

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolpidem 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 47mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte capsulevormige tablet met een omvang van ongeveer 9,6 mm x 3,9 mm, op één zijde gemerkt met “ZM breukgleuf 10 en “G” op de andere.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE EIGENSCHAPPEN

4.1 Therapeutische indicaties

Kort durende behandeling van slapeloosheid bij volwassenen.

Benzodiazepines of benzodiazepineachtige stoffen zijn alleen geïndiceerd als de stoornis ernstig of invaliderend is of als deze de persoon onderwerpt aan een aanzienlijke emotionele belasting.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Duur van de behandeling

De behandeling moet zo kort mogelijk duren. Over het algemeen varieert de behandelingsduur van een paar dagen tot twee weken met een maximum van vier weken, met inbegrip van de periode voor de dosisafbouw. De afbouw moet persoonlijk aangepast worden.

Zoals met alle hypnotica, is langdurig gebruik niet aanbevolen en een kuur mag niet langer duren dan vier weken. In sommige gevallen kan het nodig zijn om de behandeling langer te laten duren dan de maximale periode; dit mag echter niet gebeuren zonder herevaluatie van de toestand van de patiënt.

Het product begint snel te werken en moet daarom ingenomen worden met een vloeistof vlak voor het slapengaan, of in bed.

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.

Bejaarden (ouder dan 65 jaar) of verzwakte patiënten

Bejaarden of verzwakte patiënten kunnen gevoeliger zijn voor de effecten van zolpidem en daarom is een dosis van 5 mg aanbevolen. Deze aanbevolen doses mogen niet overschreden worden.

Leverinsufficiëntie

Patiënten met leverinsufficiëntie klaren het geneesmiddel niet zo snel als patiënten met een normale leverfunctie; daarom moet de dosering beginnen met 5 mg bij deze patiënten, en is voorzichtigheid geboden bij bejaarde patiënten. Bij volwassenen (jonger dan 65 jaar) kan de dosering verhoogd worden tot 10 mg, maar alleen bij onvoldoende klinische reactie en als het geneesmiddel goed verdragen wordt.

De totale dosis zolpidem mag bij geen enkele patiënt hoger zijn dan 10 mg.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van zolpidem bij pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Daarom mogen kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar niet behandeld worden met zolpidem. Het beschikbare bewijs uit placebogecontroleerde klinische studies wordt weergegeven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Zolpidem Viatrix is gecontra-indiceerd bij patienten:

- met een overgevoeligheid voor zolpidemtartraat of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- met ernstige leverinsufficiëntie.
- met slaapapneusyndroom.
- met myasthenia gravis.
- met acute en/of ernstige ademhalingsinsufficiëntie.
- die eerder complexe slaapedragingen hebben ervaren na het innemen van Zolpidem Viatrix (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

De oorzaak van de slapeloosheid moet waar mogelijk worden achterhaald. De onderliggende factoren moeten behandeld worden voordat er een hypnoticum wordt voorgeschreven. Als de slapeloosheid niet verdwijnt na een kuur van 7-14 dagen kan dit wijzen op de aanwezigheid van een primaire psychiatrische of lichamelijke stoornis, die geëvalueerd moet worden.

Algemene informatie over de effecten waargenomen na toediening van benzodiazepines of andere hypnotica waarmee de voorschrijvende arts rekening moet houden, worden hieronder beschreven.

Net zoals andere sedativa/hypnotica onderdrukt zolpidem het CZS, wat kan leiden tot slaperigheid en duizeligheid.

Tolerantie

Enig verlies van werkzaamheid van de hypnotische effecten van kort werkende benzodiazepines en benzodiazepineachtige middelen kunnen zich ontwikkelen na herhaaldelijk gebruik gedurende een paar weken.

Afhankelijkheid

Het gebruik van benzodiazepines of benzodiazepineachtige stoffen kan leiden tot de ontwikkeling van lichamelijke en psychische afhankelijkheid van deze producten. Het risico op afhankelijkheid neemt toe met de dosis en behandelingsduur en is ook groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol-, drugs- of geneesmiddelenmisbruik.

