

Samenvatting van de Productkenmerken

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolpidemtartraat 5 mg, filmomhulde tabletten
Zolpidemtartraat 10 mg, filmomhulde tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg zolpidemtartraat

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 45.2 mg lactose monohydraat.
Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg zolpidemtartraat

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 90.4 mg lactose monohydraat.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

De tablet is wit, ovaal, biconvex, filmomhuld, met de inscriptie "ZIM" op één kant en "5" op de andere kant van de tablet.

De tablet is wit, ovaal, biconvex, filmomhuld, met een breukgleuf aan beide zijden en met de inscriptie "ZIM" en "10" aan één kant van de tablet. De tablet kan in twee gelijke doses worden gebroken.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zolpidem is geïndiceerd voor de kortdurende behandeling van slapeloosheid bij volwassenen.
Benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen 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

De duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn. Het mag niet langer dan 4 weken, zijn, inclusief de periode van afbouwen. In bepaalde gevallen kan een verlenging van de maximale behandelingsduur nodig zijn. Indien van toepassing, mag verlenging na de maximale behandelingsperiode niet plaatsvinden zonder een herbeoordeling van de toestand van de patiënt, aangezien het risico van misbruik en afhankelijkheid toeneemt met de duur van de behandeling (zie rubriek 4.4)

Dosering

Volwassenen (< 65 jaar)

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 (>65 jaar) en verzwakte patiënten

Een dosering van 5 mg wordt aanbevolen voor oudere of verzwakte patiënten die extra gevoelig zijn voor de werking van zolpidem. Deze dosering mag alleen onder uitzonderlijke omstandigheden overschreden worden. Voor alle patiënten geldt dat een dosering van 10 mg per dag niet overschreden dient te worden. Voor volwassenen (< 65 jaar) kan de dosering worden verhoogd tot 10 mg in geval van onvoldoende werkzaamheid en als het geneesmiddel goed wordt verdragen.

Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met leverinsufficiëntie, bij wie het geneesmiddel niet zo snel wordt geklaard als normale personen, wordt een dosis van 5 mg aanbevolen, waarbij speciale aandacht moet worden besteed aan oudere patiënten (zie rubriek 4.4 en 5.2). Bij volwassenen (< 65 jaar) kan de dosering worden verhoogd tot 10 mg als de werkzaamheid onvoldoende is en als het geneesmiddel goed wordt verdragen.

Nierfunctiestoornis

Dosisaanpassing is doorgaans niet nodig, maar voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

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

Chronische respiratoire insufficiëntie

Bij patiënten met een chronische respiratoire insufficiëntie wordt een lagere doses aanbevolen.

Wijze van toediening

Zolpidem dient oraal te worden ingenomen.

Zolpidem dient vlak voor het naar bedgaan met voldoende vloeistof (bijvoorbeeld 1 glas water) te worden ingenomen. De voorgeschreven dosis moet als een enkele dosis worden toegediend. Tijdens dezelfde nacht mogen geen extra doses worden ingenomen. Na inname moet een slaapduur van minimaal 7-8 uur wordt aangeraden (zie rubrieken 4.4 en 4.7).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Acute en/of ernstige respiratoire insufficiëntie
- Die eerder last hebben gehad van complex slaapgedrag na het gebruik van zolpidem, zie rubriek 4.4.
- Myasthenia gravis
- Slaap-apnoesyndroom

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Ademhalingsstoornissen

Voorzichtigheid is geboden indien zolpidem wordt voorgeschreven aan patiënten met respiratoire insufficiëntie, aangezien slaapmiddelen aantoonbaar het ademhalingscentrum kunnen remmen. Een lagere dosis wordt aanbevolen (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Risico's van gelijktijdig gebruik met opioïden:

Gelijktijdig gebruik van zolpidem en opioïden kan resulteren in sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dienen sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals 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).

Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. Dit in acht nemend, wordt sterk aangeraden om patiënten en hun directe omgeving op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Leverinsufficiëntie

Patiënten met een verminderde leverfunctie kunnen een verminderde klaring en een vertraagd metabolisme hebben. Daarom moeten bij deze patiënten de doseringsaanbevelingen nauwlettend worden gevolgd en moet de behandeling regelmatig worden gecontroleerd. Zolpidem dient niet gebruikt te worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie omdat het kan bijdragen aan encefalopathie (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.8).

Voorzorgen

Algemeen

Voordat u met de behandeling met zolpidem begint, dient de oorzaak van slapeloosheid, waar mogelijk, te worden vastgesteld en behandeld. Als de slapeloosheid langer dan zes weken aanhoudt, moeten de oorzaak en de onderliggende factoren verder onderzocht en, indien nodig, worden behandeld voordat een slaapmiddel wordt voorgeschreven. Het falen 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 dient regelmatig en zorgvuldig her-beoordeeld te worden.

Gebruik door oudere of verzwakte patiënten

Oudere of verzwakte patiënten dienen een lagere dosering te ontvangen: Zie de aanbevolen dosering (rubriek 4.2). Oudere en verzwakte patiënten kunnen een verhoogde gevoeligheid voor zolpidem hebben. Bij ouderen is voorzichtigheid geboden vanwege het risico op vallen, vooral bij het opstaan 's nachts (zie rubriek 4.2).

Psychotische aandoening

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen worden niet aanbevolen voor de primaire behandeling van een psychotische aandoening.

Amnesie

Benzodiazepinen of 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 en suicidaliteit

Sommige epidemiologische onderzoeken duiden op een verhoogde incidentie van zelfmoord en zelfmoordpogingen bij patiënten met of zonder depressie en die worden behandeld met benzodiazepinen of hypnotica, waaronder zolpidem. Een causaal verband is echter niet aangetoond.

Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische en farmacodynamische interacties waargenomen bij gelijktijdige toediening van SSRI's (zie rubriek 4.5). Evenals met andere sederende-/slaapmiddelen dient zolpidem met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten die depressieve verschijnselen vertonen. Suïcidale neigingen kunnen aanwezig zijn. In verband met de mogelijkheid van opzettelijke overdosering door de patiënt dient de laagste beschikbare hoeveelheid van het middel aan deze patiënten te worden verstrekt. Pre-existente depressie kan manifest worden tijdens gebruik van zolpidem (zie rubriek 4.8). Omdat slapeloosheid een symptoom van depressie kan zijn, moet de patiënt her-beoordeeld worden als de slapeloosheid aanhoudt. Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen dienen niet te worden gebruikt zonder adequate behandeling van de depressie of angst samenhangend met de depressie (suïcide kan hierdoor bij dergelijke patiënten worden uitgelokt).

Andere psychische en 'paradoxe' reacties

Bij gebruik van benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen, zoals zolpidem is bekend dat de volgende reacties zich kunnen voordoen: rusteloosheid, verergering van de slapeloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, waanideeën, boosheid, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, slaapwandelen, abnormaal gedrag en andere ongunstige gedragseffecten. Indien deze voorkomen dient gebruik van zolpidem gestaakt te worden. Deze klachten komen waarschijnlijk meer voor bij oudere patiënten (zie rubriek 4.8).

Slaapwandelen en geassocieerd gedrag

Slaapwandelen en ander geassocieerd gedrag zoals slaaprijden, bereiden en eten van voedsel, het hebben van telefoongesprekken of het hebben van seks, met amnesie voor de gebeurtenis, zijn gemeld bij patiënten die zolpidem hadden gebruikt en niet volledig wakker waren. Het gebruik van alcohol en andere CNS-onderdrukkende middelen in combinatie met zolpidem lijkt het risico op dit gedrag te vergroten. Dit geldt ook voor het innemen van meer zolpidem dan de aanbevolen maximale dosis. Het stoppen van het gebruik van zolpidem dient ernstig overwogen te worden voor patiënten die dit soort gedrag (bijvoorbeeld, slaaprijden) melden vanwege het risico voor patiënten en anderen (zie ook rubriek 4.5 en rubriek 4.8).

