

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolpeduar 5 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
Zolpeduar 10 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zolpeduar 5 mg:
Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 5 mg zolpidemtartraat.

Zolpeduar 10 mg:
Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 10 mg zolpidemtartraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor sublinguaal gebruik.

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

Zolpeduar 10 mg:
Witte, ronde, vlakke tablet met schuine randen, een diameter van ongeveer 7,5 mm en met de inscriptie X aan één kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kortdurende behandeling van slapeloosheid bij volwassenen.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandelingsduur

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

Een verlenging na de maximale behandelingsperiode mag niet plaatsvinden zonder een her-evaluatie van de toestand van de patiënt, aangezien het risico op misbruik en afhankelijkheid toeneemt met de duur van de behandeling (zie rubriek 4.4)

Dosering

Volwassenen

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

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

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

Ouderen (ouder dan 65 jaar) of verzwakte patiënten

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

Patiënten met leverinsufficiëntie elimineren dit middel niet zo snel als patiënten met een normale leverfunctie (zie rubriek 5.2); daarom moet worden gestart met een dosis van 5 mg bij deze patiënten. Bijzondere voorzichtigheid is aangewezen bij oudere patiënten. Bij volwassenen (jonger dan 65 jaar) kan de dosering worden verhoogd tot 10 mg als de klinische respons ontoereikend is en het geneesmiddel goed verdragen wordt. Ernstige leverinsufficiëntie is een contra-indicatie (zie rubriek 4.3).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met nierinsufficiëntie.

Chronische ademhalingsinsufficiëntie

Bij patiënten met chronische ademhalingsinsufficiëntie wordt een lagere dosis aanbevolen (zie rubriek 4.4 onder 'Specifieke patiëntengroepen').

Pediatrische patiënten

Zolpidem wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, bij gebrek aan gegevens over het gebruik ervan in deze leeftijdsgroep. Het beschikbare bewijs uit placebogecontroleerde klinische studies wordt weergegeven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Voor sublinguaal gebruik.

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

4.3 Contra-indicaties

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

Ernstige leverinsufficiëntie

Obstructieve slaapapneu.

Myasthenia gravis.

Acute en/of ernstige respiratoire insufficiëntie.

Complex slaapedrag na het gebruik van zolpidem in de medische voorgeschiedenis (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

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

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

Behandelingsduur

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

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

Waarschuwingen

Respiratoire insufficiëntie

Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer zolpidem wordt voorgeschreven aan patiënten met chronische ademhalingsinsufficiëntie omdat gebleken is dat benzodiazepinen de ademhalingsfunctie aantasten (zie rubriek 4.8).

Risico bij gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van zolpidem en opioïden kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Gezien deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van zolpidem met opioïden worden voorbehouden voor patiënten bij wie er geen alternatieve behandelingsopties mogelijk zijn. Als er wordt beslist om Zolpidem samen met opioïden voor te schrijven, dan moet de laagste werkzame dosis worden gebruikt gedurende een zo kort mogelijke tijd (zie ook de algemene doseringsaanbevelingen in rubriek 4.2).

De patiënten moeten strikt worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het verdient dan ook sterke aanbeveling om patiënten en hun verzorgers (indien van toepassing) te informeren en te vragen om op die symptomen te letten (zie rubriek 4.5).

Voorzorgsmaatregelen

Psychose

Hypnotica zoals zolpidem worden niet aanbevolen voor de primaire behandeling van psychoses.

Amnesie

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

Depressie

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen zoals zolpidem dienen niet te worden gebruikt zonder een geschikte behandeling van depressie of angst samenhangend met depressie (zelfdoding kan hierdoor bij dergelijke patiënten worden uitgelokt). Zolpidem dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten die depressieve verschijnselen vertonen. Suïcidale neigingen kunnen aanwezig zijn. In verband met de mogelijkheid op een

opzettelijke overdosering door de patiënt dient de laagst mogelijke hoeveelheid van het middel aan deze patiënten te worden verstrekt. Een reeds bestaande depressie kan naar boven komen tijdens het gebruik van zolpidem. Aangezien slapeloosheid een symptoom van depressie kan zijn, moet de patiënt opnieuw worden beoordeeld als slapeloosheid aanhoudt.

Gedachten van zelfdoding/poging tot zelfdoding/zelfdoding en depressie

Diverse epidemiologische studies laten een verhoogde incidentie van gedachten aan zelfdoding, poging tot zelfdoding en zelfdoding zien bij patiënten met of zonder depressie, die behandeld werden met benzodiazepinen of andere hypnotica waaronder zolpidem. Een causaal verband kon echter niet worden aangetoond.

