

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolpidem Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg zolpidemtartraat.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 54 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, glanzende filmomhulde tabletten, langwerpig, biconvex, (10,2 mm x 2,8 mm), met een breukstreep aan één kant.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Zolpidem is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de kortdurende behandeling van slapeloosheid. De behandeling is alleen geïndiceerd als de aandoening ernstig of invaliderend is of de patiënt er ernstig onder lijdt.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. Deze mag 4 weken niet overschrijden, inclusief de geleidelijke afbouwperiode.

In bepaalde gevallen kan een langere behandeling nodig zijn. In dat geval dient een herbeoordeling van de toestand van de patiënt te gebeuren, omdat het risico op misbruik en afhankelijkheid toeneemt met de duur van de behandeling (zie rubriek 4.4).

#### Dosering

##### *Volwassenen*

De behandeling dient in één keer te worden ingenomen en mag tijdens dezelfde nacht niet nog eens worden ingenomen.

De aanbevolen dagelijkse dosis voor volwassenen is 10 mg en moet vlak voor het naar bed gaan worden ingenomen. De laagst werkzame dagelijkse dosis zolpidem dient te worden gebruikt en die dient niet hoger te zijn dan 10 mg.

##### *Ouderen en verzwakte patiënten*

Bij oudere of verzwakte patiënten, die bijzonder gevoelig kunnen zijn voor de effecten van zolpidem, wordt een dagelijkse dosering van 5 mg aanbevolen (½ tablet).

Die dosering mag alleen tot 10 mg per dag worden verhoogd wanneer de klinische respons onvoldoende is en het geneesmiddel goed wordt verdragen.

#### *Leverfunctiestoornis*

Als gevolg van verminderde klaring en vertraagd metabolisme dient de dosis bij patiënten met een verminderde leverfunctie 5 mg zolpidemtartraat te zijn (zie rubriek 4.3). Bij oudere patiënten is voorzichtigheid geboden.

Ernstige leverfunctiestoornis is een contra-indicatie (zie rubriek 4.3).

#### *Chronische ademhalingsstoornissen*

Een lagere dosis wordt aanbevolen voor patiënten met chronische ademhalingsstoornissen vanwege het risico op ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.4).

#### *Pediatrische patiënten*

Zolpidem wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder 18 jaar, omdat er onvoldoende gegevens zijn die het gebruik bij deze leeftijdsgroep ondersteunen. De beschikbare gegevens uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken worden beschreven in rubriek 5.1.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De filmomhulde tablet moet vlak voor het naar bed gaan of in bed met wat vloeistof (water) worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Ernstige leverstoornis
- Slaapapneusyndroom
- Myasthenia gravis
- Acute en/of ernstige ademhalingsstoornis
- Eerder gekend ongewoon slaapgedrag na gebruik van zolpidem, zie rubriek 4.4

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

#### **Waarschuwingen**

##### *Ademhalingsstoornissen*

Aangezien hypnotica het vermogen hebben de ademhalingsfunctie te onderdrukken, dient men voorzorgen in acht te nemen wanneer zolpidem wordt voorgeschreven aan patiënten met een aangetaste ademhalingsfunctie (zie rubriek 4.2).

##### *Leverfunctiestoornis*

Voor patiënten met een leverfunctiestoornis dienen de doseringsaanbevelingen in rubriek 4.2 te worden opgevolgd. Zolpidem is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis vanwege het risico op encefalopathie (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.8).

#### **Voorzorgen**

##### *Algemeen*

Voorafgaand aan de start van een behandeling met zolpidem dienen specifiek behandelbare oorzaken van slapeloosheid te worden verduidelijkt en behandeld. Is er geen verbetering in slapeloosheid na 7-14 dagen behandeling met zolpidem, dan dient de patiënt opnieuw beoordeeld (herhaaldelijk, indien nodig) te worden op mogelijke primaire psychische of lichamelijke aandoeningen.

