect van zolpidem verandert en op onvoorspelbare wijze versterkt. Dat heeft invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.7).

#### *Combinatie met CZS-onderdrukkende middelen*

Bij gebruik in combinatie met antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa, spierontspanners, antidepressiva, narcotische pijnstillers, anti-epileptica, anesthetica en sedatieve antihistaminica kan een sterker centraal onderdrukkend effect optreden. Gebruik van zolpidem in combinatie met deze geneesmiddelen kan daarom sufheid en verminderde psychomotorische reacties de volgende dag, waaronder een verminderde rijvaardigheid verhogen (zie rubriek 4.4 en 4.7). Er zijn bij gebruik van zolpidem in combinatie met antidepressiva, waaronder bupropion, desipramine, fluoxetine, sertraline en venlafaxine, ook geïsoleerde gevallen van visuele hallucinaties gemeld.

Gelijktijdige toediening met fluvoxamine kan de concentratie van zolpidem in het bloed verhogen en wordt afgeraden.

Bij narcotische pijnstillers kan ook een versterkt euforisch effect optreden, waardoor de kans op psychische afhankelijkheid toeneemt.

#### *Opioïden*

Gebruik van hypnotica/sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals zolpidem, in combinatie met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden, omwille van het additieve CZS-onderdrukkende effect. De dosering en duur van het gecombineerde gebruik dienen te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

#### *CYP450-remmers en -inductoren*

Zolpidem wordt gemetaboliseerd via diverse cytochroom P450-leverenzymen. Het belangrijkste enzym is CYP3A4 met bijdrage van CYP1A2.

Inductoren van het cytochroom P450-enzym CYP3A4 (bv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid), kunnen het sedatieve effect van zolpidem verminderen. Gelijktijdig gebruik van sint-janskruid kan de bloedconcentraties van zolpidem verminderen. Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.

Stoffen die de leverenzymen remmen (vooral CYP3A4), zoals antischimmelmiddelen in de vorm van azolen, antibiotica in de vorm van macroliden en pompelmoessap, kunnen de plasmaconcentratie verhogen en de werkzaamheid van zolpidem versterken. Wanneer zolpidem echter met itraconazol (CYP3A4-remmer) wordt toegediend, zijn er geen aanzienlijke verschillen in de farmacokinetische en farmacodynamische effecten. De klinische relevantie van deze resultaten is niet bekend.

Bij gelijktijdige toediening van zolpidem en ketoconazol (200 mg twee keer per dag), een krachtige CYP3A4-remmer, werd de eliminatiehalfwaardetijd van zolpidem verlengd, nam de totale AUC toe en verminderde de schijnbare orale klaring in vergelijking met zolpidem plus placebo. De totale AUC van zolpidem, bij gelijktijdige toediening met ketoconazol, nam met een factor van 1,83 toe, in vergelijking met zolpidem alleen. Een standaard aanpassing van de dosering van zolpidem wordt niet nodig geacht, maar patiënten moeten er wel van op de hoogte worden gebracht dat gebruik van zolpidem in combinatie met ketoconazol de sedatieve effecten kan versterken.

Bij gelijktijdige toediening met ciprofloxacine kan de concentratie van zolpidem in het bloed toenemen. Gelijktijdig gebruik wordt afgeraden.

#### *Andere geneesmiddelen*

Gelijktijdige toediening van spierverslappers kan het spierverslappende effect mogelijk versterken – met name bij oudere patiënten en bij een hogere dosis (risico op vallen).

Bij toediening van zolpidem in combinatie met ranitidine werden er geen significante farmacokinetische interacties waargenomen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Het gebruik van zolpidem wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

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

Zolpidem passeert de placenta.

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. Bepaalde case-control-studies rapporteerden echter 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.

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

Daarnaast kan er zich bij baby's van moeders die tijdens de latere fase van de zwangerschap gedurende een langere periode hypnotica/sedativa hebben ingenomen, een lichamelijke afhankelijkheid hebben ontwikkeld en kunnen deze baby's het risico lopen op het optreden van ontwenningsverschijnselen in de postnatale periode.

