

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolpidem EG 10 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg zolpidem hemitartraat.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 85,88 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

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

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Zolpidem is geïndiceerd voor kortetermijnbehandeling van slapeloosheid bij volwassenen in situaties waarin de slapeloosheid de patiënt erg verzwakt of veel leed bezorgt.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandelingsduur moet zo kort mogelijk zijn. Ze mag niet langer duren dan vier weken, inclusief de afbouwperiode.

In sommige gevallen kan het noodzakelijk zijn de behandeling langer voort te zetten dan de maximale behandelingsperiode; in dat geval mag de verlenging na de maximale behandelingsperiode niet plaatsvinden zonder een her-evaluatie van de toestand van de patiënt, aangezien het risico op misbruik en afhankelijkheid toeneemt met de duur van de behandeling (zie rubriek 4.4).

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.

#### **Bijzondere populaties**

Ouderen

Een dosering van 5 mg wordt aanbevolen voor oudere of verzwakte patiënten, die gevoelig kunnen zijn voor de werking van zolpidem. Deze dosis mag enkel verhoogd worden tot 10 mg wanneer de klinische reactie onvoldoende is en het geneesmiddel goed wordt verdragen.

*Milde tot matige leverfunctiestoornis*

Aangezien de klaring en het metabolisme van zolpidem hemitartraat verminderd zijn bij leverinsufficiëntie, dient de dosering bij deze patiënten te beginnen met 5 mg. Deze dosering mag alleen verhoogd worden tot 10 mg indien de klinische respons onvoldoende is en het geneesmiddel goed verdragen wordt.

Gebruik bij ernstige leverinsufficiëntie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Maximale dosis

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

Pediatrische patiënten

Zolpidem is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 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

Oraal gebruik.

Zolpidem EG dient met vloeistof onmiddellijk voor het naar bed gaan ingenomen te worden.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Zolpidem hemitartraat is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- met een overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- met ernstige leverinsufficiëntie
- met acute en/of ernstige ademhalingsinsufficiëntie
- die eerder complexe slaapedragingen hebben ervaren na het innemen van zolpidem, zie rubriek 4.4
- met slaap-apnoesyndroom
- met myasthenia gravis

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

##### **Waarschuwingen**

De algemene informatie die betrekking heeft op effecten die waargenomen zijn na toediening van benzodiazepines of andere slaapmiddelen en waarmee de arts rekening dient te houden, wordt hierna beschreven.

Ademhalingsinsufficiëntie

Aangezien hypnotica de ademhalingsaandrijving kunnen onderdrukken, moeten voorzorgsmaatregelen in acht worden genomen als zolpidem wordt voorgeschreven aan patiënten met een verminderde ademhalingsfunctie.

Behandelingsduur

De behandelingsduur dient zo kort mogelijk te zijn (zie rubriek 4.2), maar mag niet langer dan 4 weken duren met inbegrip van de afbouwperiode. 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.

### Risico van gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van Zolpidem EG en opioïden kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het gelijktijdig voorschrijven van sedativa zoals benzodiazepines of daaraan verwante geneesmiddelen zoals Zolpidem EG met opioïden te worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als beslist wordt Zolpidem EG gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn (zie ook de algemene dosisaanbeveling in rubriek 4.2).

De patiënten dienen van nabij te worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt sterk aanbevolen de patiënten en hun omgeving te informeren dat zij zich van deze symptomen bewust moeten zijn (zie rubriek 4.5).

### Leverinsufficiëntie

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

### Afhankelijkheid

Het gebruik van zolpidem kan leiden tot de ontwikkeling van misbruik en/of een fysieke en psychische afhankelijkheid van deze geneesmiddelen. Het risico van afhankelijkheid stijgt met de dosis en de behandelingsduur. Het risico is ook groter bij patiënten met antecedenten van psychiatrische aandoeningen en/of alcohol-, verboden middelen- of geneesmiddelenmisbruik. Zolpidem moet met extreme voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met huidig of historisch alcohol-, verboden middelen- of geneesmiddelenmisbruik of -afhankelijkheid. Eens er zich een fysieke afhankelijkheid heeft ontwikkeld, zal de plotse stopzetting van de behandeling gepaard gaan met ontwenningssymptomen. Deze kunnen zijn: hoofdpijn of spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid en prikkelbaarheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: gebrek aan realisme, depersonalisatie, hyperacusis, verdoving of tinteling van de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, lawaai en fysiek contact, hallucinaties en epileptische aanvallen.