### *Ouderen en verzwakte patiënten*

Voor oudere en verzwakte patiënten dienen de doseringsaanbevelingen in rubriek 4.2 te worden opgevolgd. Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten vanwege een risico op vallen, met name in verband met opstaan tijdens de nacht.

### *Ernstig letsel*

Het gebruik van zolpidem kan leiden tot vallen, wat ernstige letsels tot gevolg kan hebben. Mogelijk wordt de val veroorzaakt door bijwerkingen van zolpidem, zoals ataxie, spierzwakte, duizeligheid, slaperigheid en vermoeidheid. Het risico om te vallen is groter bij oudere patiënten en als een hogere dosis dan de aanbevolen dosis wordt gebruikt.

### *Psychische aandoeningen*

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

### *Risico's van gebruik in combinatie met opioïden*

Gebruik van zolpidem in combinatie met opioïden kan sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden tot gevolg hebben. Omwille van deze risico's dient het voorschrijven van sedativa zoals benzodiazepinen, of verwante geneesmiddelen zoals zolpidem in combinatie met opioïden te worden gereserveerd voor patiënten bij wie er geen andere behandelingsopties beschikbaar zijn.

Als er wordt besloten om zolpidem in combinatie met opioïden voor te schrijven, dient de laagst werkzame dosering te worden gebruikt en dient de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn (zie ook rubriek 4.2).

De patiënten moeten nauwgezet worden gecontroleerd op klachten en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het wordt daarom ook sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers (indien van toepassing) over deze symptomen te informeren (zie rubriek 4.5).

### *Gedachten aan zelfdoding/pogingen tot zelfdoding/zelfdoding en depressie*

Bepaalde epidemiologische studies wijzen op een toename van suïcide-ideatie, suïcidepogingen en zelfmoord bij patiënten met of zonder depressie die met benzodiazepinen en andere hypnotica, waaronder zolpidem, worden behandeld. Er is echter geen causaal verband vastgesteld.

Gelijktijdig gebruik van SSRI's heeft geen klinisch relevante farmacokinetische of farmacodynamische interacties aangetoond (zie rubriek 4.5). Bij behandeling met zolpidem is, net als bij andere hypnotica/sedativa, voorzichtigheid geboden bij patiënten die symptomen van depressie vertonen. Er kan sprake zijn van suïcidaliteit. De laagst mogelijke werkzame dosis zolpidem moet bij deze patiënten worden gebruikt, gezien de mogelijkheid van een intentionele overdosering bij deze patiënten.

Een latente depressie kan bij het gebruik van hypnotica/sedativa zoals zolpidem manifest worden. Omdat slapeloosheid een symptoom van depressie kan zijn, moet de patiënt worden herbeoordeeld als de slapeloosheid aanwezig blijft.

Evenals andere hypnotica/sedativa, dient zolpidem niet te worden gebruikt zonder een geschikte behandeling voor bestaande depressie of angst met depressie (bij deze patiënten kan daarmee het risico tot zelfdoding toenemen).

### *Verminderde psychomotorische vaardigheden de volgende dag*

Net als andere hypnotica/sedativa heeft zolpidem een centraal onderdrukkend effect. Er is een grotere kans op verminderde psychomotorische vaardigheden de volgende dag, inclusief verminderde rijvaardigheid, als:

- zolpidem minder dan 8 uur voorafgaand aan het uitvoeren van activiteiten die mentale alertheid vergen, is ingenomen (zie rubriek 4.7);
- een hogere dosis dan de aanbevolen dosis is ingenomen;
- zolpidem is toegediend in combinatie met andere CZS-onderdrukkende middelen of met

geneesmiddelen die de concentratie van zolpidem in het bloed verhogen of bij gelijktijdig gebruik van alcohol of illegale drugs (zie rubriek 4.5).

