

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolpidemtartraat Viatris 10 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg zolpidemtartraat.

Hulpstoffen met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 47 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Wit tot bijna witte, capsule-vormige tabletten van ongeveer 9,6 mm x 3,9 mm met de inscriptie 'ZM deelstreep 10' aan de ene zijde en de inscriptie 'G' aan de andere zijde.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kortdurende behandeling van insomnia 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

Behandelingsduur

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. Gewoonlijk varieert de duur van de behandeling van enkele dagen tot twee weken, met een maximum van vier weken, inclusief de periode van uitsluipen. De periode van uitsluipen dient individueel te worden afgestemd.

Zoals bij alle hypnotica wordt langdurig gebruik niet aangeraden en de duur van de behandeling dient niet langer te zijn dan vier weken.

In bepaalde situaties kan een verlenging tot voorbij de maximale behandelingsduur noodzakelijk zijn; dit dient echter slechts plaats te vinden na herbeoordeling van de toestand van de patiënt.

Het middel werkt snel en daarom moet het vlak voor het slapen gaan, of in bed, met vloeistof worden ingenomen.

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 (ouder dan 65 jaar) of verzwakte patiënten

Met name ouderen of verzwakte patiënten kunnen gevoelig zijn voor het effect van zolpidem, daarom wordt een dosering van 5 mg aangeraden. Deze aanbevolen dosering dient niet te worden overschreden.

Leverfalen

Patiënten met leverfalen klaren het geneesmiddel niet zo snel als patiënten met een normale leverfunctie; daarom dient de behandeling te worden gestart met een dosis van 5 mg. Met name dient met voorzichtig te zijn wanneer het ook nog oudere patiënten betreft. Bij volwassenen (jonger dan 65 jaar) kan de dosering worden verhoogd tot 10 mg wanneer het klinisch effect onvoldoende is en het geneesmiddel goed wordt verdragen.

De totale dosering van zolpidem dient bij geen enkele patiënt hoger te zijn dan 10 mg.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van zolpidem in pediatrische patiënten onder de leeftijd van 18 jaar is niet vastgesteld. Daarom, dienen kinderen en jongeren tot 18 jaar niet behandeld te worden met Zolpidemtartraat Viatris. Het beschikbare bewijs van placebo-gecontroleerde klinische studies wordt weergegeven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Zolpidemtartraat Viatris is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- met overgevoeligheid voor zolpidemtartraat of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- met ernstige leverinsufficiëntie.
- met slaap-apnoesyndroom.
- met myasthenia gravis.
- met acute en/of ernstige respiratoire insufficiëntie.
- die eerder last hebben gehad van complex slaapgedrag na het gebruik van zolpidem; zie rubriek 4.4.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik

Algemeen

De oorzaak van insomnia dient, waar mogelijk, te worden vastgesteld. Onderliggende aandoeningen dienen te worden behandeld voordat een slaapmiddel wordt voorgeschreven. Het falen van de behandeling van insomnia na een behandelingsduur van 7-14 dagen kan duiden op het aanwezig zijn van een primaire psychische of lichamelijke aandoening die geëvalueerd dient te worden.

De algemene informatie die hieronder volgt heeft betrekking op effecten die zijn waargenomen na toediening van benzodiazepinen of andere slaapmiddelen, waarmee de voorschrijvend arts rekening dient te houden.

Net als andere sederende/ hypnotische middelen, heeft zolpidem centraal (CZS) depressieve effecten zoals slaperigheid en duizeligheid.

Gewenning

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

Afhankelijkheid

Gebruik van benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen kan aanleiding geven tot het ontstaan van fysieke en psychische afhankelijkheid van deze middelen. Het risico van afhankelijkheid neemt toe met de dosis en de behandelingsduur en is ook groter bij patiënten met alcohol, middelen of drugsmisbruik in de anamnese.

Deze patiënten dienen nauwkeurig te worden geobserveerd wanneer ze hypnotica krijgen.