Deze patiënten moeten onder nauwlettend toezicht gehouden worden als ze hypnotica krijgen. Afhankelijkheid kan ook optreden met therapeutische doses en/of bij patiënten die geen individuele risicofactor vertonen. Als zich eenmaal lichamelijke afhankelijkheid heeft ontwikkeld, gaat een plotse onderbreking van de behandeling gepaard met onttrekkingsymptomen. Deze kunnen bestaan uit hoofdpijn of spierpijn, extreme angst en spanning, rusteloosheid, verwardheid, irriteerbaarheid en slapeloosheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, gevoelloosheid en tintelingen in de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, geluid en lichamelijk contact, hallucinaties, delirium of epileptische aanvallen.

Rebound slapeloosheid

Een voorbijgaand syndroom waarbij de symptomen die hebben geleid tot de behandeling met een benzodiazepine of benzodiazepineachtig middel in versterkte mate terugkomen, kan zich voordoen als de behandeling met het geneesmiddel wordt gestopt. Dit kan gepaard gaan met andere reacties, waaronder stemmingsveranderingen, angst en rusteloosheid.

Het is belangrijk dat de patiënt zich bewust is van de mogelijkheid van reboundverschijnselen, om zo de angst voor zulke symptomen te verminderen als ze optreden wanneer de behandeling met het geneesmiddel wordt beëindigd. Er zijn aanwijzingen dat in het geval van benzodiazepines en benzodiazepineachtige stoffen met een korte werkingsduur, onttrekkingsverschijnselen kunnen optreden binnen het doseringsinterval, vooral wanneer de dosering hoog is.

Aangezien de kans op onttrekkingsymptomen/reboundverschijnselen hoger is na een plotse beëindiging van de behandeling, is het raadzaam om de dosis geleidelijk af te bouwen.

Behandelingsduur

De behandelingsduur moet zo kort mogelijk zijn (zie rubriek 4.2) en mag niet langer duren dan 4 weken, inclusief de afbouwperiode. De behandeling mag na deze periode niet verlengd worden zonder herevaluatie van de toestand.

Het kan nuttig zijn om de patiënt bij het inzetten van de behandeling te informeren dat deze van beperkte duur zal zijn.

Amnesie

Benzodiazepines of benzodiazepineachtige stoffen kunnen anterograde amnesie induceren. De toestand treedt gewoonlijk verschillende uren na inname van het product op. Om het risico te verminderen, moeten patiënten ervoor zorgen dat ze 8 uur ononderbroken kunnen slapen (zie rubriek 4.8).

Psychiatrische en "paradoxe" reacties

Bij het gebruik van benzodiazepines of benzodiazepineachtige stoffen, is bekend dat reacties zoals rusteloosheid, agitatie, irriteerbaarheid, agressiviteit, delusie, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, delirium, psychosen, slaapwandelen en ander nachtelijk onbewust gedrag, zoals eten en autorijden, onaangepast gedrag, toegenomen slapeloosheid en andere nadelige effecten op het gedrag kunnen optreden. Als dit zich zou voordoen, moet het gebruik van het product worden gestopt. De kans op deze reacties is hoger bij bejaarden.

Slaapwandelen en geassocieerd gedrag

Complex slaapgedrag inclusief slaapwandelen en ander geassocieerd gedrag zoals slapend autorijden, koken en eten, telefoneren of geslachtsverkeer, met amnesie van het voorval, werden gemeld bij patiënten die zolpidem hadden gebruikt en niet helemaal wakker waren. Deze gedragingen kunnen zich voordoen na het eerste of enig daaropvolgend gebruik van Zolpidem Viatris. Stop onmiddellijk met Zolpidem Viatris als een patient complex slaapgedrag ervaart, dit omwille van het gevaar voor de patient en anderen (zie rubriek 4.3). Het gebruik van alcohol en andere CZS onderdrukkende middelen met zolpidem lijkt het risico op deze gedragingen te verhogen, alsook het gebruik van zolpidem bij hogere dan de maximale aanbevolen dosis.

Ernstig letsel

Gezien zijn farmacologische eigenschappen kan zolpidem sufheid en een verminderd bewustzijn veroorzaken, wat tot vallen en dientengevolge tot ernstig letsel kan leiden.

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 Viatris 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 Viatris 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).

Specifieke patiëntengroepen

Bejaarden of invalide patiënten moeten een lagere dosis krijgen: zie aanbevolen dosering (rubriek 4.2).

Vanwege het myorelaxerende en sederende effect lopen vooral bejaarde patiënten die 's nachts opstaan een risico te vallen en daardoor heupfracturen op te lopen.

