

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolpitop 10 mg filmomhulde tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg zolpidemtartraat (2:1).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

De tablet is wit, ovaal en aan één zijde voorzien van een breuklijn met de inscriptie “1” en “0” aan elke zijde van de breuklijn, respectievelijk, en aan de andere zijde voorzien van de inscriptie “APO”. De tablet kan verdeeld worden in gelijke delen.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 *Therapeutische indicaties*

Behandeling van slapeloosheid op korte termijn bij volwassenen in situaties waarin de slapeloosheid de patiënt erg verzwakt of veel leed bezorgt.

Benzodiazepines of benzodiazepine-achtige middelen zijn alleen geïndiceerd als de aandoening ernstig of slopend is of voor de patiënt zeer veel leed veroorzaakt.

Alle slaapstoornissen vereisen echter geen behandeling met hypnotica. De stoornissen die het gevolg zijn van een fysische of psychische aandoening kunnen verholpen worden door een adequate behandeling van de betreffende ziekte.

4.2 *Dosering en wijze van toediening*

Zoals met alle hypnotica is een langdurig gebruik van zolpidem niet aanbevolen.

Dosering

De behandeling dient zo kort mogelijk te worden gehouden. Over het algemeen varieert de duur van de behandeling van enkele dagen tot twee weken met een maximum, inclusief het afbouwproces, van vier weken. Het afbouwproces dient aan de persoon te worden aangepast.

In bepaalde gevallen kan een langere behandelingsperiode dan de maximale 4 weken nodig zijn; als dit het geval is mag dit niet gebeuren zonder herevaluatie van de toestand van de patiënt, aangezien het risico op misbruik en afhankelijkheid toeneemt met de duur van de behandeling (zie rubriek 4.4).

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

Bij oudere (beneden de 65 jaar) of verzwakte patiënten die zeer gevoelig kunnen zijn voor de werking van zolpidem is een dosis van 5 mg aanbevolen. De dosis dient alleen te worden opgevoerd tot 10 mg als de klinische respons onvoldoende is en als het geneesmiddel goed wordt verdragen. De totale dosis zolpidem mag bij elke patiënt niet hoger zijn dan 10 mg.

Leverinsufficiëntie

Voor zover de klaring en het metabolisme van zolpidem verminderd zijn bij leverinsufficiëntie, moet men starten met een dosis van 5 mg bij patiënten met leverinsufficiëntie, met bijzondere aandacht bij bejaarden. De dosis dient alleen te worden opgevoerd tot 10 mg als de klinische respons onvoldoende is en als het geneesmiddel goed wordt verdragen.

De totale dosis zolpidem mag bij geen enkele patiënt de 10 mg overschrijden.

Pediatrische populatie

Zolpitop 10 mg is niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens ter ondersteuning van het gebruik ervan in deze leeftijdsgroep. Het beschikbare bewijs uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken wordt gegeven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Het geneesmiddel moet vlak voor het slapengaan met vloeistof worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Slaapapneu
- Myasthenia gravis
- Acute en/of ernstige ademhalingsinsufficiënti
Kinderen en adolescenten onder de 18 jaar
- Eerder bekende complexe slaapedragingen na inname van zolpidem, zie rubriek 4.4

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

De oorzaak van de slapeloosheid dient, indien mogelijk, te worden achterhaald. Alvorens een slaapmiddel voor te schrijven dienen de onderliggende factoren te worden behandeld. Als de slapeloosheid na 7-14 dagen behandeling nog steeds aanhoudt, kan dit wijzen op de aanwezigheid van een primaire psychiatrische of fysische aandoening en moet deze worden geëvalueerd.

Aan de arts wordt gevraagd de patiënt te informeren over de risico's bij het gebruik van hypnotica en alternatieve niet-farmaceutische behandelingen met hem/haar te bespreken.

De algemene informatie met betrekking tot de effecten die werden waargenomen na toediening van benzodiazepines of andere slaapmiddelen waarmee rekening dient te worden gehouden door de voorschrijvende arts, is hieronder weergegeven.

Verdraagbaarheid

Er kan een afname ontstaan in de doeltreffendheid van het hypnotisch effect van kortwerkende benzodiazepines en benzodiazepine-achtige middelen na herhaald gebruik gedurende enkele weken.

