

## Indicatie

Kortdurende behandeling van slapeloosheid bij volwassenen in situaties waarbij de stoornis invaliderend is of indien de patiënt als gevolg van deze stoornis ernstig lijdt.(1,2)

## Standpunt Ephor en samenvatting

**Zolpidem** wordt door Ephor als middel van voorkeur geadviseerd voor de kortdurende behandeling van slapeloosheid vergelijkbaar met temazepam en zopiclon wegens aangetoonde effectiviteit bij ouderen, een relatief korte absorptie- en eliminatiehalfwaardetijd en geen accumulatie bij kortdurend gebruik.(3)

Behandeling van slapeloosheid is bij voorkeur niet-medicamenteus. Ook bij ouderen is gedragsmatige behandeling effectief, al lijkt het effect bij ouderen met co-morbiditeit kleiner te zijn.(4)

**Dosering:** bij ouderen met de laagste dosis beginnen: 5 mg/dag, innemen vlak voor het slapen gaan. Alleen bij uitzondering verhogen tot 10 mg. Zo kort mogelijk behandelen, meestal enkele dagen tot 2 weken.(1)

**Gebruiksgemak:** 1x daagse dosering. Verkrijgbaar in tabletten en bruistabletten van 5 en 10 mg en tabletten voor sublinguaal gebruik.

**Stoppen van de medicatie:** de duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn in verband met ontwikkeling van lichamelijke en/of geestelijke afhankelijkheid.(1,2) De totale behandelingsduur bij slaapstoornissen dient niet langer te zijn dan 4 weken, inclusief de periode van geleidelijk verminderen. Stoppen dient geleidelijk te gebeuren in verband met onthoudingsverschijnselen. Er is een stop algoritme beschikbaar.(5)

**Ervaring:** er zijn een middel groot aantal (200-1000) ouderen in RCTs bestudeerd.(6-11)

### Effectiviteit:

Verschillende gecontroleerde studies laten zien dat zolpidem effectief is voor kortdurende behandeling van slaapstoornissen bij ouderen.(6-11)

**Bijwerkingen:** De meest voorkomende bijwerkingen bij ouderen zijn: hoofdpijn, slaperigheid, myalgie, misselijkheid en infectie van de bovenste luchtwegen.(1,2,10,11) Het gebruik van zolpidem is geassocieerd met een toegenomen risico op fracturen (odds ratio 1,84; 95% CI, 1,47-2,30). Voor patiënten boven de 85 jaar was het risico nog sterker toegenomen (odds ratio 4,48; 95% CI, 2,0-10,04). (12)

Psychische en ‘paradoxale’ reacties komen vaker voor bij ouderen.(1,2,13)

Vooral langdurig gebruik van zolpidem is geassocieerd met en verhoogde kans op dementie. Zolpidem zonder of met comorbiditeit was significant geassocieerd met dementie (adjusted OR = 1.33, 95% CI 1.24–1.41). De adjusted OR voor patiënten met cumulatieve doseringen tussen 170 en 819 mg/jaar was significant (adjusted OR: 1.65, 95% CI 1.08–2.51, P = 0.0199).(14)

In een andere cohortstudie (n=6992, >65 jaar) had zolpidem een significant groter risico op de ziekte van Alzheimer dan niet-zolpidem gebruikers (HR=2.97, 95% CI=1.61–5.49). Gebruikers van een hoge dosis zolpidem (> 180 cumulatieve defined daily dose (cDDD)) hadden een hoger risico dan gebruikers van een lage cumulatieve dosis (<28 cDDD) (HR=4.18, 95% CI=1.77–9.86).(15)

### **Interactiepotentieel:**

Zolpidem heeft een groot interactiepotentieel met 10-20 geneesmiddelen(groepen).(1,2)

### **Farmacokinetiek:**

Bij oudere mannen (n=8; 73±9 jaar) was de klaring van 5 mg zolpidem ten opzichte van jonge mannen (n=8; 23±6jaar) verminderd (3,8 vs 11,0 ml/min kg; p< 0,01), de C<sub>max</sub> was toegenomen (93 vs 40 ng/ml; p<0,01) en de plasmahalfwaardetijd toegenomen (2,7 vs 1,5 uur; p<0,03).

