

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolpidem Teva 10 mg filmomhulde tabletten

### 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg zolpidemtartraat.

Hulpstoffen met bekend effect: 90,40 mg lactosemonohydraat/filmomhulde tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

De tablet is wit, ovaal, biconvex, filmomhuld, met een breukstreep aan beide zijden en met de opdruk 'ZIM' en '10' aan één kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### 4 KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Zolpidem Teva is geïndiceerd voor een kortdurende behandeling van slapeloosheid bij volwassenen.

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen zijn alleen geïndiceerd indien de stoornis ernstig is, invaliderend is, of indien de patiënt als gevolg van deze stoornis extreem lijdt.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. Gewoonlijk varieert de duur van de behandeling van enkele dagen tot twee weken, met een maximum van 4 weken, inclusief de periode van uitsluipen. De periode van uitsluipen dient individueel te worden aangepast aan de patiënt.

In bepaalde situaties kan een verlenging tot voorbij de maximale behandelduur noodzakelijk zijn, maar dit dient slechts plaats te vinden na 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).

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

### *Volwassenen*

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

### *Bejaarden*

Bij oudere of verzwakte patiënten, die extra gevoelig kunnen zijn voor de effecten van zolpidem, wordt een dosis van 5 mg aanbevolen. Deze dosering mag alleen verhoogd worden tot 10 mg wanneer de klinische respons bij 5 mg onvoldoende is en het geneesmiddel goed verdragen wordt. Voor alle patiënten geldt dat een dosering van 10 mg per dag niet overschreden dient te worden.

### *Leverinsufficiëntie*

#### *Ernstige leverinsufficiëntie*

Zolpidem is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie, aangezien het kan bijdragen aan encefalopathie (zie rubriek 4.3).

#### *Lichte tot matige leverinsufficiëntie*

Aangezien de klaring en het metabolisme van zolpidemtartraat verminderd zijn bij leverinsufficiëntie, wordt een dosis van 5 mg aanbevolen, met bijzondere voorzichtigheid bij oudere patiënten. Bij volwassenen (jonger dan 65 jaar) mag de dosering alleen verhoogd worden tot 10 mg wanneer de klinische respons onvoldoende is en het geneesmiddel goed verdragen wordt. De totale dosis zolpidem mag bij geen enkele patiënt hoger zijn dan 10 mg.

### *Pediatische patiënten*

Door een gebrek aan gegevens over gebruik in deze groep is Zolpidem Teva 10 mg tegenaangewezen bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar.

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Het product moet met vloeistof worden ingenomen.

## **4.3 Contra-indicaties**

Ernstige leverinsufficiëntie.

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Slaap-apnoesyndroom.

Eerder bekend complex slaapedrag na het gebruik van zolpidem, zie rubriek 4.4.

Myasthenia gravis.

Acute en/of ernstige respiratoire insufficiëntie.

Kinderen en adolescenten onder de 18 jaar.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Algemeen

De oorzaak van slapeloosheid dient, waar mogelijk, te worden vastgesteld. Onderliggende aandoeningen dienen behandeld te worden voordat een slaapmiddel wordt voorgeschreven. Het falen van de behandeling van slapeloosheid na een behandelingsduur van 7-14 dagen

kan duiden op het aanwezig zijn van een psychische of lichamelijke aandoening, die geëvalueerd dient te worden.

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

#### Tolerantie

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

#### Afhankelijkheid

Gebruik van benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen kan aanleiding geven tot het ontstaan van misbruik en/of fysieke en psychische afhankelijkheid van deze middelen. Het risico op afhankelijkheid wordt verhoogd door de dosering en de behandelduur en is ook groter bij patiënten met psychische problemen en/of alcohol- of middelen- of drugsmisbruik in de anamnese. Deze patiënten dienen goed te worden gemonitord wanneer ze benzodiazepines of benzodiazepine-achtige middelen gebruiken.

Na het ontstaan van fysieke afhankelijkheid gaat het abrupt staken van de behandeling gepaard met het optreden van ontwenningsverschijnselen. Deze kunnen bestaan uit: hoofdpijn of spierpijn, extreme angst en spanning, rusteloosheid, verwardheid en prikkelbaarheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen zich voordoen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, verdoofd gevoel en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties, delirium of epileptische aanvallen.