Afhankelijkheid

Gebruik van benzodiazepines of benzodiazepine-achtige middelen kan leiden tot de ontwikkeling van fysische en psychologische afhankelijkheid van deze producten. Het risico op afhankelijkheid neemt toe met de dosis en duur van de behandeling en is ook groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychiatrische stoornissen en/of alcohol- of drugsmisbruik. Deze patiënten dienen nauwlettend te worden opgevolgd wanneer ze benzodiazepines of benzodiazepineachtige middelen krijgen.

Zolpitol 10 mg SPC NL

Na ontwikkeling van fysieke afhankelijkheid kan een plotse stopzetting van de behandeling leiden tot ontwenningsverschijnselen. Deze kunnen bestaan uit hoofdpijn of spierpijn, extreme angst en spanning, rusteloosheid, verwarring en prikkelbaarheid. In ernstige gevallen kunnen zich de volgende symptomen voordoen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, gevoelloosheid en tintelend gevoel in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en fysiek contact, hallucinaties, delirium of epileptische aanvallen.

Rebound-insomnia

Bij onthouding van het slaapmiddel kan een tijdelijk syndroom optreden waarbij de symptomen die hebben geleid tot de behandeling met een benzodiazepine of benzodiazepine-achtig middel, in versterkte vorm terugkeren. Dit kan vergezeld gaan van andere reacties, waaronder stemmingswisselingen, angst en rusteloosheid.

Het is belangrijk dat de patiënt wordt ingelicht over de mogelijkheid op een rebound-fenomeen, waarbij de angst voor dergelijke symptomen, mochten deze zich toch voordoen na stopzetting van de behandeling, dient te worden geminimaliseerd.

Er zijn indicaties dat, bij benzodiazepines en benzodiazepine-achtige middelen met een korte werkingsduur, het ontwenningsverschijnsel kan optreden binnen het dosisinterval, vooral bij een hoge dosis.

Doordat het risico op ontwenningsverschijnselen/rebound-fenomeen groter is na een abrupte stopzetting van de behandeling, is het aanbevolen om de dosis geleidelijk af te bouwen.

Patiënten met long-QT-syndroom

In een cardiale elektrofysiologische *in vitro* studie is aangetoond dat zolpidem, op een zeer hoge concentratie en wanneer pluripotente stamcellen worden gebruikt, kan de kaliumstroom via hERG kanalen verminderen. De mogelijke gevolgen voor patiënten met congenitaal lang-QT-syndroom zijn niet bekend. Als voorzorgsmaatregel, bij patiënten met congenitaal lang-QT-syndroom mag zolpidem alleen worden toegediend na zorgvuldige risico-batenanalyse.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te worden gehouden (zie rubriek 4.2), en mag niet langer zijn dan 4 weken, inclusief het afbouwproces. Deze periode mag niet worden verlengd zonder herevaluatie van de situatie.

Het kan nuttig zijn om de patiënt er bij het opstarten van de behandeling van op de hoogte te brengen dat deze van beperkte duur is.

Verslechtering van de psychomotoriek de volgende dag

Net als andere hypnotica/sedativa heeft zolpidem een centraal depressief effect. 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.

Amnesie

Benzodiazepines of benzodiazepine-achtige middelen kunnen anterograde amnesie veroorzaken. Deze toestand doet zich gewoonlijk voor enkele uren na inname van het product. Om het risico hierop te verminderen, dient de patiënt te verzekeren dat hij gedurende 8 uur ononderbroken zal kunnen slapen (zie rubriek 4.8).

Psychiatrische en 'paradoxe' reacties

Bij gebruik van benzodiazepines of benzodiazepine-achtige middelen kunnen reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, waanvoorstellingen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, slaapwandelen, ongehoord gedrag, delirium, toegenomen slaapstoornissen en andere ongewenste

Zolpidem 10 mg SPC NL

effecten met betrekking tot gedrag optreden. In dit geval dient het gebruik van het middel te worden stopgezet. De kans dat deze reacties zich voordoen, is groter bij ouderen.

Speciale populatie

Oudere of verzwakte patiënten

dienen een lagere dosis te krijgen: zie aanbevolen dosis (rubriek 4.2).

Door het spierontspannend effect bestaat er een risico op vallen en dientengevolge op heupfracturen; dit gebeurt voornamelijk bij oudere patiënten wanneer ze 's nachts opstaan.

Nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2)

Hoewel dosisaanpassing niet vereist is, dient toch voorzichtigheid in acht te worden genomen.