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 streng toezicht te staan wanneer zij zolpidem gebruiken aangezien het gevaar bestaat van gewenning en afhankelijkheid.

Verslechtering van de psychomotoriek de volgende dag

Zoals bij andere sedativa/hypnotica, heeft zolpidem een onderdrukkend effect op het CZS. 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.

Psychische en 'paradoxe' reacties

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

Slaapwandelen en bijbehorend gedrag

Complex slaapgedrag is gemeld, waaronder slaapwandelen en ander bijbehorend gedrag, zoals 'slaaprijden', bereiden en eten van voedsel, het voeren van telefoongesprekken of het hebben van seks, met geheugenverlies over het gebeurde, zijn gemeld bij patiënten die zolpidem hadden genomen en niet helemaal wakker waren. Dit gedrag kan optreden na de eerste dosis of vervolgdoses zolpidem. Het gebruik van alcohol en andere CZS-suppressiva met zolpidem lijkt het risico van dergelijke gedragingen te verhogen, net als het gebruik van zolpidem bij doses hoger dan de maximaal aanbevolen dosis. Behandeling met zolpidem moet direct worden gestaakt wanneer patiënten een vorm van complex slaapgedrag meemaken (zie rubriek 4.5 en rubriek 4.8), wegens het risico voor de patiënt en anderen.

Tolerantie

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

Afhankelijkheid

Het gebruik van zolpidem kan leiden tot misbruik en/of een fysieke of psychische afhankelijkheid. Het risico op afhankelijkheid kan stijgen met de dosis en de behandelingsduur. Het risico op misbruik en afhankelijkheid is ook groter bij patiënten met antecedenten van psychiatrische aandoeningen en/of misbruik van alcohol of verboden middelen. Zolpidem moet met extreme voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een huidig of historisch misbruik van alcohol of verboden middelen.

Deze patiënten moeten onder zorgvuldig toezicht staan bij het ontvangen van slaapmiddelen. 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, geïrriteerdheid en slapeloosheid. 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.

Reboundslapeloosheid

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

Het is belangrijk dat de patiënt op de hoogte is van de kans op het optreden van 'rebound'-fenomenen, zodat ongerustheid over zulke symptomen wordt verminderd indien deze zich na het beëindigen van de behandeling met het middel zouden voordoen. Er zijn aanwijzingen dat, in geval van benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen met een korte werkingsduur, onthoudingsverschijnselen zich kunnen voordoen binnen het doseringsinterval, met name wanneer de dosering hoog is.

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

Ernstige letsels

Gezien zijn farmacologische eigenschappen kan zolpidem sufheid en een verlaagd bewustzijnsniveau veroorzaken, wat tot vallen en dientengevolge tot ernstige letsels kan leiden (zie rubriek 4.8).

Specifieke patiëntengroepen

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

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

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

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

Patiënten met lang-QT-syndroom

Als voorzorgsmaatregel voor de veiligheid, moet de verhouding tussen het risico en de voordelen van behandeling met zolpidem zorgvuldig worden afgewogen voor patiënten met bekend congenitaal lang-QT-syndroom.

Aangezien een in-vitro cardio-elektrofysiologische studie heeft aangetoond dat zolpidem verlenging van de QT-tijd kan veroorzaken, kunnen mogelijke gevolgen bij patiënten met een lang-QT-syndroom niet worden uitgesloten.

Hulpstoffen

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

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

Gelijktijdige toediening van spierrelaxantia kan het spierontspannende effect versterken en het risico op vallen verhogen, vooral bij oudere patiënten en in een hogere dosering (zie rubriek 4.4).

Alcohol

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

Combinatie met middelen die het CZS onderdrukken

Het onderdrukkend effect op het CZS kan versterkt worden in geval van gelijktijdig gebruik met antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa/spierverslappers, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica, anesthetica en sedatieve antihistaminica. Daarom kan het gelijktijdig gebruik van zolpidem met deze geneesmiddelen slaperigheid en verslechtering van de psychomotoriek de volgende dag versterken, met inbegrip van verminderde rijvaardigheid (zie rubriek 4.4 en 4.7).

Er werden ook geïsoleerde gevallen van visuele hallucinaties gemeld bij patiënten die zolpidem met antidepressiva, waaronder bupropion, desipramine, fluoxetine, sertraline en venlafaxine, innamen.