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

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van zolpidem aan patiënten met chronische ademhalingsinsufficiëntie, aangezien gebleken is dat benzodiazepines de ademhalingsreflex verstoren. Er moet ook rekening mee gehouden worden dat angst of agitatie werden beschreven als tekenen van verergering van ademhalingsinsufficiëntie.

Benzodiazepines en benzodiazepineachtige stoffen zijn niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie omdat ze encefalopathie kunnen bevorderen.

Gebruik bij patiënten met een psychotische aandoening: benzodiazepines en benzodiazepineachtige stoffen zijn niet aanbevolen voor de primaire behandeling.

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.

Benzodiazepines en benzodiazepineachtige stoffen mogen niet gebruikt worden als monotherapie voor depressie of angst geassocieerd met depressie (bij dergelijke patiënten wordt zelfdoding aangemoedigd). Zolpidem moet met voorzorg toegediend worden aan patiënten met symptomen van depressie. Suïcidale neigingen kunnen zich voordoen. Vanwege de mogelijkheid van intentionele overdosering door de patiënt, moet de laagst haalbare hoeveelheid geneesmiddel worden verstrekt aan deze patiënten. Bestaande depressie kan aan het licht gebracht worden tijdens het gebruik van zolpidem. Aangezien slapeloosheid een symptoom kan zijn van depressie, moet de patiënt opnieuw geëvalueerd worden als de slapeloosheid aanhoudt.

Gebruik bij patiënten met een voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik: uiterste voorzichtigheid is geboden bij gebruik van benzodiazepines en benzodiazepineachtige stoffen bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- en drugsmisbruik. Deze patiënten moeten onder nauwlettend toezicht gehouden worden als ze zolpidem krijgen, vanwege het risico op gewenning en psychologische afhankelijkheid.

Aangezien dit product lactose bevat, mogen mensen met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, volledige deficiëntie in lactase of glucose-galactosemalabsorptie dit geneesmiddel niet innemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Zolpidem mag niet gebruikt worden in combinatie met alcohol. Het sedatieve effect kan versterkt worden als het product gebruikt wordt in combinatie met alcohol. Dit heeft invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

Combinatie met andere onderdrukkers van het CZS

Het onderdrukkend effect op het CZS kan versterkt worden in geval van gelijktijdig gebruik met antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa/spierrelaxantia, 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. Voorzichtigheid is dan ook geboden wanneer zolpidem in combinatie wordt gebruikt met andere geneesmiddelen die het CZS onderdrukken (zie rubrieken 4.8 en 5.1)

Gelijktijdige toediening van fluvoxamine kan de bloedspiegels van zolpidem verhogen. Daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen.

In het geval van narcotische analgetica kan versterking van euforie ook optreden, wat leidt tot een toename van de psychologische afhankelijkheid.

Opioïden:

Gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals Zolpidem Viatrix 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 sommige enzymen van de cytochroom P450-familie. Het voornaamste enzym is CYP3A4, maar CYP1A2 is er ook bij betrokken. Aangezien CYP3A4 een belangrijke rol speelt in het metabolisme van zolpidemtartraat, moet rekening worden gehouden met mogelijke interacties met geneesmiddelen die substraten of inductoren zijn van CYP3A4. CYP3A4-inductoren zoals rifampicine en sint-janskruid kunnen de plasmaconcentratie verlagen en dus een effect hebben (zie hieronder).

De maximale plasmaconcentratie en de AUC daalden wanneer zolpidem gelijktijdig met sint-janskruid werd toegediend, in vergelijking met toediening van zolpidem alleen. Gelijktijdige toediening met sint-janskruid kan de concentratie van zolpidem in het bloed verlagen en wordt daarom niet aanbevolen.

Rifampicine (een CYP3A4-inductor) induceert het metabolisme van zolpidem, waardoor de piekplasmaconcentratie met ongeveer 60% daalt en de werkzaamheid mogelijk vermindert. Vergelijkbare effecten kunnen ook met andere sterke inductoren van cytochroom P450-enzymen worden verwacht. Als zolpidemtartraat samen werd toegediend met itraconazol (een CYP3A4-remmer), veranderden de farmacokinetiek en de farmacodynamiek echter niet significant. De klinische relevantie van die resultaten is niet bekend.