Zolpidem dient in één keer vlak voor het naar bed gaan te worden ingenomen en mag niet tijdens dezelfde nacht opnieuw worden toegediend.

#### *Geheugenverlies*

Hypnotica/sedativa zoals zolpidem kunnen anterograde amnesie veroorzaken (geheugenverlies gedurende een bepaalde periode), met name tijdens de eerste uren na inname. Om dit risico te verkleinen, moeten de patiënten ervoor zorgen dat ze 8 uur achtereen kunnen slapen (zie rubriek 4.8).

#### *Slaapwandelen en daaraan gerelateerde gedragingen*

Bij patiënten die zolpidem hadden ingenomen en niet volledig wakker waren, is melding gemaakt van complex slaapgedrag, waaronder slaapwandelen en daaraan gerelateerde gedragingen, zoals autorijden tijdens de slaap, klaarmaken en opeten van voedsel, telefoneren of geslachtsgemeenschap hebben, waarbij ze zich deze handelingen achteraf niet konden herinneren. Deze voorvallen kunnen optreden na het eerste gebruik of elk daaropvolgend gebruik van zolpidem. Gebruik van alcohol of andere CZS-onderdrukkende middelen in combinatie met zolpidem, lijkt het risico op deze gedragingen te verhogen, evenals het gebruik van zolpidem in een dosering die hoger is dan de aanbevolen maximale dosering. Behandeling dient onmiddellijk te worden beëindigd als de patiënt ongewoon slaapgedrag ontwikkelt, omdat ze een risico vormen voor zichzelf en anderen (zie rubriek 4.3).

#### *Andere psychische en “paradoxe” reacties*

Het gebruik van hypnotica/sedativa zoals zolpidem kan, met name bij oudere patiënten, leiden tot andere psychische en zogenaamde “paradoxe reacties”, zoals innerlijke rusteloosheid, verergering van de slapeloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, wanen, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, afwijkend gedrag en andere negatieve effecten op het gedrag. Als dat het geval is, moet het gebruik van zolpidem worden stopgezet (zie rubriek 4.8).

#### *Ontwikkeling van tolerantie*

Na herhaald gebruik van hypnotica/sedativa gedurende enkele weken kan verlies van werkzaamheid (tolerantie) optreden.

#### *Afhankelijkheid*

Het gebruik van zolpidem kan leiden tot de ontwikkeling van misbruik en/of lichamelijke en psychische afhankelijkheid. Het risico op afhankelijkheid stijgt met de dosering en de duur van de behandeling. Het risico op misbruik en afhankelijkheid is ook groter bij patiënten die eerder te maken hebben gehad met een psychische aandoening en/of misbruik van of verslaving aan alcohol, geneesmiddelen of drugs. Zolpidem dient met extreme voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die alcohol, geneesmiddelen of drugs misbruiken of dat hebben gedaan of die hieraan verslaafd zijn.

Als er zich een lichamelijke afhankelijkheid heeft ontwikkeld, treden er bij een plotselinge stopzetting van de behandeling ontwenningsverschijnselen op. Die kunnen bestaan uit hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid en prikkelbaarheid.

In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: verlies van realiteitszin, depersonalisatie, hyperacusis, gevoelloosheid en tintelingen van de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, geluid en lichamelijk contact, hallucinaties en epileptische aanvallen.

Bij het gebruik van kortwerkende hypnotica/sedativa zoals zolpidem kunnen ontwenningsverschijnselen ook optreden tijdens de doseringsintervallen.

#### *Gebruik bij patiënten met een voorgeschiedenis van misbruik van alcohol, geneesmiddelen of drugs*

Men dient extreem voorzichtig te zijn met het gebruik van zolpidem bij patiënten die een voorgeschiedenis hebben van misbruik van alcohol, geneesmiddelen of drugs.