Patiënten met chronische ademhalingsinsufficiëntie

Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij het voorschrijven van zolpidem, omdat bekend is dat benzodiazepines de aandrijving van de ademhaling verzwakt. Er dient ook rekening mee te worden gehouden dat angst en agitatie werden gemeld als tekenen van gedecompenseerde ademhalingsinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Benzodiazepines en benzodiazepine-achtige middelen zijn niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie omdat ze encefalopathie kunnen bespoedigen.

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van zolpidem is niet vastgesteld bij patiënten jonger dan 18 jaar jaren.

Gebruik bij patiënten met psychotische aandoeningen:

Benzodiazepines en benzodiazepine-achtige middelen zijn niet aanbevolen voor de primaire behandeling.

Gebruik bij depressie

Ongeacht het feit dat er geen relevante klinische, farmacokinetische en farmacodynamische interacties met SSRI werden aangetoond, dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij het toedienen van zolpidem aan patiënten die symptomen van depressie vertonen.

Er kunnen zich suïcidale neigingen voordoen. Als gevolg van de mogelijkheid op intentionele overdosering door de patiënt, dient bij deze patiënten de laagst mogelijke hoeveelheid te worden voorgeschreven.

Benzodiazepines en benzodiazepine-achtige middelen mogen niet als enige middel worden toegediend voor de behandeling van depressie en angst als gevolg van depressie (bij dergelijke patiënten kan de kans op zelfmoord worden vergroot).

Reeds bestaande depressie kan worden onthuld tijdens gebruik van zolpidem. Doordat slapeloosheid een symptoom kan zijn van depressie, dient de patiënt opnieuw te worden geëvalueerd als de slapeloosheid blijft aanhouden.

Zelfmoordgedachten/zelfmoordpoging/zelfmoord en depressie

Sommige epidemiologische studies wijzen op een verhoogde incidentie van zelfmoordgedachten, zelfmoordpoging en zelfmoord bij patiënten met of zonder depressie, en behandeld met benzodiazepines en andere hypnotica, waaronder zolpidem. Er is echter geen oorzakelijk verband vastgesteld.

Gebruik bij patiënten met een voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik

Benzodiazepines en benzodiazepine-achtige middelen dienen met zeer grote voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik. Deze patiënten dienen nauwlettend te worden opgevolgd tijdens behandeling met zolpidem omdat ze risico lopen op gewenning en psychologische afhankelijkheid.

Somnambulisme en geassocieerd gedrag

Complex slaapgedrag inclusief slaapwandelen en ander geassocieerd gedrag, zoals 'slaaprijden', bereiden en eten van een maaltijd, telefoongesprekken voeren of geslachtsgemeenschap hebben, zonder herinnering van het voorval, werden gemeld bij patiënten die zolpidem namen en niet volledig wakker waren. Deze voorvallen kunnen optreden na het eerste of een volgend gebruik van zolpidem. Het gebruik van alcohol en

andere CZS-onderdrukkers met zolpidem blijkt het risico op dergelijk gedrag te verhogen, evenals het gebruik van zolpidem bij doses die de maximale aanbevolen dosis overschrijden. Stopzetting van zolpidem dient sterk te worden overwogen voor patiënten die dergelijk gedrag rapporteren (zie rubriek 4.5 en rubriek 4.8).

Ernstige verwondingen

Met betrekking tot zijn farmacologische eigenschappen kan zolpidem slaperigheid en verminderd bewustzijn veroorzaken, wat kan leiden tot vallen en bijgevolg ernstige verwondingen.

Risico bij gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van zolpidem en opioïden kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Gezien die risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals 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 sterk aanbeveling om patiënten en hun verzorgers (indien van toepassing) te vragen om op die symptomen te letten (zie rubriek 4.5).

Hulpstof

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

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Alcohol

Gelijktijdige inname met alcohol is niet aanbevolen. Het sedatieve effect kan worden versterkt wanneer dit product wordt gebruikt in combinatie met alcohol. Dit beïnvloedt het vermogen om een voertuig te besturen of een machine te bedienen.

Combinatie met middelen die het CZS onderdrukken

Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen wanneer zolpidem wordt gebruikt in combinatie met andere onderdrukkers van het CZS. (zie rubriek 4,4).

Het onderdrukkend effect op het CZS kan verterkt worden in geval van gelijktijdig gebruik met antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica, anestetica 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. Er bestaat een verhoogd risico op psychose bij het gelijktijdig gebruik van valproïnezuur.