Gewenning

Een vermindering van de hypnotische effecten van kortwerkende benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen, zoals zolpidem, kan optreden na herhaald gebruik gedurende enkele weken.

Afhankelijkheid

Het gebruik van zolpidem kan leiden tot de ontwikkeling van misbruik en/of fysieke en psychische afhankelijkheid. Het risico op afhankelijkheid neemt toe met de dosering en de behandelingsduur. Het risico op misbruik en afhankelijkheid is ook groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychiatrische stoornissen en/of alcohol-, verdovende middelen- of drugsmisbruik of afhankelijkheid.

Als lichamelijke afhankelijkheid is ontwikkeld, zal plotseling stoppen van de behandeling gepaard gaan met het optreden van ontwenningsverschijnselen. Deze kunnen bestaan uit: hoofdpijn of spierpijn, extreme angst en spanning, rusteloosheid, verwardheid en geïrriteerdheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen zich voordoen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, doof gevoel en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties of epileptische aanvallen.

Rebound-slapeloosheid

Na het staken van de behandeling met een slaapmiddel kan zich een voorbijgaand syndroom voordoen, zelfs na een korte behandelingsduur, waarbij de symptomen die aanleiding hebben gegeven tot de behandeling met een benzodiazepine of een benzodiazepine-achtige stof, in versterkte mate terugkeren. Dit kan gepaard gaan met andere reacties zoals stemmingsveranderingen, angst en rusteloosheid.

Het is belangrijk dat de patiënt op de hoogte is van het optreden van 'rebound'-fenomenen, zodat ongerustheid over zulke symptomen wordt verminderd indien deze zich na het beëindigen van het middel zouden voordoen.

Er zijn aanwijzingen dat, in geval van benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen met een korte werkingsduur, onthoudingsverschijnselen manifest kunnen worden binnen het doseringsinterval.

Aangezien de kans op onthoudingsverschijnselen/rebound-symptomen groter is na abrupt beëindigen van de behandeling, wordt aangeraden de dosis geleidelijk te verminderen.

Verslechtering van de psychomotoriek de volgende dag

Net als andere sedativa/hypnotica heeft zolpidem centraal (CZS) depressieve effecten

Het risico op verslechtering van de psychomotoriek de volgende dag, met inbegrip van verminderde rijvaardigheid, is verhoogd wanneer:

- zolpidem wordt ingenomen minder dan 8 uur voordat activiteiten worden uitgevoerd waarbij men mentaal alert moet zijn (zie rubriek 4.7);
- een hogere dosis dan de aanbevolen dosis wordt ingenomen;
- zolpidem gelijktijdig wordt toegediend met andere middelen die het CZS onderdrukken of met andere geneesmiddelen die de bloedspiegels van zolpidem verhogen, of met alcohol of illegale drugs (zie rubriek 4.5 en rubriek 4.7).

Zolpidem moet in één keer worden ingenomen onmiddellijk voor het slapengaan en mag diezelfde nacht niet opnieuw worden toegediend.

Vallen

Het gebruik van benzodiazepinen, waaronder zolpidem, is in verband gebracht met een verhoogd risico op vallen. Mogelijk wordt het vallen veroorzaakt door bijwerkingen van benzodiazepinen zoals ataxie, spierzwakte, duizeligheid, somnolentie en vermoeidheid. Het risico op vallen is hoger bij oudere patiënten en als een hogere dosering dan de aanbevolen dosering wordt gebruikt.

Patiënten met lange-QT-syndroom

Een in vitro elektrofysiologisch hartonderzoek heeft aangetoond, dat onder experimentele condities met pluripotente stamcellen en bij een zeer hoge concentratie, zolpidem de hERG-gerelateerde kaliumstromen kan verlagen. De mogelijke consequentie bij patiënten met congenitaal lange-QT-- syndroom is onbekend. Uit voorzorg dient de verhouding tussen de voordelen en de risico's van een behandeling met zolpidem bij patiënten bekend met congenitaal lange-QT-syndroom zorgvuldig overwogen te worden.