Daarom wordt een gepaste opvolging van pasgeborenen tijdens de postnatale periode aanbevolen.

Als zolpidem wordt voorgeschreven aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd dan moet zij worden gewaarschuwd om contact op te nemen met haar arts over het stoppen van het gebruik van zolpidem als zij van plan is zwanger te worden of vermoedt zwanger te zijn.

#### Borstvoeding

Een kleine hoeveelheid zolpidem wordt in de moedermelk uitgescheiden. Daarom mag zolpidem niet worden gebruikt door moeders die borstvoeding geven.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van zolpidem op de vruchtbaarheid.

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

Zolpidem heeft grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen machines te gebruiken.

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.

Daarnaast worden deze verschijnselen versterkt bij zolpidem in combinatie met alcohol of andere CZS-onderdrukkende middelen (zie rubriek 4.4 en 4.5). Patiënten moeten erop worden gewezen om onder geen enkele omstandigheid alcohol te drinken en andere psychoactieve middelen in combinatie met zolpidem te gebruiken.

### **4.8 Bijwerkingen**

Slaperigheid overdag, verdoofde emoties, verminderde alertheid, verwardheid, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, spierzwakte, ataxie en dubbel zicht zijn allemaal bijwerkingen die voornamelijk aan het begin van de behandeling optreden en gewoonlijk weer verdwijnen bij herhaald gebruik. Andere bijwerkingen, zoals gastro-intestinale symptomen, veranderingen in libido en huidreacties, zijn gemeld.

Er zijn aanwijzingen dat het optreden van bijwerkingen die in verband worden gebracht met het gebruik van zolpidem dosisafhankelijk is, dit geldt met name voor sommige bijwerkingen die worden ervaren met betrekking tot het centrale zenuwstelsel.

De frequenties van de bijwerkingen worden weergegeven volgens de volgende conventie:



Zeer vaak	( $\geq 1/10$ )
Vaak	( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
Soms	( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )
Zelden	( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1000$ )
Zeer zelden	( $< 1/10.000$ )
Niet bekend	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

#### Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: infecties van de bovenste luchtwegen en onderste luchtwegen

#### Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: angioneurotisch oedeem (Quincke's oedeem)

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: eetluststoornis

#### Psychische stoornissen

Vaak: hallucinaties<sup>3</sup>, agitatie<sup>3</sup>, nachtmerries<sup>3</sup>, verergering van slapeloosheid, depressie<sup>2</sup> (zie rubriek 4.4)

Soms: verwardheidstoestand, prikkelbaarheid<sup>3</sup>, innerlijke rusteloosheid, agressie, somnambulisme (slaapwandelen of rijden in een slaaptoestand, zie rubriek 4.4), euforische stemming

Zelden: veranderingen van het libido

Zeer zelden: wanen, afhankelijkheid<sup>4</sup>

Niet bekend: paradoxale reacties<sup>3</sup> zoals woede, afwijkend gedrag en psychose, misbruik<sup>4</sup>

#### Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: verdoofde sensaties, hoofdpijn, somnolentie, duizeligheid, verergering van slapeloosheid, cognitieve stoornissen zoals anterograde amnesie<sup>1</sup>

Soms: paresthesie, tremor, verstoring van aandacht en spraak

Zelden: verminderde alertheid en ataxie

#### Oogaandoeningen

Soms: dubbel zicht (diplopie), wazig zicht

Zelden: verminderd zicht

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.4)

#### Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: diarree, misselijkheid, emesis, buikpijn

#### Lever- en galaandoeningen

Soms: verhoogde leverenzymen.