### *'Rebound'-slapeloosheid*

Bij stopzetting van de behandeling kunnen tijdelijke ontwennings symptomen ('rebound'-voorvallen) optreden waarbij de symptomen die hebben geleid tot behandeling met zolpidem in versterkte vorm terugkeren ('rebound'). Dat kan vergezeld gaan met stemmingsveranderingen, angst en rusteloosheid. Omdat het risico op het ontwikkelen van ontwennings symptomen/rebound-voorvallen toeneemt na abrupte stopzetting van de behandeling, wordt aanbevolen de behandeling te beëindigen door de dosis geleidelijk af te bouwen.

Het is belangrijk dat de patiënt op de hoogte is van de mogelijkheid van dit 'rebound'-fenomeen, om de angst voor dergelijke symptomen te verminderen als die optreden bij stopzetting van het geneesmiddel.

Er zijn aanwijzingen dat bij benzodiazepinen en benzodiazepineachtige middelen met een korte werkingsduur ontwenningsverschijnselen binnen het doseringsinterval tot uiting kunnen komen.

### *Patiënten met lange-QT-syndroom*

In een *in vitro* cardiaal elektrofysiologisch onderzoek is aangetoond dat zolpidem, bij een zeer hoge concentratie en bij gebruik van pluripotente stamcellen, de kaliumstromen via hERG-kanalen kan verminderen. Het mogelijke gevolg voor patiënten met een aangeboren lange-QT-syndroom is niet bekend. Uit voorzorg moet zolpidem alleen worden toegediend bij patiënten met aangeboren lange-QT-syndroom na zorgvuldige overweging van de baten-risicoverhouding.

### *Duur van de behandeling*

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. Deze mag niet langer dan 4 weken zijn, met inbegrip van het geleidelijk afbouwen van de dosering. Een langere behandeling dient niet plaats te vinden zonder herbeoordeling van de situatie (zie rubriek 4.2).

Het wordt aanbevolen om de patiënt bij de instelling van de behandeling te laten weten dat de behandeling van beperkte duur zal zijn en dat de dosering geleidelijk zal worden verlaagd.

### *Zolpidem Sandoz bevat lactose en natrium*

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*

Men mag geen alcohol gebruiken tijdens de behandeling met zolpidem, aangezien dit het sedatieve effect van zolpidem verandert en op onvoorspelbare wijze versterkt. Dat heeft invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.7).

### *Combinatie met CZS-onderdrukkende middelen*

Bij gebruik in combinatie met antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa, spierontspanners, antidepressiva, narcotische pijnstillers, anti-epileptica, anesthetica en sedatieve antihistaminica kan een sterker centraal onderdrukkend effect optreden. Gebruik van zolpidem in combinatie met deze geneesmiddelen kan daarom sufheid en verminderde psychomotorische reacties de volgende dag, waaronder een verminderde rijvaardigheid verhogen (zie rubriek 4.4 en 4.7). Er zijn bij gebruik van zolpidem in combinatie met antidepressiva, waaronder bupropion, desipramine, fluoxetine, sertraline en venlafaxine, ook geïsoleerde gevallen van visuele hallucinaties gemeld. Gelijktijdige toediening met fluvoxamine kan de concentratie van zolpidem in het bloed verhogen en wordt afgeraden.

Bij narcotische pijnstillers kan ook een versterkt euforisch effect optreden, waardoor de kans op psychische afhankelijkheid toeneemt.

### *Opioiden*

Gebruik van hypnotica/sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals zolpidem, in combinatie met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden, omwille van het additieve CZS-onderdrukkende effect. De dosering en duur van het gecombineerde gebruik dienen te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

### *CYP450-remmers en -inductoren*

Zolpidem wordt gemetaboliseerd via diverse cytochroom P450-leverenzymen. Het belangrijkste enzym is CYP3A4 met bijdrage van CYP1A2.

Inductoren van het cytochroom P450-enzym CYP3A4 (bv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid), kunnen het sedatieve effect van zolpidem verminderen. Gelijktijdig gebruik van sint-janskruid kan de bloedconcentraties van zolpidem verminderen. Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.