Bij narcotische analgetica kan er een versterkt gevoel van euforie optreden dat leidt tot een verhoogde psychologische afhankelijkheid.

CYP450-remmers en -inductoren

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

Zolpidem wordt gemetaboliseerd door sommige enzymen van de cytochroom P450 familie in vitro. Het belangrijkste enzym is CYP3A4 met gedeeltelijke contributie van CYP1A2.

Inductoren van het cytochroom P450-enzym CYP3A4 (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, St.

Janskruid) kan het hypnotische effect van zolpidem verminderen. Gelijktijdige toediening met sint-janskruid kan de bloedconcentraties van zolpidem verlagen, gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen. Gelijkaardige effecten kunnen ook worden verwacht met andere sterke opwekkers van cytochroom P450-enzymen.

Producten die de leverenzymen (voornamelijk CYP3A4) inhiberen, kunnen de plasmaconcentraties verhogen en de werking van zolpidem versterken. Wanneer zolpidem wordt toegediend met itraconazol en fluconazol (CYP3A4 inhibitor), zijn de farmacokinetische en farmacodynamische effecten echter niet significant verschillend. De klinische relevantie van deze resultaten is echter onbekend.

Gelijktijdige toediening van zolpidem en ketoconazol (200 mg tweemaal daags), dat een krachtige CYP3A4-inhibitor is, verlengde de halfwaardetijd van zolpidem. De totale blootstelling (AUC) van zolpidem verhoogde met 83% en de duidelijke orale klaring was verminderd. Het is niet nodig om routinematig een dosisaanpassing uit te voeren, maar de patiënt dient op de hoogte te worden gesteld van een mogelijke verhoging van het sedatieve effect wanneer ketoconazol en zolpidem gelijktijdig worden gebruikt. Dosisverlaging van zolpidem kan worden overwogen wanneer behandeling met ketoconazol wordt opgestart.

Er is klinisch bewijs dat sertraline, een CYP3A4-inhibitor, een wisselwerking kan aangaan met zolpidem met een verhoogde slaperigheid als gevolg. Er werden ook geïsoleerde gevallen van visuele hallucinaties gerapporteerd.

Men moet voorzichtigheid aanbevelen bij de associatie van zolpidem met hypoglycemiserende middelen en lithiumzouten.

Andere geneesmiddelen

Wanneer zolpidem werd toegediend met warfarine, haloperidol, chloorpromazine, digoxine, ranitidine, werden geen significante farmacokinetische interacties waargenomen.

Opioiden

Gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines 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).

4.6 *Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding*

Zwangerschap

Het gebruik van zolpidem wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Dieronderzoek wijst 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 hebben geen bewijs aangetoond voor het optreden van misvormingen na blootstelling aan benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Bepaalde case-control studies meldden echter een verhoogde incidentie van gespleten lip en gehemelte geassocieerd met het gebruik van benzodiazepinen tijdens de zwangerschap.

Gevalen van verminderde foetale beweging en foetale hartslagvariabiliteit zijn beschreven na toediening van benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen gedurende de tweede en/of derde trimester van de zwangerschap.

Toediening van zolpidem, tijdens de late fase van de zwangerschap of tijdens de bevalling, is in verband gebracht met effecten op de pasgeborene, zoals onderkoeling, hypotonie, voedingsproblemen ("floppy baby syndroom") en ademhalingsdepressie als gevolg van de farmacologische werking van het product. Gevalen van ernstige neonatale ademhalingsdepressie zijn gemeld.

Zolpitolop 10 mg SPC NL

Gevallen van ernstige neonatale respiratoire depressie zijn gemeld wanneer zolpidem gebruikt met andere CZS-depressieve geneesmiddelen in de late zwangerschap.

Bovendien, baby's geboren uit moeders die hypnotische / sedatieve middelen gebruikten voor langere tijd tijdens de latere stadia van de zwangerschap kan lichamelijke afhankelijkheid hebben ontwikkeld en kan het risico lopen op het ontwikkelen van ontwenningsverschijnselen in de postnatale periode.

Gepaste controle van de pasgeborene wordt in de postnatale periode aanbevolen.

Als zolpidem wordt voorgeschreven aan een vruchtbare vrouw, dan dient zij te worden gewaarschuwd om contact op te nemen met haar arts, met betrekking tot stopzetting van het gebruik van dit product, als zij zwanger wil worden of het vermoeden heeft zwanger te zijn.