Zelden: hepatocellulaire, cholestatische of gemengde vormen van leverbeschadiging (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4)

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

*Soms*: uitslag, pruritus, hyperhidrose  
*Zelden*: urticaria

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

*Vaak*: rugpijn  
*Soms*: artralgie, myalgie, spierspasmen, nekpijn, spierzwakte

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

*Vaak*: vermoeidheid  
*Zelden*: loopstoornis  
*Niet bekend*: geneesmiddeltolerantie

#### Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

*Niet bekend*: vallen (vooral bij oudere patiënten en als zolpidem niet wordt ingenomen volgens de voorschrijfinformatie) (zie rubriek 4.4)

#### 1) Geheugenverlies

Anterograde amnesie kan zich bij therapeutische doseringen voordoen, maar het risico hierop neemt toe bij hogere doseringen. Geheugenverlies kan gepaard gaan met ongepast gedrag (zie rubriek 4.4).

#### 2) Depressie

Een latente depressie kan tijdens het gebruik van benzodiazepinen of benzodiazepineachtige middelen manifest worden.

#### 3) Psychische en 'paradoxe' reacties

Er kunnen zich bij het gebruik van benzodiazepinen en benzodiazepineachtige middelen reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, wanen, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychoses, ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen voordoen. In zeldzame gevallen kunnen deze reacties ernstig zijn. Het risico op deze reacties is hoger bij kinderen en bejaarden.

#### 4) Afhankelijkheid

Het gebruik van dit middel (zelfs bij therapeutische doseringen) kan tot lichamelijke afhankelijkheid leiden: stopzetting van de therapie kan leiden tot ontwenning- of 'rebound'-symptomen (zie rubriek 4.4). Psychische afhankelijkheid kan zich ook voordoen. Er is misbruik gemeld bij drugverslaafden die aan verschillende drugs verslaafd zijn.

#### 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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

#### Symptomen

Intoxicaties met hypnotica/sedativa worden meestal - afhankelijk van de ingenomen dosis - gekenmerkt door verschillende stadia van centrale depressie, geassocieerd met slaperigheid, lethargie en mentale verwarring

tot bewusteloosheid, centrale ademhalings- en bloedsomloopdepressie en coma. Andere symptomen kunnen zijn wazig zien, spraakstoornissen, dystonie, ataxie en spierzwakte zijn, evenals "paradoxe reacties" (rusteloosheid, hallucinaties).

In geval van overdosering met enkel zolpidem of met andere CZS-depressieve middelen (inclusief alcohol), zijn een vermindering van het bewustzijn variërend van slaperigheid tot coma gemeld, maar ook ernstigere symptomen, waaronder met een fatale afloop, zijn gemeld.

#### Behandeling bij overdosering

#### Zolpidem is niet dialyseerbaar.

Er moeten algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen worden genomen. Patienten met milde symptomen van intoxicatie moeten uitslapen onder controle van de luchtwegen en de bloedsomloop. In ernstigere gevallen dienen waar nodig verdere maatregelen (maagspoeling, toediening van geactiveerde kool, stabilisatie van de bloedsomloop en intensieve monitoring) te worden genomen.

Het gebruik van sederende geneesmiddelen moet worden onthouden, zelfs als er opwinding optreedt. Indien nodig kan de specifieke benzodiazepine-antagonist flumazenil als tegengif worden gebruikt. De toediening van flumazenil kan echter bijdragen aan het optreden van neurologische symptomen (convulsies).

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, benzodiazepine-gerelateerde geneesmiddelen.  
ATC-code: N05C F02

Zolpidem is een kortwerkend, benzodiazepine-achtig hypnoticum dat behoort tot de groep van imidazopyridines met sedatieve en hypnotische eigenschappen. Daarnaast heeft zolpidem in mindere mate ook een anxiolytisch, anticonvulsief en spierontspannend effect. Experimentele studies hebben aangetoond dat sedatieve effecten van zolpidem optreden bij lagere doses dan anticonvulsieve, spierverslappende of anxiolytische effecten. Als specifieke GABA-agonist oefent het zijn effect voornamelijk uit via het GABA<sub>A</sub>- $\omega_1$ -(BZ1)-receptorcomplex en modulatie van het chloride-ionkanaal.

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 kan een lagere dosis van 5 mg werkzaam zijn.