### Voorzorgen

De oorzaak van de insomnia moet in de mate van het mogelijke geïdentificeerd worden en de onderliggende factoren moeten behandeld worden vooraleer men een hypnoticum voorschrijft. Als men er niet in slaagt om de insomnia te doen verdwijnen na 7 à 14 dagen behandeling, kan dit wijzen op het bestaan van een primaire psychiatrische of fysieke aandoening en de patiënt moet regelmatig opnieuw geëvalueerd worden.

## **Specifieke patiëntengroepen**

### Oudere of verzwakte patiënten:

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

Omwille van het spierrelaxerend effect, bestaat er een risico op vallen en derhalve op verwondingen, vooral bij oudere patiënten wanneer ze 's nachts opstaan.

### Psychotische ziekten

Hypnotica zoals zolpidem zijn niet aanbevolen als eerstelijnsbehandeling van psychosen.

### Gebruik bij patiënten met een voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik

Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan patiënten met een voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik. Deze patiënten dienen nauwlettend te worden opgevolgd tijdens behandeling met zolpidem hemitartraat of elk ander hypnoticum omdat ze risico lopen op gewenning en psychologische afhankelijkheid.

### Verslechtering van de psychomotoriek de volgende dag

Net als andere sedativa/hypnotica heeft zolpidem een onderdrukkend effect op het centraal zenuwstelsel. 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

De sedativa/hypnotica zoals zolpidem kunnen anterograde amnesie veroorzaken. Deze toestand treedt meestal meerdere uren na de inname van het product. Om het risico te verminderen, moeten de patiënten ervoor zorgen dat ze 8 uur ononderbroken kunnen slapen (zie rubriek 4.8).

#### Depressie en suïcidaliteit

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

Hoewel er geen relevante klinische, farmacokinetische en farmacodynamische interacties met SSRI werden aangetoond (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie), zoals bij andere sedativa/hypnotica, dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij het toedienen van zolpidem hemitartraat aan patiënten die symptomen van depressie vertonen.

Suïcidale neigingen kunnen zich voordoen. Om de mogelijkheid van intentionele overdosering door de patiënt te vermijden, 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.

Benzodiazepines 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).

### **Algemene informatie**

#### Tolerantie

Er kan een zeker verlies van efficiëntie van het hypnotisch effect van de hypnotica/sedativa ontstaan na het herhaaldelijk gebruik gedurende enkele weken.

#### Rebound slapeloosheid

Een voorbijgaand syndroom waarbij de symptomen die hebben geleid tot de behandeling met sedativa/hypnotica 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. Aangezien de kans op onttrekkingssymptomen/reboundverschijnselen hoger is na een plotse beëindiging van de behandeling, is het raadzaam om de dosis geleidelijk af te bouwen waar klinisch aangewezen. 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. Bij sedativa/hypnotica met een korte werkingsduur kunnen binnen het doseringsinterval ontweningsverschijnselen optreden, vooral als de dosering hoog is.

#### Ernstige letsels

Gezien zijn farmacologische eigenschappen kan zolpidem sufheid en een verminderd bewustzijn veroorzaken, wat tot vallen en dientengevolge tot ernstig letsel kan leiden, zie ook rubriek 4.8.

#### Patiënten met lange-QT-syndroom

In een in vitro elektrofysiologisch hartonderzoek is aangetoond dat zolpidem, onder experimentele omstandigheden met pluripotente stamcellen en met een zeer hoge concentratie, een remmende werking heeft op hERG-kaliumkanalen. Het mogelijke gevolg voor patiënten met een aangeboren lange-QT-syndroom is niet bekend. Uit voorzorg moet er goed worden gekeken naar de baten-risicoverhouding van een behandeling met zolpidem bij patiënten met het lange-QT-syndroom.

#### Andere psychiatrische en ‘paradoxale’ reacties

Bij gebruik van sedativa/hypnotica zoals zolpidem kunnen andere psychiatrische en ‘paradoxale’ reacties zoals rusteloosheid, verergering van de slapeloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, waanvoorstellingen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, abnormaal gedrag en andere ongewenste 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.