Borstvoeding

Zolpidem dringt in minimale hoeveelheden door tot in de moedermelk. Daarom mag zolpidem niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding, omdat de effecten op het kind niet werden bestudeerd.

Vruchtbaarheid

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

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

Zolpitolop heeft een 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 las 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 gelijktijdig 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

Tabel met bijwerkingen

De volgende MedDRA-frequentieconventie wordt gebruikt:

zeer vaak ($\geq 1/10$),

vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$),

soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$),

zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$),

zeer zelden ($< 1/10.000$),

niet bekend (kan niet worden afgeleid uit de beschikbare gegevens).

Er is bewijs van dosisafhankelijkheid voor bijwerkingen geassocieerd met gebruik van zolpidemtartraat, vooral voor bepaalde CZS- en gastro-intestinale incidenten.

Deze bijwerkingen komen het vaakst voor bij oudere patiënten.

Deze effecten blijken verband te houden met individuele gevoeligheid en treden vaker op binnen het uur na inname van het geneesmiddel als de patiënt niet naar bed gaat of niet onmiddellijk inslaapt (zie rubriek 4.2).

MedDRA System Organ Class	Ze	V	S	Z	Z	N
	er	aa	oms	eld	eer	iet
	va	k		en	z	b
	ak				el	ek
						end:
Infecties en parasieten		infecties van de bovenste luchtwegen,				

Zolpitop 10 mg SPC NL

		infecties van de onderste luchtwegen				
Immuunsysteem-aandoeningen						angioneurotisch oedeem
Metabolisme en voedingsstoornissen			eetluststoornissen			
Psychische stoornissen		hallucinaties, agitatie, nachtmerrie, depressie	verwardheids toestand, prikkelbaarheid, euforische stemming, complex slaapgedrag, slaapwandelingen (zie rubriek 4.4),		delirium	rusteloosheid, agressie, waanvoorstellingen, woede, psychose, ongepast gedrag en andere negatieve gedragseffecten (dergelijke reacties komen meer voor bij ouderen, zie rubriek 4.4). Reeds bestaande depressie kan duidelijk worden tijdens gebruik van benzodiazepines of benzodiazepineachtige middelen (zie rubriek 4.4). Gebruik (zelfs bij therapeutische doses) kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid. Stopzetting van de behandeling kan leiden tot ontwenningssymptomen of rebound-effect (zie rubriek 4.4). Er kan psychologische afhankelijkheid optreden. Misbruik werd gerapporteerd bij polydruggebruikers. Verminderd libido. De meeste van

Zolpitop 10 mg SPC NL

						deze psychiatrische bijwerkingen zijn gerelateerd aan paradoxale reacties
Zenuwstelselaandoeningen:		somnolentie, slaperigheid de volgende dag, verdoofde emoties, verminderde alertheid, hoofdpijn, duizeligheid, anterograde amnesie, die kan worden geassocieerd met ongepast gedrag, ataxie, verergerde slapeloosheid.	paresthesie, tremor, verstoring van de aandacht en spraakstoornissen	vermindering van het bewustzijnsniveau		verlaagd bewustzijnsniveau
Oogaandoeningen		visuele beperking	dubbel zicht, wazig zicht			
Ademhalings-, thoracale en mediastinale aandoeningen					respiratoire depressie (zie sectie 4.4)	
Oor-en labyrintaandoeningen		duizeligheid				
Maagdarmstelselaandoeningen		gastro-intestinale stoornissen (diarree, misselijkheid, braken, buikpijn)				
Lever-en galaandoeningen				hepatocellulaire, cholestatische of gemengde vormen van leverschade (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4)		Verhoogd gehalte aan leverenzymen
Huid-en onderhuidaandoeningen						huiduitslag, jeuk, urticaria, hyperhydrosis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		rugpijn	artralgie, myalgie, spierspasmen, nekpijn			spierzwakte
Algemene aandoeningen		vermoeidheid				gangstoornis, geneesmiddelt

toedieningsplaatsstoringen						olerantie, vallen (vooral bij oudere patiënten en wanneer zolpidemtartraat niet werd genomen volgens de voorgeschreven aanbeveling)
----------------------------	--	--	--	--	--	---

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 nationale meldsysteem :

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

In gevallen van overdosering met alleen zolpidem of met andere CZS-depressiva (waaronder alcohol), zijn bewustzijnsstoornissen tot coma en ernstigere symptomatologie, waaronder fatale afloop, gemeld

Personen herstelden volledig na een overdosis tot 400 mg zolpidem, 40 keer de aanbevolen dosis.