Afhankelijkheid kan ook optreden bij therapeutische doses en/of bij patiënten die geen geïndividualiseerde risicofactor vertonen.

Na het ontstaan van fysieke afhankelijkheid gaat het abrupt staken van de behandeling gepaard met het optreden van onthoudingsverschijnselen. Deze kunnen bestaan uit hoofdpijn of spierpijn, extreme angst en spanning, rusteloosheid, verwardheid, prikkelbaarheid en insomnie. 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, delirium of epileptische aanvallen.

Rebound insomnia

Na het staken van de behandeling met een slaapmiddel kan zich een voorbijgaand syndroom voordoen, waarbij de symptomen die aanleiding gaven tot de behandeling met een benzodiazepine of een benzodiazepine-achtige stof, in versterkte mate terugkeren. Het 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 stoppen 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, met name wanneer de dosering hoog is.

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

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn (zie rubriek 4.2) en mag niet langer dan 4 weken duren, inclusief de periode van uitsluipen. Een verlenging van deze periode mag niet plaatsvinden zonder herbeoordeling van de situatie.

Het kan nuttig zijn om de patiënt bij het begin van de behandeling te informeren over de beperkte behandelingsduur.

Amnesie

Benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen kunnen leiden tot anterograde amnesie. Dit treedt meestal enkele uren na inname van het middel op. Om dit risico te verminderen dienen patiënten zich ervan te verzekeren dat zij 8 uur ononderbroken moeten kunnen slapen (zie rubriek 4.8).

Psychische en “paradoxe” reacties

Bij gebruik van benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen is bekend dat reacties als rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, waanideeën, woedeaanvallen, nachtmerries,

hallucinaties, delirium, psychosen, slaapwandelen en ander onbewust gedrag in de nacht zoals eten of autorijden, onaangepast gedrag, toegenomen slapeloosheid en andere ongunstige gedragseffecten kunnen optreden. Indien deze reacties zich voordoen dient gebruik van het middel gestaakt te worden. Deze reacties komen waarschijnlijk meer voor bij oudere patiënten.

Slaapwandelen en geassocieerd gedrag

Complex slaapgedrag waaronder slaapwandelen en geassocieerd gedrag zoals “slaaprijden”, eten bereiden en eten, opbellen en het hebben van seks, met geheugenverlies voor deze gebeurtenissen, is gemeld bij patiënten die zolpidem hebben ingenomen en niet volledig wakker waren. Deze voorvallen kunnen optreden bij het eerste gebruik van zolpidem of na het gebruik van zolpidem op elk moment tijdens de behandeling. De behandeling moet onmiddellijk worden stopgezet als een patiënt een complex slaapgedrag ervaart vanwege het risico voor de patiënt en anderen (zie rubriek 4.3). Het gelijktijdig gebruik van alcohol en andere CZS-depressiva met zolpidem lijkt het risico op dit soort gedrag te vergroten, net als zolpidem in hogere doseringen dan de aanbevolen dosis.

Ernstige verwondingen

Vanwege de farmacologische eigenschappen, kan zolpidem slaperigheid en verminderde oplettendheid veroorzaken. Dit kan leiden tot vallen en daardoor ernstige verwondingen.

Verslechtering van de psychomotoriek de volgende dag

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).

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

Risico bij gelijktijdig gebruik van opioïden

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

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

Specifieke patiëntengroepen

Oudere patiënten

Oudere of verzwakte patiënten dienen een lagere dosis toegediend te krijgen: zie de aanbevolen dosering (rubriek 4.2).

Wegens het spierrelaxerende en sedatieve effect bestaat er een kans op vallen en daaruit voortkomend letsel, met name bij oudere patiënten bij het 's nachts opstaan.