Gelijktijdige toediening van zolpidem met ketoconazol (200 mg tweemaal daags), een krachtige CYP3A4-remmer, verlengde de eliminatiehalfwaardetijd van zolpidem, verhoogde de totale AUC en verlaagde de schijnbare orale klaring in vergelijking met zolpidem plus een placebo. Bij gelijktijdige toediening met ketoconazol steeg de totale AUC van zolpidem met een factor 1,83 in vergelijking met zolpidem alleen. De dosis van zolpidem hoeft niet routinematig te worden aangepast, maar de patiënten moeten ervan op de hoogte zijn dat gebruik van zolpidem samen met ketoconazol het sederende effect kan versterken.

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

Andere geneesmiddelen

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van andere psychoactieve geneesmiddelen.

Als zolpidemtartraat werd toegediend met ranitidine, werden er geen significante farmacokinetische interacties waargenomen.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van zolpidem wordt tijdens de zwangerschap niet aanbevolen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductieve toxiciteit.

Zolpidem passeert de placenta.

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1.000 zwangerschapsuitkomsten), verzameld uit cohortstudies, heeft geen bewijs opgeleverd voor het optreden van misvormingen na blootstelling aan benzodiazepinen of benzodiazepineachtige substanties in het eerste trimester van de zwangerschap. In bepaalde case-controlstudies is echter een verhoogde incidentie van hazenlip en gespleten gehemelte gemeld bij het gebruik van benzodiazepinen tijdens de zwangerschap.

Er zijn gevallen van verminderde foetale beweging en foetale hartslagvariabiliteit beschreven na toediening van benzodiazepinen of benzodiazepineachtige substanties in het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap.

Als zolpidem om dwingende medische redenen wordt toegediend tijdens de late fase van de zwangerschap of tijdens de bevalling, kunnen er effecten op de pasgeborene verwacht worden, zoals hypothermie, hypotonie, voedingsmoeilijkheden ('slappezuigelingsyndroom') en ademhalingsdepressie, door de farmacologische werking van het product. Er zijn gevallen gemeld van ernstige neonatale verminderde ademhaling, als zolpidemtartraat op het einde van de zwangerschap samen werd gebruikt met andere stoffen die het CZS onderdrukken.

Zuigelingen geboren bij moeders die chronisch benzodiazepines of benzodiazepineachtige stoffen ingenomen hebben tijdens de laatste stadia van de zwangerschap kunnen onttrekkingssymptomen vertonen in de postnatale periode als gevolg van lichamelijke afhankelijkheid. Gepaste controle van de pasgeborene wordt in de postnatale periode aanbevolen.

Als Zolpidem Viatrix 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

Er zijn onvoldoende gegevens om de veiligheid van het gebruik van zolpidem tijdens de periode van borstvoeding te kunnen evalueren. Zolpidem wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Zolpidem mag dus niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding omdat de effecten op zuigeling nog niet werden bestudeerd.

Vruchtbaarheid

De waargenomen effecten 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

Zolpidem Viatrix 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

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

De bijwerkingen worden genoemd in de tabel hieronder aan de hand van de volgende conventie: 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 ($< 1/10.000$) met inbegrip van geïsoleerde meldingen; niet bekend (kan niet geschat worden uit beschikbare gegevens).

Er zijn aanwijzingen voor een dosisverband voor bijwerkingen geassocieerd met gebruik van zolpidem, vooral bepaalde reacties van het CZS en gastro-intestinale effecten. Theoretisch zouden ze minder sterk moeten zijn als zolpidem onmiddellijk vóór het slapengaan wordt ingenomen. Ze treden het vaakst op bij bejaarde patiënten.