Stoffen die de leverenzymen remmen (vooral CYP3A4), zoals antischimmelmiddelen in de vorm van azolen, antibiotica in de vorm van macroliden en pompelmoessap, kunnen de plasmaconcentratie verhogen en de werkzaamheid van zolpidem versterken. Wanneer zolpidem echter met itraconazol (CYP3A4-remmer) wordt toegediend, zijn er geen aanzienlijke verschillen in de farmacokinetische en farmacodynamische effecten. De klinische relevantie van deze resultaten is niet bekend.

Bij gelijktijdige toediening van zolpidem en ketoconazol (200 mg twee keer per dag), een krachtige CYP3A4-remmer, werd de eliminatiehalfwaardetijd van zolpidem verlengd, nam de totale AUC toe en verminderde de schijnbare orale klaring in vergelijking met zolpidem plus placebo. De totale AUC van zolpidem, bij gelijktijdige toediening met ketoconazol, nam met een factor van 1,83 toe, in vergelijking met zolpidem alleen. Een standaard aanpassing van de dosering van zolpidem wordt niet nodig geacht, maar patiënten moeten er wel van op de hoogte worden gebracht dat gebruik van zolpidem in combinatie met ketoconazol de sedatieve effecten kan versterken.

Bij gelijktijdige toediening met ciprofloxacine kan de concentratie van zolpidem in het bloed toenemen. Gelijktijdig gebruik wordt afgeraden.

### *Andere geneesmiddelen*

Gelijktijdige toediening van spierverslappers kan het spierverslappende effect mogelijk versterken – met name bij oudere patiënten en bij een hogere dosis (risico op vallen).

Bij toediening van zolpidem in combinatie met ranitidine werden er geen significante farmacokinetische interacties waargenomen.

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

### Zwangerschap

Zolpidem wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

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

Zolpidem passeert de placenta.

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten) die op basis van cohortstudies zijn verzameld, wijzen niet op het optreden van misvormingen na blootstelling aan benzodiazepinen of benzodiazepineachtige middelen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Op basis van bepaalde case-control-studies is er echter wel een hogere incidentie van een gespleten lip en gehemelte gemeld bij gebruik van benzodiazepinen tijdens de zwangerschap.

Er zijn gevallen van een verminderde beweeglijkheid van de foetus en een wisselende hartslag bij de foetus beschreven na toediening van benzodiazepinen of benzodiazepineachtige middelen tijdens het

tweede en/of derde trimester van de zwangerschap.

Bij toediening van zolpidem aan het eind van de zwangerschap of tijdens de bevalling zijn er, omwille van de farmacologische werking van het product, effecten op de pasgeborene gezien zoals hypothermie, hypotonie, problemen met voeden ('floppy-infant'-syndroom) en ademhalingsdepressie. Er zijn gevallen van ernstige neonatale ademhalingsdepressie gemeld.

Daarnaast kan er zich bij baby's van moeders die tijdens de latere fase van de zwangerschap gedurende een langere periode hypnotica/sedativa hebben ingenomen, een lichamelijke afhankelijkheid hebben ontwikkeld en kunnen deze baby's het risico lopen op het optreden van ontwenningsverschijnselen in de postnatale periode. Daarom wordt een gepaste opvolging van pasgeborenen tijdens de postnatale periode aanbevolen.

Als zolpidem wordt voorgeschreven aan een vrouw die zwanger kan worden, moet ze erop worden gewezen dat ze haar arts moet raadplegen over het stopzetten van het geneesmiddel als ze van plan is zwanger te worden of vermoedt dat ze zwanger is.

#### Borstvoeding

Een kleine hoeveelheid zolpidem wordt in de moedermelk uitgescheiden. Daarom mag zolpidem niet worden gebruikt door moeders die borstvoeding geven.