#### Rebound slapeloosheid

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 stemmingsveranderingen, angst en rusteloosheid.

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

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

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

#### Slaapwandelen en geassocieerd gedrag

Slaapwandelen en ander geassocieerd gedrag zoals "slaaprijden", bereiden en eten van voedsel, het voeren van telefoongesprekken of het hebben van seks, met geheugenverlies voor deze gebeurtenissen, is gemeld bij patiënten die zolpidem hebben ingenomen en niet volledig wakker waren. Deze voorvallen kunnen optreden bij het eerste gebruik of elk volgend gebruik van zolpidem. Het gebruik van alcohol en andere CZS-suppressiva met zolpidem lijkt

het risico op dit soort gedrag te vergroten, net als zolpidem in hogere doseringen dan de maximaal aanbevolen dosis. Stopzetting van zolpidem moet sterk worden overwogen bij patiënten die dergelijk gedrag melden, vanwege het risico voor de patiënt en anderen (zie rubriek 4.3).

#### Verslechtering van de psychomotoriek de volgende dag

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

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

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

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

#### Behandelingsduur

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

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

#### Amnesie

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

#### 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, slaapwandelen, onaangepast gedrag, verergerde slapeloosheid, delirium en andere ongunstige gedragseffecten. Indien deze voorkomen, dient het gebruik van het middel gestaakt te worden. Deze klachten komen hoogst waarschijnlijk meer voor bij oudere patiënten.

#### Risico's door gelijktijdig gebruik van opiaten:

Gelijktijdig gebruik van zolpidem en opiaten, kan resulteren in sedatie, respiratoire depressie, coma en dood. Omwille van deze risico's, moet het gelijktijdig voorschrijven van benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals zolpidem met opiaten beperkt blijven tot gebruik bij patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties onmogelijk zijn. Indien beslist wordt om zolpidem gelijktijdig met opiaten voor te schrijven, moet de laagste efficiënte dosis gebruikt worden en de duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn (zie ook algemene dosis aanbevelingen in rubriek 4.2).

De patiënten moeten nauwgezet opgevolgd worden voor tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. In dit kader wordt het ten stelligste aanbevolen de patiënten en hun omgeving te informeren over deze symptomen (zie sectie 4.5).

#### Ernstige verwondingen

Als gevolg van de farmacologische eigenschappen kan zolpidem slaperigheid en een verminderd bewustzijn veroorzaken. Dit kan leiden tot vallen en met als mogelijk gevolg ernstige verwondingen, zie ook rubriek 4.8.

#### Patiënten met verlengd QT-syndroom

Een *in vitro* elektrofysiologisch hartonderzoek liet zien dat zolpidem, onder experimentele omstandigheden met pluripotente stamcellen en in een zeer hoge concentratie, de hERG-gerelateerde kaliumstromen kan verlagen. Het mogelijke gevolg voor patiënten met aangeboren verlengd QT-syndroom is onbekend. Daarom moet bij patiënten met bekend aangeboren verlengd QT-syndroom uit voorzorg de voordelen en de risico's van behandeling met zolpidem zorgvuldig worden overwogen.

#### Specifieke patiëntengroepen

##### *Oudere of verzwakte patiënten*

Dienen een lagere dosering te gebruiken; zie aanbevolen dosering (rubriek 4.2). Vanwege het spierverslappende effect bestaat er voornamelijk bij oudere patiënten, wanneer ze 's nachts opstaan, een risico op vallen en derhalve op letsel.

##### *Nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2)*

Hoewel een aanpassing in de dosering niet noodzakelijk is, dient voorzichtigheid te worden betracht.

##### *Chronische respiratoire insufficiëntie*

Voorzichtigheid is geboden indien zolpidem wordt voorgeschreven, aangezien van benzodiazepinen is aangetoond dat ze het ademhalingscentrum kunnen remmen. Er dient ook rekening te worden gehouden met het feit dat angst en agitatie beschreven zijn als tekenen van gedecompenseerde respiratoire insufficiëntie.