#### Pediatrische patiënten

Veiligheid en effectiviteit van zolpidem zijn niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 18 jaar. Een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek gedurende 8 weken bij 201 patiënten in de leeftijd van 6 tot 17 jaar die aan slapeloosheid lijden geassocieerd met "Attention Deficit Hyperactivity Disorder" (ADHD) toonde geen werkzaamheid aan van zolpidem 0,25 mg/kg/dag (met een maximum van 10 mg/dag) vergeleken met placebo. Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen werden waargenomen als de meest voorkomende behandelingsgerelateerde bijwerkingen die waargenomen werden met zolpidem ten opzichte van placebo. Hiertoe behoorden duizeligheid (23,5% vs. 1,5%), hoofdpijn (12,5% vs. 9,2%) en hallucinaties (7,4% vs. 0%) (zie rubriek 4.2 en 4.3).

## 5.2 Farmacokinetische gegevens

### Absorptie

Na orale toediening wordt zolpidem snel en bijna volledig geabsorbeerd, maximale plasmaspiegels worden tussen 0,5 en 3 uur bereikt.

De absolute biologische beschikbaarheid is ca. 70% door een first-pass effect.

### Verdeling

Zolpidem wordt vanuit het centrale compartiment snel in het organisme gedistribueerd. Zolpidem is sterk gebonden aan plasma-eiwitten (92%); het distributievolume is 0,54 l/kg.

Therapeutische plasmaspiegels liggen tussen 80 en 200 ng/ml.

### Biobeschikbaarheid

Zolpidem wordt gemetaboliseerd via verschillende hepatische cytochroom P450-enzymen, waarbij het belangrijkste enzym CYP3A4 is met de bijdrage van CYP1A2. De metabolieten zijn farmacologisch inactief.

### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd is relatief kort en bedraagt ca. 2,4 (2-4) uur.

Zolpidem wordt uitgescheiden in de vorm van zijn metabolieten zowel via de nieren (ongeveer 56%) als met de feces (ongeveer 37%). Slechts ca. 1% wordt in onveranderde vorm uitgescheiden.

### Lineariteit/niet-lineariteit

De farmacokinetiek is lineair bij therapeutische doses.

### Speciale populaties

Bij oudere patiënten is de biologische beschikbaarheid van zolpidem verhoogd, de klaring en het distributievolume (0,34 l/kg) verminderd, de dosis moet dienovereenkomstig worden aangepast.

Bij leverinsufficiëntie is de plasmaconcentratie van zolpidem verhoogd, de eliminatiehalfwaardetijd verlengd en de plasmaklaring aanzienlijk verminderd. Om deze reden moet de dosis ook bij deze patiënten worden verlaagd. Bij patiënten met levercirrose werd een viervoudige toename van de blootstelling en een drievoudige toename van de eliminatiehalfwaardetijd waargenomen.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie (inclusief dialyseafhankelijke patiënten) is de klaring slechts licht verminderd en is er gewoonlijk geen dosisaanpassing nodig.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gebaseerd op conventionele onderzoeken op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute en chronische toxiciteit, reproductietoxiciteit, genotoxiciteit en kankerverwekkend potentieel, duiden preklinische gegevens niet op een specifiek risico voor mensen.

Preklinische effecten zijn alleen gezien bij doseringen die ruim hoger lagen dan het maximale menselijke opnameniveau en zijn daardoor nauwelijks significant voor klinisch gebruik.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

Magnesiumstearaat  
Microkristallijne cellulose  
Lactosemonohydraat  
Colloïdaal siliciumdioxide  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Barnsteenzuur

#### Tabletomhulling:

Lactosemonohydraat  
Macrogol 4000  
Hypromellose  
Titaandioxide (kleurstof E171)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.  
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft temperatuur.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in PVC/aluminium-blisterverpakkingen in een kartonnen doosje.  
Verpakkingsgrootten: 10, 14, 20, 28, 30, 30x1, 50, 98, 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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

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

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

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

RVG 25030

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 februari 2001  
Datum van de laatste verlenging: 6 februari 2011

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024