#### Vruchtbaarheid

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

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

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

Personen die voertuigen besturen of machines bedienen, moeten erop worden gewezen dat er, net als bij andere slaapmiddelen, 's ochtends na de behandeling sprake kan zijn van sufheid, een langere reactietijd, duizeligheid, slaperigheid, wazig/dubbel zicht en een verminderde alertheid en rijvaardigheid (zie rubriek 4.8). Om dit risico tot een minimum te beperken, wordt er aangeraden om na het innemen van zolpidem minstens 8 uur te wachten met het besturen van voertuigen, het bedienen van machines en het werken op hoogte.

Bij behandeling met zolpidem alleen in een therapeutische dosering zijn er gevallen van een verminderde rijvaardigheid en het rijden in een slaaptoestand gezien.

Daarnaast worden deze verschijnselen versterkt bij zolpidem in combinatie met alcohol of andere CZS-onderdrukkende middelen (zie rubriek 4.4 en 4.5). Patiënten moeten erop worden gewezen om onder geen enkele omstandigheid alcohol te drinken en andere psychoactieve middelen in combinatie met zolpidem te gebruiken.

### **4.8 Bijwerkingen**

Slaperigheid overdag, verdoofde emoties, verminderde alertheid, verwardheid, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, spierzwakte, ataxie en dubbel zicht zijn allemaal bijwerkingen die voornamelijk aan het begin van de behandeling optreden en gewoonlijk weer verdwijnen bij herhaald gebruik. Andere bijwerkingen, zoals gastro-intestinale symptomen, veranderingen in libido en huidreacties, zijn gemeld.

Er zijn aanwijzingen dat het optreden van bijwerkingen die in verband worden gebracht met het gebruik van zolpidem dosisafhankelijk is, dit geldt met name voor sommige bijwerkingen die worden ervaren met betrekking tot het centrale zenuwstelsel.

De frequenties van de bijwerkingen worden weergegeven volgens 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 ( $< 1/10.000$ )  
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

#### Infecties en parasitaire aandoeningen

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

#### Immuunsysteemaandoeningen

*Niet bekend:* angioneurotisch oedeem (Quincke's oedeem)

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

*Soms:* eetluststoornis

#### Psychische stoornissen

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

*Soms:* verwardheidstoestand, prikkelbaarheid<sup>3</sup>, innerlijke rusteloosheid, agressie, somnambulisme (slaapwandelen of rijden in een slaaptoestand, zie rubriek 4.4), euforische stemming

*Zelden:* veranderingen van het libido

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

*Niet bekend:* paradoxale reacties<sup>3</sup> zoals woede, afwijkend gedrag en psychose, misbruik<sup>4</sup>

#### Zenuwstelselaandoeningen

*Vaak:* verdoofde sensaties, hoofdpijn, somnolentie, duizeligheid, verergering van slapeloosheid, cognitieve stoornissen zoals anterograde amnesie<sup>1</sup>

*Soms:* paresthesie, tremor, verstoring van aandacht en spraak

*Zelden:* verminderde alertheid en ataxie

#### Oogaandoeningen

*Soms:* dubbel zicht (diplopie), wazig zicht

*Zelden:* verminderd zicht

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

*Zeer zelden:* ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.4)

#### Maagdarmstelselaandoeningen

*Vaak:* diarree, misselijkheid, emesis, 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:* uitslag, pruritus, hyperhidrose

*Zelden:* urticaria

#### Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

*Vaak:* rugpijn

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



### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

*Vaak:* vermoeidheid

*Zelden:* loopstoornis

*Niet bekend:* geneesmiddeltolerantie

### Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

*Niet bekend:* vallen (vooral bij oudere patiënten en als zolpidem niet wordt ingenomen volgens de voorschrijfinformatie) (zie rubriek 4.4)

#### 1) *Geheugenverlies*

Anterograde amnesie kan zich bij therapeutische doseringen voordoen, maar het risico hierop neemt toe bij hogere doseringen. Geheugenverlies kan gepaard gaan met ongepast gedrag (zie rubriek 4.4).