##### *Ernstige leverinsufficiëntie*

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

Lichte tot matige leverfunctiestoornis/insufficiëntie – zie dosisaanbevelingen (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.8).

##### *Psychotische aandoening*

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

##### *Depressie en suïcidaliteit*

Uit verschillende epidemiologische onderzoeken blijkt een toegenomen incidentie van suïcidale ideatie, suïcidepogingen en suïcide bij patiënten met of zonder depressie, die behandeld werden met benzodiazepines of andere hypnotica waaronder zolpidem. Een causaal verband kon echter niet aangetoond worden.

Ondanks het feit dat er geen relevante klinische, farmacokinetische en farmacodynamische interacties met SSRI's zijn aangetoond, dient zolpidem met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten die depressieve symptomen vertonen. Suïcidale neigingen kunnen aanwezig zijn. In verband met de mogelijkheid van opzettelijke overdosering door de patiënt, dient de laagst beschikbare hoeveelheid van het middel aan deze patiënten te worden verstrekt.

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen dienen niet te worden gebruikt als enige behandeling van depressie of angst samenhangend met depressie (suïcide kan hierdoor bij dergelijke patiënten worden uitgelokt).

Pre-existente depressie kan zich ontpoppen tijdens het gebruik van zolpidem. Omdat slapeloosheid een symptoom van depressie kan zijn, dient de patiënt te worden geëvalueerd als de slapeloosheid blijft bestaan.

#### *Voorschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik*

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 psychologische afhankelijkheid.

#### Hulpstoffen

##### *Lactose*

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### Alcohol

Gelijktijdige inname met alcohol wordt niet aanbevolen. 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.

##### Remmers van het CZS

Voorzichtigheid is geboden wanneer zolpidem gebruikt wordt in combinatie met andere remmers van het CZS (zie rubriek 4.4).

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 sederende antihistaminica (zie rubrieken 4.8 en 5.1). 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.

Gelijktijdig gebruik van benzodiazepines of aanverwante geneesmiddelen zoals zolpidem met opiaten verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en dood omwille van het additief CZS-onderdrukkend effect. De dosering en duur van gelijktijdig gebruik moet beperkt worden (zie rubriek 4.4).

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

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

#### CYP450-remmers en -inductoren

Zolpidem wordt *in vitro* gemetaboliseerd door een aantal enzymen van de cytochroom-P450-familie. Het voornaamste enzym is CYP3A4 met gedeeltelijke medewerking van CYP1A2.

Rifampicine wekt het metabolisme van zolpidem op, hetgeen resulteert in een afname van ongeveer 60 % in piek plasmaconcentraties en waarschijnlijk 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. Gelijktijdige toediening met Sint-Janskruid kan de spiegels van zolpidem in het bloed verlagen. Daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen.

Middelen die leverenzymen remmen (in het bijzonder CYP3A4) kunnen de plasmaconcentraties doen toenemen en de activiteit van zolpidem versterken.

Wanneer zolpidem echter wordt toegediend met itraconazol (CYP3A4 remmer) zijn de farmacokinetische en farmacodynamische effecten niet wezenlijk anders. De klinische relevantie van deze resultaten is onbekend.

Gelijktijdig gebruik van zolpidem en ketoconazol, een krachtige CYP3A4-remmer, verlengt de halfwaardetijd van zolpidem. De totale blootstelling aan zolpidem werd met 83% verhoogd en de schijnbare orale klaring werd verlaagd. Het is niet nodig om een routinematige dosisaanpassing uit te voeren, maar de patiënt moet geïnformeerd worden over de potentiële verhoging van het sedatieve effect wanneer ketoconazol en zolpidem gelijktijdig worden gebruikt. Verlaging van de zolpidemdosis kan overwogen worden als een behandeling met ketoconazol wordt gestart.

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

#### Andere geneesmiddelen

Er werden geen significante farmacokinetische interacties opgemerkt wanneer zolpidem werd toegediend met warfarine, haloperidol, chloorpromazine, digoxine of ranitidine.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen in de vruchtbare levensjaren

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

#### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van zolpidem bij zwangere vrouwen.