Beheer

Er dienen algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen te worden genomen. In het geval van een overdosis benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen, braken induceren (binnen 1 uur) als de patiënt bij bewustzijn is of een maagspoeling uitvoeren, met luchtwegbescherming, als de patiënt bewusteloos is. Indien nodig dient intraveneuze vloeistof te worden toegediend. Als het ledigen van de maag niets oplevert, dient actieve kool te worden toegediend om de absorptie te verminderen. De opvolging van ademhalings- en cardiovasculaire functies dient in overweging te worden genomen. Er mogen geen kalmerende geneesmiddelen te worden toegediend, zelfs bij excitatie.

Wanneer er ernstige symptomen worden waargenomen, dient gebruik van flumazenil te worden overwogen.

Toediening van flumazenil kan bijdragen tot het optreden van neurologische symptomen (convulsies). De snelle injectie van een hoge dosis flumazenil (meer dan 1 mg) is te vermijden. Het gebruik van flumazenil is tegenaangewezen in de volgende gevallen :

- bekende allergie of intolerantie voor dit product (of voor benzodiazepines)
- gelijktijdige inname van tricyclische antidepressiva of andere geneesmiddelen die aanleiding kunnen geven tot convulsies,
- ontdekking van afwijkingen op ECG, zoals een verlenging van het QRS interval of het QT interval.

Bij de behandeling van overdosering met elk geneesmiddel dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid dat er meerdere middelen genomen werden.

Door het hoge distributievolume en eiwitbinding van zolpidem zijn hemodialyse en geforceerde diurese geen effectieve maatregelen. In hemodialysestudies bij patiënten met nierfalen die therapeutische doses kregen, werd aangetoond dat zolpidem niet dialyseerbaar is.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 *Farmacodynamische eigenschappen*

Farmacotherapeutische categorie: hypnotica en sedativa. Benzodiazepinegerelateerde geneesmiddelen.

ATC-code: N05C F02

Actiemechanisme

Zolpidem, een imidazopyridine, is een benzodiazepine-achtig slaapmiddel. In experimentele studies werd aangetoond dat het geneesmiddel een sedatief effect heeft in een lagere dosering dan die vereist voor het verkrijgen van anticonvulsieve, spierontspannende of anxiolytische effecten. Deze effecten zijn gerelateerd aan een specifieke agonistwerking aan de centrale receptoren die behoren tot het "GABA-omega" (BZ1 & BZ2) macromoleculair receptorcomplex, die de opening van het chloride-ionkanaal regelen. Zolpidem werkt voornamelijk op subtypes van de omega (BZ1) receptor. De klinische relevantie hiervan is niet bekend.

Op farmacologisch vlak verschilt zolpidem van de benzodiazepine hypnotica door zijn selectieve hypnosedatieve eigenschappen: het sedatief effect gaat niet gepaard met een myorelaxerend of atactisch effect.

In tegenstelling tot de benzodiazepines handhaaft zolpidem de fysiologische structuur van de slaap : zijn werking induceert geen ontwikkeling van een tachyfylaxie na herhaalde behandeling. Op klinisch gebied verkort zolpidem de inslaaptijd; het vermindert het aantal ontwaken en verlengt de totale duur van de slaap.

Deze effecten gaan gepaard met een karakteristiek elektroencefalografisch profiel : de nachtelijke slaapregistraties hebben aangetoond dat zolpidem het stadium II alsook de stadia van de diepe slaap (III en IV) verlengt.

De hoeveelheid diepe slaap, gewoonlijk verkortend vanaf de volwassen leeftijd en verminderd door hypnotica, wordt met zolpidem naar een fysiologisch niveau teruggebracht.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van zolpidem zijn nog niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 18 jaar. Bij een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek met 201 kinderen van 6-17 jaar oud met slapeloosheid die verband hield met aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) kon de werkzaamheid van zolpidem 0,25 mg/kg/dag (met een maximum van 10 mg/dag) in vergelijking met placebo niet worden aangetoond. Psychische stoornissen en aandoeningen van het zenuwstelsel waren de vaakst voorkomende bijwerkingen die werden waargenomen bij zolpidem versus placebo en omvatten onder andere duizeligheid (23,5% versus 1,5%), hoofdpijn (12,5% versus 9,2%) en hallucinaties (7,4% versus 0%) (zie rubriek 4.2 en 4.3).