Behandelduur

De behandelduur dient zo kort mogelijk te zijn (zien rubriek 4.2), maar 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 status van de patiënt. Het kan nuttig zijn om de patiënt bij het begin van de behandeling te informeren over de beperkte behandelduur en leg uit hoe de dosis geleidelijk afneemt als de behandeling stopt.

Hulpstoffen

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

Dit geneesmiddel 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

Alcohol

Niet aanbevolen: gelijktijdige inname met alcohol. 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 centraal zenuwstelsel (CZS) kan versterkt worden in geval van gelijktijdig gebruik met antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica, centraal werkende spierverslappers, anaesthetica 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.

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

Het gelijktijdig toedienen van spierverslappers kan het spierverslappende effect en het risico op vallen versterken, vooral bij oudere patiënten en bij hogere doseringen (zie rubriek 4.4).

Opioiden

Het gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals zolpidem met opioïden verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden door het additief dempende effect op het centraal zenuwstelsel. De dosering en de duur van de gelijktijdige behandeling moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

CYP450 remmers en inductoren

Zolpidem wordt gemetaboliseerd door sommige enzymen van de cytochroom P450-familie, in het bijzonder door CYP3A4, maar CYP12 is ook betrokken. Inductoren van CYP3A4, zoals rifampicine en Sint-janskruid, versterken het metabolisme van zolpidem, hetgeen resulteert in afname van zolpidem plasmaspiegels en een mogelijke afname van de werkzaamheid. Sint-janskruid heeft een farmacokinetische interactie met zolpidem aangetoond. De gemiddelde C_{max} en AUC van zolpidem waren verlaagd (respectievelijk 33,7% en 30,0% lager) bij gelijktijdige toediening met sint-janskruid vergeleken met alleen zolpidem. Gelijktijdig gebruik wordt niet geadviseerd. Dergelijke effecten kunnen ook verwacht worden wanneer zolpidem met andere sterke inductoren van

CYP 3A4, zoals carbamazepine en fenytoïne, wordt gecombineerd. Bij plotseling stoppen van het gebruik van CYP-inductoren nemen de spiegels van zolpidem weer toe en kunnen er overdosisverschijnselen optreden.

Stoffen die leverenzymen (vooral CYP3A4) remmen, zoals grapfruit sap, kunnen de zolpidem plasmaconcentraties verhogen en de werkzaamheid van versterken. Echter, wanneer zolpidem wordt toegediend met itraconazol, een CYP3A4-remmer, zijn de farmacokinetische en farmacodynamische effecten niet significant verschillend. De klinische relevantie van deze resultaten is niet bekend.

Bij gelijktijdige toediening van zolpidem met ketoconazol (tweemaal daags 200 mg), een sterke CYP3A4 remmer, nam de AUC (totale blootstelling) voor zolpidem toe met een factor van 1,83 t.o.v. toediening met zolpidem alleen. Een routinematige aanpassing van de dagelijkse dosis van zolpidem wordt niet noodzakelijk geacht. Patientten dienen echter geadviseerd te worden dat het gebruik van zolpidem met ketoconazol de sederende effecten kan versterken.

Fluvoxamine is een krachtige remmer van CYP1A2 en een matige tot zwakke remmer van CYP2C9 en CYP3A4. Gelijktijdige toediening van fluvoxamine kan de bloedspiegels van zolpidem verhogen. Daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen.

Ciprofloxacine is een matige remmer van CYP1A2 en CYP3A4. Gelijktijdige toediening van ciprofloxacine kan de bloedspiegels van zolpidem verhogen. Daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen.

Andere geneesmiddelen

Bij gelijktijdige toediening van zolpidem met warfarine digoxine or ranitidine werden 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) die zijn verzameld vanuit cohortonderzoeken heeft geen bewijs geleverd van het optreden van malformaties na blootstelling aan benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Echter, bij enkele case-controle-onderzoeken werd een toename waargenomen van het aantal gevallen van gespleten lip en gehemelte geassocieerd met het gebruik van benzodiazepinen tijdens de zwangerschap.