Zolpidem passeert de placenta.

Dierstudies wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Voor benzodiazepines of benzodiazepine-achtige stoffen heeft een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten) verzameld uit cohortstudies, heeft geen bewijs geleverd van het optreden van misvormingen na blootstelling aan benzodiazepines of benzodiazepine-achtige stoffen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Bepaalde casecontrol-studies rapporteerden echter een verhoogde incidentie van gespleten lip en gehemelte door het gebruik van benzodiazepines tijdens de zwangerschap.

Gevallen van verminderde foetale beweging en foetale hartslagvariabiliteit zijn beschreven na toediening van benzodiazepines of benzodiazepine-achtige stoffen tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap. Indien zolpidem toegediend wordt tijdens de laatste fase van de zwangerschap of tijdens de bevalling, kunnen effecten op de pasgeborene, zoals hypothermie, hypotonie problemen bij het zogen ('Floppy Infant Syndrome') en ademhalingsdepressie verwacht worden als gevolg van de farmacologische werking van het middel. Gevallen van ernstige neonatale ademhalingsdepressies zijn gerapporteerd.

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

Zolpidem mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, vooral niet in het eerste trimester.

#### Borstvoeding

Zolpidem gaat in minimale hoeveelheden over in moedermelk. Derhalve dient zolpidem niet te worden gebruikt bij moeders die borstvoeding geven aangezien het effect op de pasgeborene niet is onderzocht.

#### Vruchtbaarheid

Van zolpidem zijn er geen gegevens over de vruchtbaarheid.



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

Zolpidem heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bestuurders van voertuigen en mensen die machines bedienen moeten worden gewaarschuwd dat, net als met andere hypnotica, er een mogelijk risico kan zijn op sufheid, een vertraagd reactievermogen, duizeligheid, slaperigheid, wazig/dubbel zien en een verminderde alertheid en rijvaardigheid de ochtend na de behandeling (zie rubriek 4.8). Om dit risico tot een minimum te beperken, wordt een rustperiode van minstens 8 uur aanbevolen tussen de inname van zolpidem en het rijden met een voertuig, het bedienen van machines en het werken op hoogtes.

Een verminderde rijvaardigheid en gedrag zoals slapend autorijden hebben zich voorgedaan wanneer zolpidem als monotherapie werd gebruikt in therapeutische doses.

Bovendien vergroot de gelijktijdige toediening van zolpidem met alcohol en andere onderdrukkers van het CZS het risico op dergelijk gedrag (zie rubriek 4.4 en 4.5). De patiënten moeten worden gewaarschuwd dat ze geen alcohol of andere psychoactieve stoffen mogen gebruiken wanneer ze zolpidem nemen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Slaperigheid overdag, afgevlakt gevoel, verminderde alertheid, verwarring, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, spierzwakte, ataxie en dubbelzien zijn allen bijwerkingen die voornamelijk optreden bij het begin van de behandeling en meestal verdwijnen na herhaald gebruik. Andere bijwerkingen zoals gastro-intestinale symptomen, veranderingen in libido en huidreacties zijn ook gemeld.

Er zijn aanwijzingen dat het optreden van bijwerkingen die in verband zijn gebracht met het gebruik van zolpidem, afhankelijk is van de dosis; dit geldt in het bijzonder voor sommige bijwerkingen van het centraal zenuwstelsel.

De volgende frequentiegegevens vormen de basis voor de evaluatie van bijwerkingen:

Zeer vaak	( $\geq 1/10$ )
Vaak	( $\geq 1/100$ à $< 1/10$ )
Soms	( $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$ )
Zelden	( $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$ )
Zeer zelden	( $< 1/10\ 000$ )
Niet bekend	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Er zijn aanwijzingen dat er een verband is tussen de dosis en het optreden van bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van zolpidemtartraat, met name voor bepaalde bijwerkingen met betrekking tot het CZS en het maag-darmstelsel.

Deze bijwerkingen treden het meest op bij oudere patiënten.

Deze effecten lijken samen te hangen met individuele gevoeligheid en komen vaker voor binnen het uur volgend op de inname van het geneesmiddel als de patiënt niet naar bed gaat of niet meteen slaapt (zie rubriek 4.2).

#### Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: bovenste luchtweginfectie, onderste luchtweginfectie.

#### Immuunsysteemaandoeningen

*Niet bekend:* angioneurotisch oedeem.

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

*Soms:* eetluststoornis.

#### Psychische stoornissen

*Vaak:* hallucinaties<sup>3</sup>, agitatie<sup>3</sup>, nachtmerries<sup>3</sup>, depressie<sup>2</sup> (zie rubriek 4.4).

*Soms:* staat van verwardheid, prikkelbaarheid, rusteloosheid, agressie, somnambulisme (zie rubriek 4.4), euforische stemming, parasomnia (zie rubriek 4.4).

*Zelden:* veranderingen in libido.

*Zeer zelden:* wanen, afhankelijkheid<sup>4</sup>.

*Niet bekend:* misbruik<sup>4</sup>, paradoxale geneesmiddelreacties<sup>3</sup>, abnormaal gedrag<sup>3</sup>, psychose<sup>3</sup>, delirium (zie rubriek 4.4).

#### Zenuwstelselaandoeningen

*Vaak:* slaperigheid, sufheid gedurende de volgende dag, afvlakking van emoties, verminderde waakzaamheid, hoofdpijn, duizeligheid, ataxie, verergerde slapeloosheid, cognitieve aandoeningen<sup>1</sup>, geheugenverlies<sup>1</sup>.

*Soms:* paresthesie, tremor, aandachtsstoornissen, spraakstoornissen.

*Niet bekend:* verminderd niveau van bewustzijn.

#### Oogaandoeningen

*Soms:* dubbelzien, wazig zien.

*Zeer zelden:* visuele beperking.

#### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

*Vaak:* vertigo.

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

*Zeer zelden:* onderdrukte ademhaling (zie rubriek 4.4).

#### Maagdarmstelselaandoeningen

*Vaak:* diarree, misselijkheid, braken, abdominale pijn.

#### Lever- en galaandoeningen

*Soms:* verhoogde leverenzymen.

*Zelden:* hepatocellulaire, cholestatische of gemengde vormen van leverbeschadiging (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.5).

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

*Soms:* huiduitslag, pruritus, hyperhidrose.

*Zelden:* urticaria.

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

*Vaak:* rugpijn.

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

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

*Vaak*: moeheid.

*Zelden*: stoornis bij het lopen.

*Niet bekend*: geneesmiddeltolerantie, valincidenten (voornamelijk bij oudere patiënten en wanneer zolpidemtartraat niet is ingenomen zoals aanbevolen).

#### <sup>1</sup> *Amnesie*

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

#### <sup>2</sup> *Depressie*

Pre-existente depressie kan manifest worden gedurende het gebruik van benzodiazepines of benzodiazepine-achtige stoffen (zie rubriek 4.4).

#### <sup>3</sup> *Psychiatrische en 'paradoxe' reacties*

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

#### <sup>4</sup> *Afhankelijkheid*

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou - Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

## **4.9 Overdosering**

#### Symptomen

In geval van overdosering met enkel zolpidem of met andere CZS-depressieve middelen (inclusief alcohol), zijn een vermindering van het bewustzijn variërend van slaperigheid tot coma, maar ook ernstigere symptomen, waaronder met een fatale afloop, zijn gemeld.

Individuele personen zijn volledig hersteld na overdoseringen tot 400 mg zolpidem, wat overeenstemt met 40 maal de aanbevolen dosering.

#### Behandeling

Algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen dienen genomen te worden. In voorkomende gevallen dient maagspoeling te worden toegepast. Intraveneuze vloeistoffen kunnen zo nodig worden toegediend. Indien het ledigen van de maag geen voordeel biedt, kan geactiveerde kool worden gegeven om de absorptie te verminderen. Toezicht op respiratoire en cardiovasculaire functies dient overwogen te worden. Sederende middelen dienen nagelaten te worden, zelfs indien zich opwinding voordoet.

Het gebruik van flumazenil kan overwogen worden indien ernstige verschijnselen worden waargenomen.