Nierfunctiestoornis

Hoewel de dosering niet aangepast hoeft te worden, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Ademhalingsstoornis

Voorzichtigheid is geboden indien zolpidem wordt voorgeschreven aan patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie, omdat aangetoond is dat benzodiazepinen het ademhalingscentrum kunnen remmen. Het dient ook in overweging genomen te worden dat angst of agitatie tekenen kunnen zijn van verslechtering van respiratoire insufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen zijn niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, aangezien ze het ontstaan van encephalopathie kunnen bevorderen.

Gebruik door patiënten met een psychotische aandoening

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen worden niet aanbevolen voor de primaire behandeling.

Zelfmoordgedachten, zelfmoordpoging, zelfmoord en depressie

Sommige epidemiologische onderzoeken suggereren een verhoogde incidentie van zelfmoordgedachten, zelfmoordpogingen en zelfmoord bij patiënten met of zonder depressie, die behandeld worden met benzodiazepinen en andere hypnotica, waaronder zolpidem. Er is echter geen oorzakelijk verband vastgesteld.

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen dienen niet te worden gebruikt als monotherapie voor de behandeling van depressie of angst samenhangend met depressie (suïcide kan hierdoor bij dergelijke patiënten worden uitgelokt). Zolpidem dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten die depressieve symptomen hebben. Suïcidale neigingen kunnen aanwezig zijn. In verband met de mogelijkheid tot opzettelijke overdosering door de patiënt, dient de laagst beschikbare hoeveelheid van het middel aan deze patiënten te worden verstrekt. Pre-existerende depressie kan prevalent worden tijdens het gebruik van zolpidem. Omdat insomnia een symptoom kan zijn van depressie, dient de patiënt opnieuw te worden geëvalueerd wanneer insomnia niet overgaat.

Gebruik door patiënten met drugs- of alcoholmisbruik in de anamnese

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen dienen met buitengewone voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik. Deze patiënten dienen onder nauwlettende begeleiding te staan indien zolpidem verstrekt wordt, gezien het risico van gewenning en psychologische afhankelijkheid.

Hulpstoffen

Patiënten met zeldzame erfelijkheidsaandoeningen van galactose intolerantie, totale lactase deficiëntie, of glucose-galactose malabsorptie moeten dit geneesmiddel niet nemen, aangezien dit product lactose bevat.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Zolpidem dient niet in combinatie met alcohol te worden ingenomen. Het sedatieve effect kan worden verhoogd 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. Daarom dient voorzichtigheid betracht te worden wanneer zolpidem wordt gebruikt in combinatie met andere CZS sederende stoffen (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Het gelijktijdig toedienen van fluvoxamine kan de bloedspiegels van zolpidem verhogen. Daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen.

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

Opioiden

Gelijktijdig gebruik van sederende middelen zoals benzodiazepinen of verwante middelen zoals zolpidem met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en dood, door het toegevoegde CZS-dempende effect. De dosis en duur van het gelijktijdig gebruik moet beperkt zijn (zie rubriek 4.4).

CYP450-remmers en -inductoren

Zolpidem wordt gemetaboliseerd door enkele enzymen van de cytochroom P450-familie. Voornamelijk door enzym CYP3A4, maar ook CYP1A2 is betrokken. Omdat CYP3A4 een belangrijke rol speelt bij zolpidemtartraat metabolisme, dienen mogelijke interacties met geneesmiddelen die substraat of inducers van CYP3A4 zijn, overwogen te worden. CYP3A4 inductoren, zoals rifampicine en Sint-Janskruid kunnen de plasmaconcentratie en daardoor het effect verminderen (zie hieronder).

Het is aangetoond dat maximale plasmaconcentraties en AUC verminderen 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.

Rifampicine (een CYP3A4 inducer) induceert het metabolisme van zolpidem, resulterend in een reductie van de piekplasmaconcentratie van ca. 60% en mogelijk afgenomen effectiviteit. Vergelijkbare effecten kunnen worden verwacht met andere sterke inductoren van cytochroom P450-enzymen. Hoewel, wanneer zolpidem tartraat werd toegediend met itraconazol (een CYP3A4 remmer), veranderde de farmacokinetiek en farmadynamiek niet significant. De klinische relevantie van deze resultaten is onbekend.