Bij oudere vrouwen (n=8; 74±6 jaar) was de klaring ten opzichte van jongere vrouwen (n=16; 28±5 jaar) verminderd (3,0 vs 5,8 ml/min kg; p<0,02), de C<sub>max</sub> toegenomen (108 vs 60 ng/ml; p<0,001) en geen significant effect of de plasmahalfwaardetijd (2,3 vs 2,4 uur).(16)

Er zijn geen multiple dose kinetiekstudies uitgevoerd bij ouderen. Bij eenmaal daagse dosering wordt bij kortdurend gebruik geen accumulatie verwacht.

## **Uitgebreide tekst**

### **Dosis**

#### **Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?**

Bij ouderen met de laagste dosis beginnen: 5 mg/dag, innemen vlak voor het slapen gaan. De klaring van zolpidem is bij ouderen significant verminderd. In uitzonderlijke gevallen verhogen tot maximaal 10 mg/dag. Gewoonlijk volstaat een behandelduur van een paar dagen tot 2 weken. Schrijf per keer niet meer dan 5-10 tabletten voor.

Op verzoek van de FDA zijn lagere doseringen (1,75 en 3,5 mg) voor sublinguale toediening ontwikkeld voor ouderen. Deze lagere doseringen zijn niet geregistreerd in Nederland.

#### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

De eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met nierinsufficiëntie is verdubbeld.(17) Bij een creatinineklaring >10 ml/min is aanpassing van de dosis of het doseerinterval van zolpidem volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP niet noodzakelijk.

Uit klinisch onderzoek is gebleken dat zolpidem niet gedialyseerd wordt.(1)

#### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

De eliminatiehalfwaardetijd van zolpidem bij patiënten met levercirrose is verlengd. Geadviseerd wordt om bij leverfunctiestoornissen met een dosering van 5 mg te starten en bij uitzondering te verhogen tot 10 mg.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie en toediening:**

1x daagse dosering, ten minste een 1/2 uur voor het slapen gaan innemen. Verkrijgbaar in tabletten en bruistabletten van 5 en 10 mg en tabletten voor sublinguaal gebruik.

### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

## **Stoppen van de medicatie**

### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. De patiënt moet regelmatig opnieuw worden onderzocht om de noodzaak tot verder handelen vast te stellen, vooral als de patiënt vrij van symptomen is. De totale behandelingsduur dient bij slaapstoornissen niet langer te zijn dan 8-12 weken, inclusief de periode van geleidelijk verminderen.(1,2) Er is een stop algoritme beschikbaar.(5)

## **Ervaring**

### **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

Voor ernstige slapeloosheid is een middel groot aantal oude patiënten (n=465) bestudeerd in 6 verschillende RCTs.

### **Praktijkervaring**

#### **Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-database 2017)?**

65-74 jaar: 1574 mannen en 3351 vrouwen

≥75 jaar: 1439 mannen en 4054 vrouwen

Zolpidem is sinds 1988 internationaal in de handel.(1)

## **Effectiviteit**

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?**

#### *Placebogecontroleerde studie*

Verskillende sterktes van zolpidem (5, 10, 15 en 20 mg) werden vergeleken met placebo in een gerandomiseerde 3-fase cross-over studie. Gedurende 2 nachten, gevolgd door 1 nacht placebo, werden 30 ouderen zonder slaapproblemen behandeld met verschillende sterktes zolpidem of placebo. Resultaten, gemeten met polysomnografie, lieten statistisch significante afname zien van de tijd die nodig was om in slaap te vallen en een toename van de effectieve slaap bij alle doseringen zolpidem. Het percentage REM slaap was licht verminderd bij doseringen van 10 en 20 mg zolpidem. Er werd geen consistent effect gezien op geheugen of prestatie en er was geen effect op slaperigheid overdag. Ook was er geen objectieve bewijs voor rebound insomnia als gestopt werd met de medicatie.(6)