#### 2) *Depressie*

Een latente depressie kan tijdens het gebruik van benzodiazepinen of benzodiazepineachtige middelen manifest worden.

#### 3) *Psychische en ‘paradoxe’ reacties*

Er kunnen zich bij het gebruik van benzodiazepinen en benzodiazepineachtige middelen reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, wanen, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychoses, ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen voordoen. In zeldzame gevallen kunnen deze reacties ernstig zijn. Het risico op deze reacties is hoger bij kinderen en bejaarden.

#### 4) *Afhankelijkheid*

Het gebruik van dit middel (zelfs bij therapeutische doseringen) kan tot lichamelijke afhankelijkheid leiden: stopzetting van de therapie kan leiden tot ontwenning- of ‘rebound’-symptomen (zie rubriek 4.4). Psychische afhankelijkheid kan zich ook voordoen. Er is misbruik gemeld bij drugverslaafden die aan verschillende drugs verslaafd zijn.

### 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**

### Tekenen en symptomen

Intoxicaties met hypnotica/sedativa worden gewoonlijk – afhankelijk van de ingenomen dosis – gekenmerkt door verschillende stadia van centrale depressie, geassocieerd met somnolentie, lethargie en geestelijke verwardheid tot bewusteloosheid, centrale ademhalings- en circulatiedepressie en coma. Verdere symptomen kunnen zijn: wazig zicht, spraakaandoeningen, dystonie, ataxie en spierzwakte, evenals “paradoxe reacties” (rusteloosheid, hallucinaties).

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

### Behandeling in geval van overdosering

Zolpidem kan niet worden gedialyseerd.

Er dienen algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen te worden genomen. Patiënten met lichte symptomen van intoxicatie dienen hun roes uit te slapen, met monitoring van ademhaling en circulatie. In meer ernstige gevallen kan men verdere maatregelen nemen (een maagspoeling,

toediening van actieve kool, stabilisatie van circulatie, intensieve monitoring), waar nodig.

Sedativa dienen te worden onthouden, zelfs als agitatie optreedt.

Indien nodig kan de specifieke benzodiazepine-antagonist flumazenil worden toegediend als tegengif. De toediening van flumazenil kan echter bijdragen tot het optreden van neurologische symptomen (convulsies).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, benzodiazepine-gerelateerde middelen  
ATC-code: N05CF02

Zolpidem is een kortwerkend benzodiazepineachtig slaapmiddel behorend tot de groep van imidazopyridines met sedatieve en slaapverwekkende eigenschappen. Daarnaast heeft zolpidem in mindere mate een anxiolytisch, anticonvulsief en spierverslappend effect. Experimentele studies hebben aangetoond dat sedatieve effecten van zolpidem optreden bij een lagere dosering dan de anticonvulsieve, spierverslappende of anxiolytische effecten. Als specifieke GABA-agonist wordt het effect voornamelijk uitgeoefend via het GABA<sub>A</sub>- $\omega$ <sub>1</sub>-(BZ1)-receptorcomplex en modulatie van het ionkanaal voor chloride ionen.

In gerandomiseerde studies is alleen de werkzaamheid van zolpidem 10 mg overtuigend aangetoond. In een gerandomiseerde dubbelblinde studie bij 462 gezonde vrijwilligers (geen ouderen) met tijdelijke slapeloosheid, verlaagde 10 mg zolpidem de gemiddelde tijd tot inslapen met 10 minuten in vergelijking met de placebo, bij zolpidem 5 mg was dit 3 minuten.