Gevallen van verminderde foetale beweging en variabiliteit in de foetale hartslag zijn beschreven na toediening van benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap. Het toedienen van benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen, waaronder zopiclon, tijdens de laatste fase van de zwangerschap of tijdens de bevalling, is geassocieerd met effecten op de pasgeborene, zoals hypothermie, hypotonie, moeite met voeden ('floppy infant syndroom') en ademnood, als gevolg van de farmacologische werking van dit geneesmiddel. Gevallen van ernstige neonatale respiratoire depressie zijn gemeld.

Bovendien kunnen kinderen, van moeders die tijdens de latere fases van de zwangerschap chronisch gebruik hebben gemaakt van sedatieve middelen/hypnotica, mogelijk een fysieke afhankelijkheid ontwikkelen en kunnen zij mogelijk risico lopen op het ontwikkelen van ontwenningsverschijnselen tijdens de postnatale periode. Het wordt aanbevolen om de pasgeborene op gepaste wijze te monitoren tijdens de postnatale periode.

Indien zolpidem wordt voorgeschreven aan een vrouw in vruchtbare leeftijd, dan moet zij worden geïnformeerd contact op te nemen met haar arts, over het stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel, als zij zwanger wil worden of het vermoeden heeft zwanger te zijn.

Borstvoeding

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

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

Zolpidem 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 rubriek 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

Slaperigheid overdag, afvlakking van het gevoel, verminderde waakzaamheid, verwardheid, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, spierzwakte, ataxie en dubbelzien zijn bijwerkingen die voornamelijk optreden aan het begin van de behandeling en gewoonlijk weer verdwijnen na herhaalde toepassing. Andere bijwerkingen zoals gastrointestinale klachten, veranderingen in libido en huidreacties worden ook gerapporteerd.

Er zijn aanwijzingen dat het optreden van bijwerkingen die in verband zijn gebracht met het gebruik van zolpidem, afhankelijk is van de dosis; dit geldt in het bijzonder voor sommige bijwerkingen van het centraal zenuwstelsel. In theorie kan dit worden verminderd als zolpidem vlak voor het naar bed gaan of terwijl u in bed ligt wordt ingenomen (zie rubriek 4.2). Deze bijwerkingen komen vaker voor bij oudere patiënten.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en volgen hieronder ingedeeld naar orgaansysteem classificatie en in volgorde van afnemend voorkomen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1.000$), zeer zelden ($<1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: bovenste luchtweginfectie, onderste luchtweginfectie.

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: angioneurotisch (Quincke) oedeem.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: eetluststoornis.

Psychische stoornissen

Vaak: hallucinaties³, agitatie³, nachtmerries³, erger wordende slapeloosheid, depressie² (zie rubriek 4.4). anterograde amnesie.

Soms: verwardheid, prikkelbaarheid³, rusteloosheid, agressie, somnambulisme (slaapwandelen of slaaprijden, zie ook rubriek 4.4), euforische stemming.

Zelden: veranderingen in libido.

Zeer zelden: wanen, afhankelijkheid⁴.

Niet bekend: paradoxale reacties³ zoals, woede-uitbarsting, abnormaal gedrag en psychose, misbruik⁴

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: slaperigheid overdag, afvlakking van het gevoel, hoofdpijn, duizeligheid, cognitieve aandoeningen zoals geheugenverlies¹.

Soms: paresthesie, tremor, aandachtsstoornissen, spraakstoornissen.

Zelden: verminderde waakzaamheid, ataxie.

Oogaandoeningen

Soms: dubbelzien, gezichtsvermogen wazig.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: onderdrukte ademhaling (zie rubriek 4.4).

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: diarree, misselijkheid, braken, buikpijn.

Lever- en galaandoeningen

Soms: verhoogde leverenzymen

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: rash, pruritus, hyperhidrose

Zelden: urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Vaak: rugpijn.

Soms: artralgie, myalgie, spierspasmen, nekpijn, spierzwakte.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: vermoeidheid.

Zelden: abnormaal lopen, vallen (vooral bij oudere patiënten en wanneer zolpidem niet volgens het voorgeschreven voorschrift is ingenomen) (zie rubriek 4.4).