In een RCT werden 24 ouderen (75% vrouw, leeftijd 63-80 jaar) met een subjectieve inslaaptijd van tenminste een half uur gedurende 7 dagen behandeld met zolpidem (5 of 10 mg) of placebo. Al bij het eerste gebruik van zolpidem was er een positief effect op de tijd die nodig was om in slaap te vallen (placebo 45 min; 5 mg zolpidem 12 minuten

eerder inslapen en 10 mg zolpidem 20 minuten eerder). Ook op dag 2 en dag 7 was er een klein maar significant effect (dag 2: placebo 48 minuten inslaaptijd, 5 mg zolpidem 10 minuten eerder inslapen en 10 mg zolpidem 11 minuten eerder; dag 7: placebo 45 minuten inslaaptijd, 5 mg zolpidem 5 minuten eerder inslapen en 10 mg zolpidem 8 minuten eerder). De kwaliteit van slaap (doorslapen, uitgerustheid) verbeterde significant voor de 10 mg dosis. Het effect was meteen na de eerste behandeling merkbaar en veranderde niet gedurende de dagen dat de behandeling vervolgd werd.(7)

In een RCT werd zolpidem vergeleken met placebo bij 119 oudere psychiatrische patiënten (gemiddelde leeftijd 75 jaar, spreiding 65-85 jaar; 68% vrouw; 50% dementie, 27% schizofrenie en 11% depressie) met langdurige slaapproblemen. Co-medicatie was stabiel: 62% anti-psychotica, 22% geneesmiddelen tegen bewegingsstoornissen en 12% antidepressiva. Na een 7-daagse placebo klaringsperiode werden patiënten gedurende 21 dagen behandeld met 10 of 20 mg zolpidem of placebo, waarna een 7-daagse placebo periode volgde. De slaap werd geoordeeld door patiëntobservatie. 20 mg zolpidem verlengde significant de duur van de slaap op dag 1 ( $P=0,034$ ) en dit effect werd behouden tot dag 28 ( $p=0,027$ ). 10 mg zolpidem gaf een geleidelijke toename van de slaapduur tussen dag 1 en 21 ( $p=0,05$ ). Voor beide sterktes was het effect vanaf dag 7 vergelijkbaar en na het stoppen van de medicatie was het effect gedurende 7 dagen nog zichtbaar. De kwaliteit van de slaap werd voor 10 mg zolpidem beter beoordeeld dan voor placebo en 20 mg zolpidem. 20 mg zolpidem had een significant minder groot effect te hebben op de gemiddelde waaktijd en het aantal keren ontwaken dan placebo en 10 mg zolpidem ( $p=0,043$ ). Zowel 10 als 20 mg zolpidem had op dag 1 een sterker effect of de gemiddelde tijd die nodig was om in slaap te vallen in vergelijking met placebo. Dit effect of de slaaplancy was van tijdelijke aard; na 7 dagen was het effect van 20 mg zolpidem gelijk aan placebo en voor 10 mg zolpidem was het effect na 21 dagen gelijk aan placebo. Opgemerkt wordt dat de duur van de slaapproblemen verschilde per behandelingsgroep (107 weken voor placebo; 92 weken voor 10 mg zolpidem en 11 weken voor 20 mg zolpidem). Dit zou mogelijk invloed gehad kunnen hebben op de uitkomst.(8)

#### *Actief gecontroleerde studies*

In een RTC werden in het ziekenhuis opgenomen patiënten met slaapproblemen gedurende 3 weken behandeld met zolpidem 5 mg (70 patiënten), zolpidem 10 mg (74 patiënten), of triazolam 0,25 mg (77 patiënten). De 3 weken behandeling werd voorafgegaan en gevolgd door resp. 3 en 7 dagen placebo. Alle behandelingen hadden een significante verbetering van slaapparameters en voor beide sterktes van zolpidem strekte het effect zich uit tot een week na het beëindigen van de medicatie.(9) Volgens een meta-analyse was de grootte van het effect in deze studie echter klein met een grote standaardfout ( $1,17 \pm 3,3$ ). (13)