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 total AUC voor zolpidem, wanneer gelijktijdig toegediend met ketoconazol, verhoogde met een factor 1,83 wanneer vergeleken met alleen zolpidem. Een standaard dosis aanpassing van zolpidem is niet noodzakelijk, maar patiënten dienen erop gewezen te worden dat gebruik van zolpidem met ketoconazol de sedatieve effecten kan vergroten.

Het gelijktijdig toedienen van ciprofloxacine kan de bloedspiegels van zolpidem verhogen. Daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen.

Andere geneesmiddelen

Voorzichtigheid is geboden wanneer andere psychoactieve geneesmiddelen worden gebruikt.

Bij gelijktijdige toediening van zolpidem met ranitidine werden geen significante farmacokinetische interacties waargenomen.

Zolpidem gaat geen interactie aan met warfarine, haloperidol, chloorpromazine, itraconazole of digoxine.

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.

Indien zolpidem om dwingende medische redenen toegediend wordt tijdens de laatste fase van de zwangerschap of tijdens de bevalling, kunnen effecten op de pasgeborene, zoals hypothermie, hypotonie, problemen bij het zogen ('Floppy Infant Syndrome') en ademhalingsdepressie verwacht worden als gevolg van de farmacologische werking van het middel. Gevallen van ernstige neonatale ademhalingsdepressies zijn gerapporteerd, vooral wanneer zolpidem tartraat aan het einde van de zwangerschap met andere CNS depressiva werd gebruikt.

Bij pasgeborenen van moeders die langdurig benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen hebben gebruikt tijdens de laatste maanden van de zwangerschap, kunnen als gevolg van lichamelijke afhankelijkheid onthoudingsverschijnselen optreden in de postnatale periode. Monitoring van de pasgeborene in de postnatale periode wordt aanbevolen.

Indien zolpidem wordt voorgeschreven aan een vrouw in de vruchtbare levensjaren, dient zij op de hoogte gesteld te worden om contact met haar arts op te nemen over het stoppen van het gebruik indien zij van plan is zwanger te worden of vermoedt dat ze zwanger is.

Borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens om de veiligheid te evalueren over het gebruik van zolpidem tijdens het geven van borstvoeding. Zolpidem gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Derhalve dient zolpidem niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven, aangezien de effecten op het kind niet bestudeerd zijn.

Vruchtbaarheid

Effecten die waargenomen werden, waren beperkt tot onregelmatige oestrogeencycli en verlengde precoitale intervallen bij een hoge dosis.

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

Zolpidemtartraat Viatriis 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

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Deze bijwerkingen lijken gerelateerd aan de individuele gevoeligheid en treden vaker op binnen het uur na inname van het geneesmiddel als de patiënt niet naar bed gaat of niet onmiddellijk in slaap valt (zie rubriek 4.2).

De bijwerkingen zijn in onderstaande tabel weergegeven en zijn als volgt ingedeeld:

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 ($< 1/10.000$) geïsoleerde rapporten inbegrepen; niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Er is bewijs dat er een dosisrelatie bestaat voor bijwerkingen tijdens het gebruik van zolpidem, met name bij de bijwerkingen op het zenuwstelsel en gastro-intestinale bijwerkingen. Theoretisch zouden ze minder moeten zijn wanneer zolpidem direct voor het naar bed gaan wordt ingenomen. Ze treden het vaakst op bij oudere patiënten.