Toediening van flumazenil kan bijdragen tot het tot uiting komen van neurologische symptomen (convulsies). Bij de behandeling van overdosering met een geneesmiddel, dient men er algemeen op bedacht te zijn dat verscheidene middelen kunnen zijn ingenomen.

Ten gevolge van het hoge verdelingsvolume en de hoge eiwitbinding van zolpidem, zijn hemodialyse en gedwongen diurese geen doeltreffende maatregelen. Hemodialysestudies bij patiënten met nierfalen die therapeutische doses ontvingen, hebben aangetoond dat zolpidem niet dialyseerbaar is.

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypnotica en Sedativa, Benzodiazepine verwante geneesmiddelen.

ATC-code: NO5C FO2

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

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 niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 18 jaar. Een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie bij 201 kinderen van 6 tot 17 jaar

met slapeloosheid geassocieerd met Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) kon niet aantonen dat zolpidem werkzaam is bij 0,25 mg/kg/dag (met een maximum van 10 mg/dag) vergeleken met een placebo. Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen bestonden uit de meest frequente behandelingen die ontstonden uit bijwerkingen geobserveerd met zolpidem versus placebo en omvatten 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, terwijl de hypnotische werking eveneens snel intreedt. Na orale toediening bedraagt de biologische beschikbaarheid van zolpidem ongeveer 70%. Bij therapeutische doseringen is de kinetiek lineair. De therapeutische plasmaspiegel ligt tussen 80 en 200 ng/ml. De piekplasmaconcentratie wordt bereikt binnen 0,5 tot 3 uur na toediening. De interindividuele variabiliteit is hoog (CV% van AUC is 60-70% en voor C<sub>max</sub> 40-50%).

### Distributie

Het verdelingsvolume bij volwassenen bedraagt 0,54 l/kg en neemt af tot 0,34 l/kg bij ouderen. De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 92%. Het 'first-pass'-metabolisme ter hoogte van de lever bedraagt ongeveer 35%. Herhaalde toediening heeft uitgewezen dat de eiwitbinding niet gewijzigd wordt; wat duidt op het ontbreken van een competitief effect tussen zolpidem en zijn metabolieten voor de bindingsplaatsen.

### Eliminatie

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

De klaring bedraagt ongeveer 300 ml/min.

### Speciale patiëntengroepen

Bij patiënten met nierinsufficiëntie wordt een matige vermindering van de klaring waargenomen (onafhankelijk van een eventuele dialyse). De andere farmacokinetische parameters blijven onveranderd.

Bij oudere patiënten is de biologische beschikbaarheid van zolpidem verhoogd.

Bij oudere patiënten is een verminderde klaring waargenomen van ongeveer 100 ml/min. In een patiëntengroep van ongeveer 81-95 jaar oud is de maximale plasmaconcentratie toegenomen met ongeveer 80% zonder een significante verhoging van de halfwaardetijd (ongeveer 3 uur).

Bij patiënten met verminderde leverfunctie was de biologische beschikbaarheid van zolpidem gestegen met 80% en de halfwaardetijd gestegen van 2,4 uur in gezonde individuen tot 9,9 uur in patiënten met een verminderde leverfunctie.

Bij patiënten met levercirrose werd een vijfvoudige toename in 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 blootstellingswaardes lagen en hebben derhalve weinig betekenis voor het klinisch gebruik.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Kern:  
Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose  
type A natriumzetmeelglycolaat  
Magnesiumstearaat  
Hypromellose.  
Omhulling:  
Hypromellose  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 400.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Kartonnen doosjes met PVC/PE/PVDC/Al of PVC/PVDC-Al-blisterverpakkingen met 4, 5, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50 en 100 tabletten en eenheidsverpakkingen (PVC/PE/PVDC/Al of PVC/PVDC-Al) met 50 tabletten.

HDPE-tablettencontainers met 30, 100 of 500 tabletten, afgesloten met een kindveilige PP-sluiting.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgroottes in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

**7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva Pharma Belgium N.V.  
Laarstraat 16  
B- 2610 Wilrijk

**8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Blisterverpakking: BE233843  
Tablettencontainer: BE233852

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21/03/2002  
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 27/10/2006

**10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

11/2023