Niet bekend: gewenning.

1) Amnesie

Anterograde amnesie kan voorkomen bij gebruik van therapeutische doseringen, waarbij het risico hierop toeneemt bij hogere doseringen. Amnesie kan gepaard gaan met onaangepast gedrag (zie rubriek 4.4).

2) *Depressie*

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

3) *Psychiatrische en 'paradoxe' reacties*

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

4) *Afhankelijkheid*

Gebruik (zelfs in therapeutische doseringen) kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid: stoppen met de behandeling kan leiden tot onthoudings- of 'rebound'-verschijnselen (zie rubriek 4.4.). Psychische afhankelijkheid kan ook voorkomen. Misbruik is gemeld bij drugsverslaafden die verslaafd zijn aan verschillende drugs.

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 Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Net als bij andere benzodiazepinen is een overdosis zolpidem over het algemeen niet levensbedreigend (voorzichtigheid is geboden in combinatie met andere middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, waaronder alcohol). Tekenen van een milde overdosis kunnen zijn: slaperigheid, duizeligheid, wazig zien, onduidelijke spraak, bloeddrukdaling, onvaste manier van lopen en bewegen en spierzwakte.

Bij ernstige gevallen van intoxicatie, diepe slaap of zelfs bewustzijnsverlies kunnen toestanden van agitatie, ademhalingsstoornissen en ademhalingsdepressie optreden.

In geval van overdosering met zolpidem alleen of in combinatie met andere centraal zenuwstelsel onderdrukkende middelen (inclusief alcohol), zijn een vermindering van het bewustzijn tot coma, maar ook ernstiger symptomatologie, inclusief een letale afloop, gerapporteerd.

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

Behandeling

De primaire focus van de behandeling is symptomatische behandeling. Patiënten met milde symptomen van intoxicatie moeten uitslapen onder controle van respiratoire en cardiovasculaire functies. In ernstige gevallen kunnen verdere maatregelen nodig zijn (maagspoeling en toediening van actieve kool, telkens onder strikte bescherming van de ademhaling, stabilisatie van de bloedsomloop en intensieve monitoring)

Het gebruik van flumazenil kan worden overwogen. Hoewel, door de korte halfwaardetijd van dit middel, observatie wel noodzakelijk blijft omdat toediening van flumazenil kan bijdrage aan het optreden van neurologische symptomen (convulsies). Daarnaast moet men bedacht zijn op het optreden van

ontweningsverschijnselen. Bij de behandeling van overdosering met een geneesmiddel, dient men erop bedacht te zijn dat verscheidene middelen kunnen zijn ingenomen. Zolpidem is niet dialyseerbaar.

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

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Slaapmiddelen en kalmerende middelen, Benzodiazepine-gerelateerde middelen. ATC-code: N05C F02

Zolpidem, een imidazopyridine, is een benzodiazepine-achtige slaapinducerende stof.

In experimenteel onderzoek werd aangetoond dat het sederende eigenschappen vertoonde bij lagere doseringen dan die nodig waren om anticonvulsieve, spierrelaxerende of anxiolytische effecten te verkrijgen. Deze effecten zijn gerelateerd aan een specifieke agonistische activiteit bij centrale receptoren die behoren tot het "GABA-omega" (BZ1 & BZ2) macromoleculaire receptor" complex, dat het openen van het chloride-ionkanaal moduleert. Zolpidem werkt voornamelijk op de omega (BZ1) receptor-subtypes. De klinische relevantie hiervan is onbekend.

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.

Pediatrie patiënten

Veiligheid en effectiviteit van zolpidem zijn niet vastgesteld bij patiënten onder de 18 jaar. Een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij 201 patiënten (in de leeftijd van 6 tot 17 jaar) die aan slapeloosheid lijdten geassocieerd met "attention deficit hyperactivity disorder" (ADHD) kan de werkzaamheid van zolpidem 0,25 mg/kg/dag (met een maximum van 10 mg/dag) in vergelijking met placebo niet bewijzen. Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen zijn de meest frequente, uit de behandeling voorkomende bijwerkingen bij zolpidem versus placebo. Deze bijwerkingen omvatten 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 eigenschappen

Absorptie

Zolpidem wordt snel geabsorbeerd, terwijl de hypnotische werking eveneens snel intreedt. Na orale toediening bedraagt de biologische beschikbaarheid ongeveer 70%. Bij therapeutische doseringen is de kinetiek lineair. De piekplasmaconcentratie wordt bereikt binnen 30 minuten tot drie uur.