MedDRA Systeem/ orgaanklassen	Frequentie				
	vaak	soms	zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste luchtweginfectie, lagere luchtweginfectie				
Immuunsysteem-aandoeningen					Angio-neurotische aandoeningen
Psychische stoornissen*	Hallucinaties, agitatie, nachtmerries, depressie (zie rubriek 4.4)	Verwardheid, geïrriteerdheid, rusteloosheid, agressie, complex slaapgedrag (zie rubriek 4.4)	Libido aandoeningen	Wanen, afhankelijkheid (ontwenning-verschijnselen of rebound effecten)	Boosheid, psychose, abnormaal gedrag, delirium (zie rubriek 4.4),

				kunnen optreden nadat de therapie gestopt wordt.	euforische stemming
Zenuwstelselaandoeningen	Somnolentie, hoofdpijn, duizeligheid, toegenomen slaperigheid, cognitieve aandoeningen zoals anterograde amnesie (effecten van amnesie die in verband gebracht kunnen worden met ongepast gedrag), slaperigheid gedurende de volgende dag, verminderde alertheid		Onderdrukt gevoel van bewustzijn		Ataxie, paresthesie, tremor, spraakstoornis
Oogaandoeningen	Dubbelzien	Troebel zicht			
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Duizeligheid				
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen					Respiratoire depressie (zie rubriek 4.4)
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree, misselijkheid, braken, abdominale pijn				
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde leverenzymen	Hepatocellulaire, cholestatische of gemengde vormen van leverbeschadiging		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash, pruritus, hyperhidrose	Urticaria		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Pijn in de rug	Spierzwakte, artralgie, myalgie, spierspasmen, nekpijn			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Vermoeidheid		Stoornissen in het lopen, vallen (met name bij oudere patiënten en wanneer zolpidem niet is ingenomen volgens		Tolerantie voor het geneesmiddel

			voorschrift) (zie rubriek 4.4)		
--	--	--	--------------------------------	--	--

*Meeste van deze psychiatrische bijwerkingen zijn gerelateerd aan paradoxale reacties (zie rubriek 4.4).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Deze verschijnselen treden hoofdzakelijk op in het begin van de behandeling of bij oudere patiënten en verdwijnen gewoonlijk na herhaalde toediening.

Amnesie

Anterograde amnesie kan optreden bij gebruik van therapeutische doseringen en het risico hierop neemt toe bij hogere doseringen. Om dit risico te verminderen dienen patiënten zich ervan te verzekeren 8 uur ongestoord te kunnen slapen. Amnesie kan gepaard gaan met onaangepast gedrag (zie rubriek 4.4).

Depressie

Preëxistente depressie kan manifest worden gedurende het gebruik van benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen (zie rubriek 4.4).

Psychiatrische en “paradoxale” reacties

Reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, wanen, woede-aanvallen, nachtmerries, toegenomen insomnia, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen voorkomen bij het gebruik van benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen. Dergelijke reacties komen het meest voor bij ouderen (zie rubriek 4.4).

Afhankelijkheid

Gebruik (zelfs in therapeutische doseringen) kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid: stoppen met de behandeling kan leiden tot onthoudings- of reboundverschijnselen (zie rubriek 4.4).

Psychische afhankelijkheid kan voorkomen. Misbruik is gemeld bij drugsverslaafden die verslaafd zijn aan verscheidene 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen

Individuele personen zijn volledig hersteld van overdoseringen tot 400 mg zolpidem, 40 keer de aanbevolen dosering.

Bij ernstige overdosering kunnen patiënten ademhalingsdepressie en coma ontwikkelen. Een overdosis benzodiazepines in combinatie met andere centrale zenuwstelsel-onderdrukkende middelen (waaronder alcohol en opioïden) kan fataal zijn.

Behandeling

Algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen dienen genomen te worden. Waar nodig dient onmiddellijke maagspoeling te worden toegepast. Intraveneuze vloeistoffen dienen waar nodig te

worden toegediend. Indien het ledigen van de maag geen voordeel biedt, dient geactiveerde kool te worden gegeven om de absorptie te verminderen. Monitoren van respiratoire- en cardiovasculaire functies dient overwogen te worden. Sederende middelen mogen niet toegediend worden, zelfs niet indien opwinding optreedt.