#### Somnambulisme en geassocieerde gedragingen

Complex slaapgedrag inclusief slaapwandelen en andere geassocieerde gedragingen zoals het rijden met een voertuig tijdens de slaap, het bereiden en eten van voedsel, telefoneren, of seks hebben, zonder zich deze handelingen te herinneren, werden gerapporteerd bij patiënten die zolpidem innamen en niet volledig wakker waren. Deze gedragingen kunnen zich voordoen na het eerste of enig daaropvolgend gebruik van zolpidem. Stop onmiddellijk met zolpidem als een patiënt complex slaapgedrag ervaart, dit omwille van het gevaar voor de patiënt en anderen (zie rubriek 4.3). Het gebruik van alcohol of andere stoffen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken in combinatie met zolpidem, lijkt het risico op dergelijke gedragingen te verhogen, alsook het gebruik van zolpidem in dosissen die de aanbevolen maximale dosis overschrijden.

*Patiënten met verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2):*

Alhoewel een dosisaanpassing niet noodzakelijk is, is voorzichtigheid geboden.

#### Hulpstoffen

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

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

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

### Alcohol

Gelijktijdige inname met alcohol is 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.

### Combinatie met middelen die het CZS onderdrukken

Voorzichtigheid is geboden wanneer Zolpidem EG wordt gebruikt in combinatie met andere middelen die het CZS onderdrukken (zie rubriek 4.4).

Het onderdrukkend effect op het CZS kan versterkt worden in geval van gelijktijdig gebruik met antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, narcotische

analgetica, anti-epileptica, anesthetica en sedatieve antihistaminica. Daarom kan het gelijktijdig gebruik van zolpidem met deze geneesmiddelen slaperigheid en verslechtering van de psychomotoriek de volgende dag versterken, met inbegrip van verminderde rijvaardigheid (zie rubriek 4.4 en 4.7). Er werden ook geïsoleerde gevallen van visuele hallucinaties gemeld bij patiënten die zolpidem met antidepressiva, waaronder bupropion, desipramine, fluoxetine, sertraline en venlafaxine, innamen.

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.

#### Opioïden

Het gelijktijdige gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of daaraan verwante geneesmiddelen zoals zolpidem met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden ten gevolge van het additieve kalmerende effect op het centrale zenuwstelsel. De dosering en duur van het gelijktijdige gebruik dient te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

#### CYP450-remmers en -inductoren

Middelen die bepaalde leverenzymen inhiberen (vooral cytochroom P450) kunnen de werking van sommige hypnotica zoals zolpidem verhogen.

Zolpidem wordt gemetaboliseerd door verschillende hepatische cytochroom P450-enzymen. Het belangrijkste enzym is CYP3A4, met de bijdrage van CYP1A2. Het farmacodynamische effect van zolpidem wordt verminderd wanneer het wordt toegediend met een CYP3A4-inductor zoals rifampicine en sint-janskruid. Gelijktijdige toediening van sint-janskruid kan de bloedspiegels van zolpidem verlagen, gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.

Wanneer zolpidem echter werd toegediend met itraconazole (een CYP3A4-inhibitor), veranderden de farmacokinetiek en de farmacodynamiek niet significant. De klinische relevantie van deze 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

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

## **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. Toediening van zolpidem in de late fase van de zwangerschap of tijdens de bevalling is in verband gebracht met effecten op de pasgeborene, zoals hypothermie, hypotonie, voedingsmoeilijkheden ('slappezuigelingsyndroom') en verminderde ademhaling, vanwege de farmacologische werking van het geneesmiddel. Er zijn gevallen gemeld van ernstige neonatale verminderde ademhaling.

Bovendien kunnen kinderen van moeders die in de latere fase van de zwangerschap chronisch gebruik hebben gemaakt van sedativa/hypnotica fysieke afhankelijkheid ontwikkelen en risico lopen op het ontwikkelen van ontwenningsverschijnselen in de postnatale periode. Gepaste controle van de pasgeborene wordt in de postnatale periode aanbevolen.

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

#### Borstvoeding

Een kleine hoeveelheid zolpidem wordt in moedermelk uitgescheiden. Het gebruik van zolpidem bij moeders die borstvoeding geven wordt daarom niet aanbevolen. Het effect van zolpidem op pasgeborenen/zuigelingen is niet bekend.

### **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**

In deze rubriek worden de frequenties van de bijwerkingen als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  en  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  en  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  en  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); onbekend (kan niet geëvalueerd worden op basis van de beschikbare data).