Distributie

Het verdelingsvolume in volwassenen is 0,54l/kg en neemt af tot 0,34l/kg bij oudere patiënten. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 92%. Het 'first-pass'-metabolisme door de lever bedraagt ongeveer 35%. Herhaalde toediening heeft uitgewezen dat de eiwitbinding niet gewijzigd wordt. Dit duidt op het ontbreken van een competitief effect tussen zolpidem en zijn metabolieten voor de bindingsplaatsen. De gemiddelde plasmahalfwaardetijd is 2,4 uur, terwijl de werkingsduur ongeveer 6 uur bedraagt. Het verdelingsvolume bij volwassenen is 0,54 l/kg, terwijl het bij ouderen vermindert tot 0,34 l/kg. Het therapeutische plasmaspiegel ligt tussen 80 en 200 ng/ml.

Biotransformatie

Zolpidem wordt vrijwel volledig gemetaboliseerd in de lever (CYP3A4).

Eliminatie

De gemiddelde plasmahalfwaardetijd is 2,4 uur met een werkingsduur tot 6 uur. Alle metabolieten zijn onwerkzaam en worden uitgescheiden in urine (56%) en in faeces (37%). De andere farmacokinetische parameters blijven onveranderd. Uit klinisch onderzoek is gebleken dat zolpidem niet gedialyseerd wordt.

Speciale bevolkingsgroepen

Bij oudere patiënten en patiënten met leverinsufficiëntie is de biologische beschikbaarheid van zolpidem toegenomen. De klaring wordt verminderd en de eliminatiehalfwaardetijd wordt verlengd (ongeveer 10 uur). Bij patiënten met nierinsufficiëntie (waaronder patiënten die dialyse nodig hebben) wordt een matige vermindering van de klaring waargenomen. De overige farmacokinetische parameters worden niet beïnvloed.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen gebaseerd op conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en toxiciteit bij reproductie en ontwikkeling. Preklinische effecten werden alleen waargenomen bij doseringen ver boven de maximale blootstellingsniveaus en zijn daarom van weinig betekenis voor klinisch gebruik.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet kern:

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose

Type A natriumzetmeelglycolaat

Magnesiumstearaat

Hypromellose

Tablet coating:

Hypromellose

Titaandioxide (E171)

Macrogol 400

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar in originele verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in:

- PVC/PE/PVDC/Al doordrukstrips in kartonnen doosjes.
- HDPE-tablettencontainers afgesloten met een kind veilige PP-sluiting.
- EAV-doordrukstrips (PVC/PE/PVDC/Al).

Zolpidem tartraat 5 mg tabletten zijn verkrijgbaar in:

- Kartonnen doosjes met 4, 5, 7, 8, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 100 of 500 tabletten verpakt in doordrukstrips.
- Kartonnen doosjes met 50 tabletten in EAV blisters
- Tablettencontainers met 30, 100 of 500 tabletten, afgesloten met een kind veilige PP-sluiting

Zolpidem tartraat 10 mg tabletten zijn verkrijgbaar in:

- Kartonnen doosjes met 4, 5, 7, 8, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 100 of 500 tabletten verpakt in doordrukstrips.
- Kartonnen doosjes met 50 tabletten in EAV blisters
- Tablettencontainers met 30, 100 of 500 tabletten, afgesloten met een kind veilige PP-sluiting.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen speciale aanwijzingen.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Synthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Nederland

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

In het register ingeschreven onder:

RVG 25104
RVG 25105.

9 DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 22 januari 2001

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.2 t/m 4.5, 4.8, 4.9, 5.1 en 5.2: 06 juli 2024