Het gebruik van flumazenil kan overwogen worden indien ernstige symptomen worden waargenomen. Er is gemeld dat flumazenil een eliminatie halfwaardetijd heeft ongeveer 40 tot 80 minuten. Patiënten dienen onder strikte controle te worden gehouden vanwege deze korte duur van actie. Het kan nodig zijn om meerder doses flumazenil te geven. Hoewel, flumazenil toediening kan bijdragen aan het optreden van neurologische symptomen (convulsies).

Hemodialyse en geforceerde diurese zijn niet effectief gezien het grote distributie volume en eiwitbinding van zolpidem.

Hypotensie en depressie van het centrale zenuwstelsel dienen te worden gemonitord en behandeld met passende medische interventie.

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

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Hypnotica en Sedativa, Benzodiazepine gerelateerde geneesmiddelen

ATC code: N05C F02.

Zolpidem, een imidazopyridine, is een benzodiazepine-achtige hypnotische stof. In experimenteel onderzoek is aangetoond dat het sederende effecten vertoonde in lagere doseringen dan nodig zijn voor anticonvulsieve-, spierrelaxerende- of anxiolytische effecten. 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.

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 werkzaamheid zijn niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 18 jaar. Een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie met 201 kinderen in de leeftijd van 6-17 jaar met slaapproblemen 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 en zenuwstelselaandoeningen waren het meest voorkomende bijwerkingen die

waargenomen werden met zolpidem tegen opzichte van placebo. Hiertoe behoorden duizeligheid (23,5% ten opzichte van 1,5%), hoofdpijn (12,5% ten opzichte van 9,2%) en hallucinaties (7,4% ten opzichte van 0%) (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Zolpidem wordt snel geabsorbeerd en de hypnotische werking treedt eveneens snel in. De biologische beschikbaarheid na orale toediening is 70%. Bij therapeutische doseringen is de kinetiek lineair. Het therapeutische plasmaniveau ligt tussen 80-200 ng/ml. De piekplasmaconcentratie wordt bereikt tussen 0,5 en 3 uur na toediening.

Distributie

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

De eiwitbinding bedraagt 92%. Het first-pass metabolisme door de lever bedraagt ca. 35%. Herhaalde toediening heeft geen invloed op de mate van eiwitbinding, wat duidt op het ontbreken van competitie tussen zolpidem en zijn metabolieten voor bindingsplaatsen.

Eliminatie

De eliminatie-halfwaardetijd is kort, met een gemiddelde van 2,4 uur en een werkingsduur tot 6 uur.

Alle metabolieten zijn farmacologische inactief en worden met de urine (56%) en met de faeces (37%) uitgescheiden.

Uit klinisch onderzoek is gebleken dat zolpidem niet gedialyseerd wordt.

Bijzondere populaties

Bij patiënten met nierinsufficiëntie waaronder dialyse patiënten, wordt een matige reductie in klaring waargenomen. Overige farmacokinetische parameters blijven onveranderd.

Bij ouderen en patiënten met leverinsufficiëntie is de biologische beschikbaarheid van zolpidem verhoogd. De klaring wordt verminderd en de eliminatie-halfwaardetijd wordt verlengd (ca. 10 uur).

Bij patiënten met levercirrose werd een 5-voudige toename in de AUC en een 3-voudige toename in de halfwaardetijd waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Pre-klinische effecten werden enkel waargenomen bij doseringen die ruim boven de maximale humane blootstellingswaardes lagen en hebben derhalve weinig betekenis voor het klinische gebruik.

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).

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactose monohydraat
Microkristallijne cellulose
Maïszetmeel, gepregelatineerd
Magnesiumstearaat.

Filmomhulling

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Polysorbaat 80 (E433)
Macrogol 400

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C in de originele verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100 of 250 filmomhulde tabletten in PVC/aluminium blisterverpakkingen of hoge dichtheid polyethyleen tablettencontainers met polyethyleen sluiting.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatris Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 28486

9 DATUM VAN DE EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste goedkeuring: 1 april 2003

Datum van de laatste hernieuwing van de vergunning: 20 september 2007

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.8 en 4.9: 22 augustus 2024