5.2 *Farmacokinetische eigenschappen*

Absorptie

Zolpidem heeft zowel een snelle absorptie als een snel aanvang van het hypnotisch effect. De biologische beschikbaarheid na toediening is 70%. Dit wijst op een lineaire kinetika in het therapeutisch doseertraject.

Zolpitol 10 mg SPC NL

Het therapeutisch plasmagehalte ligt tussen 80 en 200 ng/ml. De piek in plasmaconcentratie wordt bereikt tussen 0,5 en 3 uur na toediening.

De interindividuele variabiliteit is hoog (CV% van AUC is 60-70 % en voor Cmax 40-50 %).

Distributie

Het distributievolume bij volwassenen is $0,54 \pm 0,02$ l/kg en neemt af tot $0,34 \pm 0,05$ l/kg bij ouderen.

De eiwitbinding bedraagt $92,5\% \pm 0,1\%$. First-pass metabolisme door de lever bedraagt ongeveer 35%. Er werd aangetoond dat herhaalde toediening geen invloed uitoefent op de eiwitbinding, wat een gebrek aan competitie aantoont tussen zolpidem en zijn metabolieten voor bindingsplaatsen.

Eliminatie

De eliminatie-halfwaardetijd is kort, met een gemiddelde van 2,4 uur ($\pm 0,2$ uur) en een werkingsduur van maximaal 6 uur. De metabolieten interfereren niet met de binding van zolpidem aan eiwitten.

Het medicijn heeft geen inducerend effect op leverenzymen.

Alle metabolieten zijn farmacologisch inactief en worden geëlimineerd in de urine (56%) en in de stoelgang (37%).

In onderzoeken werd aangetoond dat zolpidem niet dialyseerbaar is.

Klaring is ongeveer 300 ml/min.

Speciale populaties

Bij patiënten met nierinsufficiëntie werd een matig verminderde klaring waargenomen (onafhankelijk van mogelijke dialyse). De andere farmacokinetische parameters blijven onbeïnvloed.

Ouderen

Bij oudere patiënten is de biologische beschikbaarheid van zolpidem verhoogd.

Verminderde klaring, ongeveer 100 ml/min, werd waargenomen bij oudere patiënten. De maximale plasmaconcentratie is verhoogd met ongeveer 50% zonder een significante verhoging van de halfwaardetijd (ongeveer 3 uur) in een groep patiënten van 81-95 jaar.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is de biologische beschikbaarheid van zolpidem met 80% verhoogd en is de halfwaardetijd verhoogd van 2,4 uur bij gezonde personen tot 10 uur bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens tonen geen speciaal gevaar voor de mens op basis van conventionele studies van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en toxiciteit voor reproductie en ontwikkeling.

Er werden alleen preklinische effecten waargenomen bij doseringen die boven de maximale blootstellingswaarden voor de mens liggen, waardoor ze weinig significant zijn voor klinisch gebruik.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E460)

Natrium zetmeel glycolaat (Type A)

Magnesiumstearaat (E470b).

Tabletomhulsel

Hypromellose (E464)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Zolpitop 10 mg SPC NL

Polyethyleenglycol 8000

Titaandioxide (E171).

6.2 *Gevallen van onverenigbaarheid*

Niet van toepassing.

6.3 *Houdbaarheid*

3 jaar

6.4 *Speciale voorzorgen bij bewaring*

Dit geneesmiddel vereist voor bewaring geen speciale voorwaarden met betrekking tot temperatuur. Bewaar het geneesmiddel in de originele verpakking.

6.5 *Aard en inhoud van de verpakking*

HDPE flessen met 30 of 100 tabletten, met een polypropyleen schroefdop en LDPE inleg.

Kartonnen doosje met 7, 10, 20, 28, 30 of 50 tabletten van 10 mg in blisterverpakking (PVC/ Aluminium).

Niet alle verpakkingsgrootten zijn in de handel verkrijgbaar.

6.6 *Speciale voorzorgen voor het verwijderen en andere instructies*

Geen speciale vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

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

BE 339857 (10 mg/blister)

BE 339866 (10 mg/fles)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21/04/2009

Datum van hernieuwing van de vergunning: 24/05/2011

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2023