Er zijn aanwijzingen voor een dosisverband voor bijwerkingen geassocieerd met gebruik van zolpidem, vooral bepaalde reacties van het CZS. Zoals aanbevolen in rubriek 4.2 zouden ze theoretisch minder sterk moeten zijn als zolpidem onmiddellijk vóór het slapengaan of in bed wordt ingenomen. Ze treden het vaakst op bij bejaarde patiënten.

Infecties en parasitaire aandoeningen

*Vaak:* infecties van de bovenste luchtwegen, infecties van de onderste luchtwegen

Immuunsysteemaandoeningen

*Niet bekend:* angioneurotisch oedeem

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

*Soms:* eetluststoornis

Psychische stoornissen

*Vaak:* hallucinatie, agitatie, nachtmerries, depressie (zie rubriek 4.4)

*Soms:* verwardheidstoestand, prikkelbaarheid, rusteloosheid, agressie, somnambulisme (zie rubriek 4.4), euforische stemming, complex slaapgedrag (zie rubriek 4.4)

*Zelden:* libidostoornissen

*Zeer zelden:* delusie, afhankelijkheid, ontwenningssymptomen, of reboundeffecten kunnen optreden na stopzetting van de behandeling

*Niet bekend:* woede, afwijkend gedrag

De meeste van deze psychiatrische bijwerkingen zijn paradoxale reacties (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen

*Vaak:* slaperigheid (ook gedurende de volgende dag), verminderde alertheid, hoofdpijn, duizeligheid, toegenomen slapeloosheid, cognitieve stoornissen zoals geheugenstoornissen (geheugenverlies, amnesie, anterograde amnesie), ataxie

*Soms:* paresthesie, tremor, aandachtsstoornissen, spraakstoornis

*Zelden:* vermindering van het bewustzijnsniveau

Oogaandoeningen

*Vaak:* dubbel zicht, wazig zicht

*Zelden:* visusstoornis

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

*Vaak:* vertigo

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

*Zeer zelden:* ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.4)

Maagdarmstelselaandoeningen

*Vaak:* diarree, nausea, braken, buikpijn

Lever- en galaandoeningen

*Soms:* verhoogde leverenzymen.

*Zelden:* hepatocellulaire, cholestatische of gemengde vormen van leverbeschadiging (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4)

Huid- en onderhuidaandoeningen

*Soms:* Huiduitslag, pruritus, hyperhydrosis

*Zelden:* Urticaria

Skeletspierstelsel-, bot- en bindweefselaandoeningen

*Vaak:* rugpijn

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



### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

*Vaak*: vermoeidheid

*Zelden*: gangstoornissen, vallen (overwegend bij ouderen en als zolpidem niet wordt ingenomen volgens de voorschrijfrichtlijnen (zie rubriek 4.4))

*Niet bekend*: geneesmiddeltolerantie

### 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 (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be).

#### **Luxemburg:**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex  
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
E-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

of

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des Médicaments  
20, rue de Bitbourg  
L-1273 Luxembourg-Hamm  
Tel.: (+352) 2478 5592  
E-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)  
Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

## **4.9 Overdosering**

### Tekenen en symptomen

In gevallen van overdosering met zolpidem alleen of in combinatie met andere CZS-dempende middelen (waaronder alcohol), is er melding gemaakt van een verlaagd bewustzijn tot coma en ernstigere symptomen, waaronder gevallen van overlijden.

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

### Behandeling

Algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen dienen genomen te worden. Een onmiddellijke maagspoeling dient toegepast te worden indien noodzakelijk. Intraveneuze vloeistoffen kunnen zo nodig worden toegediend. Indien het ledigen van de maag geen voordeel biedt, moet geactiveerde kool worden gegeven om de absorptie te verminderen. Controle van de ademhaling en cardiovasculaire functies dient overwogen te worden. Sederende middelen dienen nagelaten te worden, zelfs indien opwinding zich voordoet.

Het gebruik van flumazenil kan overwogen worden indien ernstige verschijnselen worden waargenomen. Toediening van flumazenil kan echter bijdragen tot het optreden van neurologische symptomen (stuipaanvallen).