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

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

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

Opioïden

Gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals zolpidem met opioïden, verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden wegens het additief onderdrukkend effect op het CZS. De dosering en de duur van het gelijktijdige gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

CYP450-remmers en -inductoren

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

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

Een farmacokinetische reactie tussen sint-janskruid en zolpidem is waargenomen. Gemiddelde C_{max} en AUC van zolpidem werden verlaagd (met respectievelijk 33,7 en 30,0%) wanneer zolpidem gelijktijdig werd toegediend met sint-janskruid, vergeleken met toediening van alleen zolpidem. Gelijktijdige toediening van sint-janskruid kan de concentratie zolpidem in het bloed verlagen. Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.

Er kan interactie optreden met grapefruitsap (remmer van cytochroom P450-enzymen).

Middelen die leverenzymen remmen (in het bijzonder CYP3A4) kunnen de plasmaconcentraties doen toenemen en de werking van zolpidem versterken. Het gelijktijdig toedienen van ciprofloxacine kan de bloedspiegels van zolpidem verhogen. Daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen.

Gelijktijdige toediening van zolpidem met ketoconazol (200 mg tweemaal daags), een sterke CYP3A4-remmer, verlengde de eliminatiehalfwaardetijd van zolpidem, verhoogde de totale AUC en verlaagde de duidelijke orale klaring vergeleken met zolpidem en placebo. De totale AUC tijdens de gelijktijdige toediening met ketoconazol nam met 83% toe vergeleken met alleen zolpidem.

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

Wanneer zolpidem gelijktijdig werd toegediend met itraconazol (een CYP3A4-remmer) trad er geen significante verandering op in de farmacokinetiek en farmacodynamiek. De klinische relevantie van deze resultaten is niet bekend.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gebruik van zolpidem tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen.

De resultaten van studies bij dieren duiden niet op directe of schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit.

Zolpidem passeert de placenta.

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

Uit cohortstudies zijn grote hoeveelheden gegevens verzameld over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschappen), waaruit geen tekenen bleken van een verhoogde incidentie van misvormingen na blootstelling aan benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. In enkele case-controlstudies werd echter een verhoogde incidentie van gespleten lip en verhemelte waargenomen met het gebruik van benzodiazepinen tijdens de zwangerschap.

Gevallen van verminderde beweeglijkheid van de foetus en verlaging van de foetale hartfrequentie zijn beschreven na toediening van benzodiazepinen tijdens de tweede en derde trimester van de zwangerschap.

Toediening van zolpidem tijdens de laatste fase van de zwangerschap of tijdens de bevalling, is in verband gebracht met effecten op de pasgeborene, zoals hypothermie, hypotonie ('floppy infant'-syndroom), voedingsproblemen en ademhalingsdepressie als gevolg van de farmacologische werking van het middel. Er zijn gevallen van ernstige neonatale ademhalingsdepressie gemeld.

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

Zolpeduar 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

De bijwerkingen in onderstaande tabel zijn gedefinieerd gebruikmakend van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Er is bewijs voor een verband met de dosis voor reactie gerelateerd aan het gebruik van zolpidem, vooral bepaalde CNS-reacties. Theoretisch moeten deze reacties minder zijn indien zolpidem direct voor het slapen gaan wordt ingenomen. Ze komen frequenter voor bij oudere patiënten.

Samenvatting van de productkenmerken

SOC	Frequentie				
	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Nie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste en onderste luchtweginfecties				
Immuunsysteem-aandoeningen					Ang oed
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verlies van eetlust			
Psychische stoornissen	Hallucinaties, agitatie, nachtmerries, afgestompte emoties, depressie (zie rubriek 4.4)	Verwardheid, prikkelbaarheid, rusteloosheid, agressie, slaapwandelen (zie rubriek 4.4 'Slaapwandelen en bijbehorend gedrag'), complex slaapgedrag (bijv. slaapwandelen (zie rubriek 4.4)), euforische stemming	Libido-stoornis		Wa psy ged afha (ont rebe kun stop beh (zie mee psy bijw verl para
Zenuwstelsel-aandoeningen	Slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, versterkte slapeloosheid, cognitieve stoornissen zoals anterograde amnesie (amnesie kan gepaard gaan met ongepast gedrag), sufheid gedurende de volgende dag.	Ataxie, paresthesie, tremor, verminderde alertheid, spraakstoornis	Verlaagd niveau van bewustzijn		
Oogaandoeningen	Dubbelzien	Wazig zicht	Visusstoornissen		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo				
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				Ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.4)	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree, misselijkheid, braken, buikpijn				