Systeem- of orgaanklasse	Frequentie				
	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie van de bovenste luchtwegen, infectie van de onderste luchtwegen				
Immuunsysteemaandoeningen					Angioneurotische aandoeningen
Psychische Stoornissen*	Hallucinatie, agitatie, nachtmerries, depressie (zie rubriek 4.4)	Verwardheid, irriteerbaarheid, rusteloosheid, agressie, complexe slaapgedragingen (zie rubriek 4.4)	Libidostoornissen	Delusie, afhankelijkheid (ontwenningssymptomen, of rebound effecten kunnen optreden na stopzetting van de behandeling)	Woede, psychose, afwijkend gedrag, delirium (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelselaandoeningen	Slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, toegenomen slaperigheid, Cognitieve stoornissen zoals anterograde amnesie: (amnestische effecten kunnen gepaard gaan onaangepast gedrag) sufheid tijdens de volgende dag, verminderd reactievermogen		Verzwakt bewustzijnsniveau		Ataxie
Oogaandoeningen	Dubbel zicht	Troebel zicht			
Evenwichtsstooraandoeningen	Vertigo				
Ademhalingsstoornissen borstkas- en mediastinum					Respiratoire depressie (zie rubriek 4.4)
Maag-darmstelselaandoeningen	Diarree, misselijkheid, braken, buikpijn				
Lever- en galwegaandoeningen		Stijgingen in leverenzymwaarden	Hepatocellulaire, cholestatische of gemengde leverletsels		,
Huid- en onderhuidsaandoeningen		Uitslag, jeuk, hyperhidrose	Netelroos		,

Skeletspierste bindweefselaa	Rugpijn	Spierzwakte, atralgie, spierpijn, spierspasmen, nekpijn			
Algemene aandoeningen toedienings- plaatsstoornis	Vermoeidheid		Gangstoornissen, vallen (overwegend bij bejaarde patiënten en wanneer zoldidem niet ingenomen werd in overeenstemming met de voorschriften) (zie rubriek 4.4)		Geneesmiddelt olerantie,

* De meeste van deze psychiatrische stoornissen zijn gerelateerd aan paradoxale reacties (zie rubriek 4.4).

Deze verschijnselen treden overwegend op in het begin van de therapie of bij bejaarde patiënten en verdwijnen gewoonlijk bij herhaalde toediening.

Amnesie

Anterograde amnesie kan optreden tijdens therapeutische doseringen, het risico stijgt bij hogere doseringen. Om het risico te verminderen, moeten patiënten ervoor zorgen dat ze 8 uur ononderbroken kunnen slapen. Amnestische effecten kunnen gepaard gaan met onaangepast gedrag (zie rubriek 4.4).

Depressie

Een bestaande depressie kan aan het licht komen tijdens het gebruik van benzodiazepines of benzodiazepineachtige stoffen (zie rubriek 4.4).

Psychiatrische en "paradoxale" reacties

Reacties zoals rusteloosheid, agitatie, irriteerbaarheid, agressiviteit, wanen, woedeaanvallen, nachtmerries, versterkte slapeloosheid, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere ongunstige effecten op het gedrag kunnen optreden bij gebruik van benzodiazepines en benzodiazepineachtige stoffen. De kans op deze reacties is hoger bij bejaarden (zie rubriek 4.4).

Afhankelijkheid

Het gebruik (zelfs bij therapeutische doseringen) kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid: beëindiging van de therapie kan ontwennings- of reboundverschijnselen veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Psychische afhankelijkheid kan optreden. Misbruik werd gemeld bij meervoudige drugmisbruikers.

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

Bij overdosering met zolpidem alleen of met andere CZS onderdrukkende stoffen (inclusief alcohol), gingen de meldingen over verstoring van het bewustzijn van slaperigheid tot coma en fatale resultaten werden gemeld.

Personen zijn volledig hersteld van overdoses tot 400 mg zolpidem, 40 keer de aanbevolen dosis.

Algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen moeten getroffen worden. Zo nodig moet de maag onmiddellijk gespoeld worden. Zo nodig moet intraveneus vocht worden toegediend. Als een maagspoeling geen baat heeft, moet actieve kool worden toegediend om de absorptie te verminderen. Opvolging van de ademhalings- en cardiovasculaire functies moet overwogen worden. Sederende geneesmiddelen mogen niet worden toegediend, zelfs niet bij excitatie.

Het gebruik van flumazenil kan overwogen worden als ernstige symptomen worden waargenomen. Flumazenil heeft een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 40 tot 80 minuten. Wegens die korte werkingsduur moeten de patiënten strikt geobserveerd worden: het kan nodig zijn extra doses van flumazenil toe te dienen. Toediening van flumazenil kan echter bijdragen tot het optreden van neurologische symptomen (stuiptaanvallen).

Bij de behandeling van overdosering met een geneesmiddel, moet er rekening mee gehouden worden dat de patiënt meerdere producten ingenomen kan hebben.