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

Hemodialyse en geforceerde diurese zijn geen effectieve maatregelen omwille van het hoge distributievolume en de hoge proteïnenbinding van zolpidem. Hemodialysestudies bij patiënten met nierfalen die therapeutische dosissen kregen, hebben aangetoond dat zolpidem niet dialyseerbaar is.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: hypnotica en sedativa, benzodiazepine-verbante geneesmiddelen.  
ATC-code: N05C F02

Zolpidem hemitartraat is een imidazopyridine dat selectief bindt aan het omega-1-receptorsubtype (ook bekend als het benzodiazepine-1-subtype), de alfa-eenheid van het GABA-A-receptorcomplex. Terwijl benzodiazepinen niet-selectief binden aan alle drie de omega-receptorsubtypen, bindt zolpidem hemitartraat bij voorkeur aan het omega-1-subtype. De klinische relevantie is niet bekend. De modulatie van het chloride-anionkanaal via deze receptor leidt tot de specifieke sedatieve effecten die worden aangetoond door zolpidemtartraat. Deze effecten worden ongedaan gemaakt door de benzodiazepine-antagonist flumazenil.

Bij dieren: De selectieve binding van zolpidem aan omega-1-receptoren kan de vrijwel afwezigheid bij hypnotische doses van spierverslappende en anticonvulsieve effecten bij dieren verklaren, die normaal worden vertoond door benzodiazepinen die niet selectief zijn voor omega-1-plaatsen.

Bij mensen: Het behoud van diepe slaap (stadia 3 en 4 - langzame slaap) kan worden verklaard door de selectieve omega-1-binding door zolpidem hemitartraat. Alle geïdentificeerde effecten van zolpidem hemitartraat worden ongedaan gemaakt door de benzodiazepine-antagonist flumazenil.

Voorlopige onderzoeken met enkelvoudige doses lieten geen ademhalingsdepressieve effecten zien bij normale proefpersonen of bij lichte of matige COPD.

Zolpidemtartraat werkt snel en moet daarom vlak voor het slapengaan of in bed worden ingenomen.

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).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Zolpidem hemitartraat wordt snel geabsorbeerd, terwijl het hypnotische effect eveneens snel intreedt. Na orale toediening bedraagt de biologische beschikbaarheid van zolpidem 70%. Bij therapeutische doseringen is de kinetiek lineair. De plasmapijkconcentratie wordt bereikt binnen 30 minuten tot drie uur.

### Distributie

Het distributievolume bij volwassenen bedraagt 0,54 l/kg  $\pm$  0.02 l/kg en neemt af tot 0,34 l/kg  $\pm$  0.05 l/kg bij zeer oudere patiënten.

De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 92,5%  $\pm$  0.1%. Het "first-pass" metabolisme door de lever bedraagt ongeveer 35%. Herhaalde toediening heeft uitgewezen dat de eiwitbinding niet gewijzigd wordt. Dit duidt op het ontbreken van een competitief effect tussen zolpidem en zijn metabolieten voor de bindingsplaatsen.

### Eliminatie

De eliminatie-halfwaardetijd is kort, met een gemiddelde van 2,4 uur (0.7-3.5) en een werkingsduur tot 6 uur.

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

Uit klinisch onderzoek is gebleken dat zolpidem niet dialyseerbaar is.

### Speciale patiëntengroepen

Bij ouderen en bij patiënten met leverinsufficiëntie, neemt de plasmaconcentratie toe. Bij patiënten met nierinsufficiëntie, al dan niet gedialyseerd, is er een matige vermindering van de klaring. De andere farmacokinetische parameters zijn onveranderd.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens met therapeutische relevantie.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Tabletkern:

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose  
Natriumzetmeelglycolaat type A  
Magnesiumstearaat  
Hypromellose

#### Filmomhulling:

Hypromellose  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 400

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

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

De filmomhulde tabletten worden verpakt in:

- PVC/PE/PVDC/Al blisterverpakkingen in een kartonnen doosje
- HDPE-tablettencontainer die wordt afgesloten met een kindveilige PP-sluiting

Zolpidem EG filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in

- doosjes met 4, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 25, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150 of 500 tabletten in een blisterverpakking
- tablettencontainers met 30, 100 of 500 filmomhulde tabletten, afgesloten met een kindveilige sluiting.

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**

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Blisterverpakking: BE233177  
Tablettencontainer: BE233195

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

Datum van eerste vergunning: 14/03/2002  
Datum van hernieuwing van de vergunning: 13/10/2006

## **10. DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2022  
Datum van herziening van de tekst: 07/2022