			Hepatocellulaire cholestatische of gemengde leverbeschadiging (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4)	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidreacties	Huiduitslag, pruritus, hyperhidrose	Urticaria	
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen	Rugpijn	Spierzwakte, artralgie, myalgie, spierspasme, nekpijn		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid		Paradoxe reacties, abnormaal wandelen, vallen (vooral bij oudere patiënten en wanneer zolpidem niet volgens het voorgeschreven voorschrift is ingenomen) (zie rubriek 4.4)	Ge

Amnesie

Anterograde amnesie kan optreden tijdens therapeutische doseringen, het risico neemt toe bij hogere doseringen. Om het risico te verminderen, dienen patiënten er voor te zorgen dat zij een ononderbroken slaap van 7-8 uur kunnen hebben. Amnesie kan gepaard gaan met onaangepast gedrag (zie rubriek 4.4).

Depressie

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

Psychiatrische en 'paradoxe' reacties

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

Afhankelijkheid

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

Psychische afhankelijkheid kan optreden. Misbruik is gemeld bij misbruik van meerdere geneesmiddelen.

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

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 Brussel

Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

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

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

Behandeling

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

Het gebruik van flumazenil kan overwogen worden indien ernstige verschijnselen worden waargenomen. Flumazenil toediening kan bijdragen aan het optreden van neurologische symptomen (convulsies). Bewaking van respiratoire en cardiovasculaire functies dient overwogen te worden.

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

ATC-code: N05CF02

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

Benzodiazepinen binden niet-selectief aan alle drie de omegareceptoren, maar zolpidem bindt bij voorkeur aan de omega-1-receptor. Modulatie van het chloride-anionkanaal via deze receptor geeft de specifieke kalmerende effecten van zolpidem. De selectieve binding van zolpidem aan omega-1-receptoren verklaart mogelijk de bijna volledige afwezigheid van spierrelaxerende en anticonvulsieve effecten bij dieren in hypnotische doses zolpidem. Dit effect treedt normaal gesproken op met benzodiazepinen die niet selectief zijn voor omega-1-receptoren. Behoud van een diepe slaap (fase 3 en 4 – trage-golfslaap) bij mensen kan ook worden verklaard door de selectieve omega-1-binding van zolpidem.

In experimenteel onderzoek werd aangetoond dat het kalmerende effecten vertoonde bij lagere doseringen dan die, die nodig waren om anticonvulsieve, spierrelaxerende of anxiolytische effecten te verkrijgen. Deze effecten kunnen worden tegengegaan met flumazenil, een benzodiazepine-antagonist.

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

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

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid van zolpidem werd bij kinderen jonger dan 18 jaar niet vastgesteld. Een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie bij 201 kinderen van 6-17 jaar met slapeloosheid geassocieerd met Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) kon de werkzaamheid van zolpidem 0,25 mg / kg / dag (met een maximum van 10 mg / dag) in vergelijking met de inname van een placebo niet aantonen. De meest voorkomende nevenwerkingen die werden waargenomen tijdens de behandeling met de meest gebruikelijke dosering van zolpidem versus placebo zijn psychiatrische aandoeningen en aandoeningen van het zenuwstelsel waaronder duizeligheid (23,5% versus 1,5%), hoofdpijn (12,5% versus 9,2%), en hallucinaties (7,4% versus 0%) (zie rubrieken 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

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

Distributie

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

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

Eliminatie

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

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

Uit klinisch onderzoek is gebleken dat zolpidem niet dialyseerbaar is.

Speciale patiëntengroepen

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

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

Omdat de plasmaconcentratie van zolpidem bij oudere patiënten en patiënten met leverinsufficiëntie hoger is dan normaal, moet de dosis voor deze patiëntengroepen mogelijk worden aangepast (zie rubriek 4.2 en 4.3).

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)

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

Silica colloïdaal watervrij

Natriumcroscarmellose

Natriumsaccharine

Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Niet alle genoemde 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

Viatrix Healthcare
Terhulpssteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart.

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

België:

Zolpeduar 5 mg tabletten voor sublinguaal gebruik: BE424286

Zolpeduar 10 mg tabletten voor sublinguaal gebruik: BE424295

Luxemburg:

Zolpeduar 5 mg tabletten voor sublinguaal gebruik: 2012120233

Zolpeduar 10 mg tabletten voor sublinguaal gebruik: 2012120234

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

Samenvatting van de productkenmerken

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juli 2012

Datum van laatste verlenging: 15 december 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2023

Datum van goedkeuring van deze tekst: 11/2023.