Vanwege het grote distributievolume en de eiwitbinding van zolpidem, zijn hemodialyse en geforceerde diurese geen doeltreffende maatregelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypnotica en sedativa, benzodiazepineachtige geneesmiddelen

ATC-code: N05C F02

Zolpidem, een imidazopyridine, is een benzodiazepineachtig hypnoticum. In experimenteel onderzoek werd aangetoond dat de sedatieve effecten optreden bij lagere doseringen dan die vereist voor de anticonvulsieve, myorelaxerende of anxiolytische effecten. Deze effecten houden verband met de specifieke agonistwerking op de centrale receptoren van het "GABA-omega" (BZ1 & BZ2) macromoleculaire receptorcomplex", dat de opening van chloorkanalen reguleert. Zolpidem werkt voornamelijk in op de omega (BZ1) receptorsubtypes.

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

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

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

Bij sommige patiënten kon een lagere dosis van 5 mg werkzaam zijn.

Pediatrie patiënten: de veiligheid en de werkzaamheid van zolpidem zijn niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 18 jaar. In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie bij 201 kinderen van 6-17 jaar met insomnia in het kader van een aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) kon niet worden aangetoond dat zolpidem 0,25 mg/kg/dag (met een maximum van 10 mg/dag) werkzaam is dan de placebo. De frequentste bijwerkingen die tijdens de behandeling met zolpidem zijn opgetreden in vergelijking met de placebo, waren psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen zoals duizeligheid (23,5% versus 1,5%), hoofdpijn (12,5% versus 9,2%) en hallucinaties (7,4% versus 0%) (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Zolpidem wordt snel geabsorbeerd en het hypnotische effect treedt snel op. De biobeschikbaarheid is 70% na orale toediening. De kinetiek is lineair in het therapeutische dosisbereik. De therapeutische plasmaspiegel ligt tussen 80 en 200 ng/ml. De piekplasmaconcentratie wordt bereikt tussen 0,5 en 3 uur na toediening.

Distributie

Het distributievolume bij volwassenen is 0,54 l/kg en daalt tot 0,34 l/kg bij bejaarden.

De eiwitbinding bedraagt 92%. Het first-passmetabolisme door de lever bedraagt ongeveer 35%. Bij herhaalde toediening bleek de eiwitbinding niet te veranderen, wat erop wijst dat er geen competitie is tussen zolpidem en de metabolieten voor de bindingssites.

Eliminatie

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

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

Zolpidem is in proeven niet-dialyseerbaar gebleken.

Speciale populaties

Bij patiënten met nierinsufficiëntie, ook patiënten op dialyse, wordt een matige afname in de klaring waargenomen. De andere farmacokinetische parameters zijn onveranderd.

Bij bejaarde patiënten en bij patiënten met leverinsufficiëntie, neemt de biobeschikbaarheid van zolpidem toe. De klaring vermindert en de eliminatiehalfwaardetijd verlengt (ongeveer 10 uur).

Bij patiënten met levercirrose vergrootte de AUC met een factor 5 en de halfwaardetijd nam toe met een factor 3.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische effecten werden alleen waargenomen bij doseringen ver boven de maximale blootstellingsconcentraties bij de mens en zijn daarom weinig significant voor klinisch 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 dosis bij de mens (MRHD) op basis van mg/m² aan ratten, voor en gedurende de paring, en verder bij wijfjesratten tot dag 25 postpartum, resulteerde in onregelmatige oestruscycli en verlengde precoïtale intervallen, maar veroorzaakte geen daling van de vruchtbaarheid. Er werden geen effecten op andere parameters van de vruchtbaarheid opgemerkt. De geen-effectdosis was 20 mg base/kg/dag (ongeveer 24-maal de MRHD op basis van mg/m²).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Maïszetmeel, gepregelatiniseerd
Magnesiumstearaat.

Omhuiling van de tablet

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Polysorbaat 80 (E 433)
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. Bewaren in de oorspronkelijke 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 polypropyleen doppen.

Niet alle genoemde 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

Viatrix GX, Terhulpssteenweg 6A, B-1560 Hoeilaart

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

BE253617 (blisterverpakking) - BE253626 (tablettencontainer)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2002-09-20

Datum van laatste hernieuwing: 2007-09-20

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2023