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie bij 114 patiënten (geen ouderen) met chronische slapeloosheid, verlaagde 10 mg zolpidem de gemiddelde tijd tot inslapen met 30 minuten in vergelijking met de placebo, bij zolpidem 5 mg was dit 15 minuten. Bij sommige patiënten zou een lagere dosis van 5 mg voldoende kunnen zijn.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van zolpidem bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde 8 weken durende studie bij 201 patiënten in de leeftijd van 6 tot 17 jaar met slapeloosheid bij aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) is de werkzaamheid van zolpidem 0,25 mg/kg/dag (met een maximum van 10 mg/dag) in vergelijking met de placebo niet aangetoond. Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen werden waargenomen als de vaakst voorkomende behandelingsgerelateerde ongewenste voorvallen die bij zolpidem in vergelijking met placebo zijn waargenomen. Deze bijwerkingen waren duizeligheid (23,5% versus 1,5%), hoofdpijn (12,5% versus 9,2%) en hallucinaties (7,4% versus 0%) (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

Na orale toediening wordt zolpidem snel en bijna geheel geabsorbeerd, maximale plasmaniveaus worden tussen 0,5 en 3 uur bereikt.

De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 70% als gevolg van een first-pass-effect.

#### Distributie

Zolpidem wordt snel in organismen gedistribueerd vanuit het centrale compartiment. Zolpidem heeft een krachtige plasma-eiwitbinding (92%); het distributievolume is 0,54 l/kg.

Therapeutische plasmaniveaus zijn tussen de 80 en 200 ng/ml.

### Biotransformatie

Zolpidem wordt gemetaboliseerd via verschillende hepatische cytochroom P450-enzymen, waarvan CYP3A4 het belangrijkste enzym is, met een bijdrage van CYP1A2. De metabolieten zijn farmacologisch inactief.

### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd is relatief kort en bedraagt ongeveer 2,4 (2-4) uur. Zolpidem wordt uitgescheiden in de vorm van haar metabolieten, zowel via de nieren (ongeveer 56%) en via de feces (ongeveer 37%). Slechts ongeveer 1% wordt uitgescheiden in onveranderde vorm.

### Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek is lineair bij therapeutische doses.

### Speciale populaties

Bij oudere patiënten is de biologische beschikbaarheid van zolpidem verhoogd, de klaring en het distributievolume (0,34 l/kg) verminderd; de dosis moet daaraan worden aangepast.

Bij een verminderde leverfunctie neemt de plasmaconcentratie van zolpidem toe, wordt de eliminatiehalfwaardetijd verlengd en de plasmaklaring in belangrijke mate verminderd. Daarom moet ook bij deze patiënten de dosis worden verlaagd. Bij patiënten met levercirrose werd een viervoudige toename van de blootstelling en een drievoudige toename van de eliminatiehalfwaardetijd waargenomen.

Bij patiënten met verminderde nierfunctie (inclusief zij die afhankelijk zijn van dialyse) is de klaring slechts een weinig verminderd en is gewoonlijk geen dosisaanpassing nodig.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Op basis van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute en chronische toxiciteit, reproductietoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel duiden de preklinische gegevens niet op een speciaal risico voor mensen.

Preklinische effecten werden alleen waargenomen bij doses die ver boven de maximale niveaus van blootstelling van de mens lagen en zijn daarom van weinig betekenis voor klinisch gebruik.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern van de tablet:

Magnesiumstearaat  
Microkristallijne cellulose  
Lactosemonohydraat  
Colloïdaal siliciumdioxide  
Natriumzetmeelglycollaat (type A)  
Barnsteenzuur

#### Filmomhulling:

Lactosemonohydraat  
Macrogol 4000  
Hydroxypropylmethylcellulose  
Titaandioxide (kleurstof E 171)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.  
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

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

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen van polyvinylchloride/aluminium en worden in een doos gestopt.

De verpakkingen bevatten 10, 20, 28, 30, 30x1, 50, 98, 100 filmomhulde tabletten.

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

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

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

BE232486

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 februari 2001  
Datum van laatste verlenging: 13 april 2006

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

Datum van goedkeuring : 02/2022