In een dubbelblinde RCT werden 335 ouderen (leeftijd 60-85 jaar) met slaapproblemen gedurende 28 dagen behandeld met zolpidem (5 mg), temazepam (15 mg), triazolam (0,125 mg) en placebo. Vergeleken met placebo verkortten zolpidem en temazepam de tijd die nodig was om in slaap te vallen. Bij triazolam werd dit effect niet gevonden. Geen van de middelen had een effect op de duur van de slaap in vergelijking met placebo.(10)

In een multicenter RCT werd 5 mg zolpidem ( $n=111$ ) vergeleken met 5 mg zaleplon ( $n=166$ ), 10 mg zaleplon ( $n=165$ ) en placebo ( $n=107$ ) (60% vrouw; gemiddelde leeftijd 72 jaar). Patiënten werden geïncludeerd indien sprake was van een subjectieve

inslaaptijd van meer dan een half uur, 3 of meer slaaponderbrekingen per nacht of een totale slaaptijd van minder dan 6,5 uur. De studieopzet bestond uit een initiële placeboperiode van 7 nachten, waarna 14 dagen medicatie en gevolgd door 7 nachten placebo. Zowel 5 mg zolpidem als 10 mg zaleplon verminderde significant de tijd die nodig was om in slaap te vallen en verbeterde de doorslaaptijd.(11)

Een review concludeert dat de effectiviteit van zolpidem (5, 10 of 20 mg/dag) equivalent is aan de benzodiazepine-agonisten flunitrazepam (1 mg/dag), temazepam (15 mg/dag) en triazolam (0,125 of 0,25 mg/dag) bij de behandeling van kwetsbare ouderen.(18)

### **Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

Niet te bepalen.

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Nee.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Onbekend.

## **Bijwerkingen en veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

In een RCT werd zolpidem vergeleken met placebo bij 119 oudere psychiatrische patiënten (gemiddelde leeftijd 75 jaar, spreiding 65-85 jaar; 68% vrouw; 50% dementie, 27% schizofrenie en 11% depressie) met langdurige slaapproblemen. Co-medicatie was stabiel: 62% anti-psychotica, 22% geneesmiddelen tegen bewegingsstoornissen en 12% antidepressiva. Na een 7-daagse placebo periode werden patiënten gedurende 21 dagen behandeld met 10 of 20 mg zolpidem of placebo, waarna een 7-daagse placebo periode volgde. De bijwerkingen waren gelijk in de placebo en 10 mg zolpidem groep en iets verhoogd in de 20 mg zolpidem groep. Slaperigheid overdag werd gemeld in 3 patiënten bij 20 mg zolpidem en één bij 10 mg zolpidem. Ataxie werd waargenomen in 2 patiënten (20 mg), 1 patiënt (10 mg) en 1 patiënt (placebo). Er waren geen onttrekkingsverschijnselen na het stoppen met de medicatie.(8)

In een RTC werden in het ziekenhuis opgenomen patiënten met slaapproblemen (gemiddelde leeftijd 81 jaar) gedurende 3 weken behandeld met zolpidem 5 mg (70 patiënten), zolpidem 10 mg (74 patiënten), of triazolam 0,25 mg (77 patiënten). De 3 weken behandeling werd voorafgegaan en gevolgd door resp. 3 en 7 dagen placebo. De frequentie van gemelde bijwerkingen was laag (5 mg zolpidem 16%, 10 mg zolpidem 11% en triazolam 21%). Nachtmerries werden gemeld door 2 patiënten in zowel de 5 mg zolpidem als de triazolam groep en door 3 patiënten in de 10 mg zolpidem groep. Er waren geen tekenen van angst of agressie na het staken van de behandeling. Er was ook geen sprake van terugkerende slapeloosheid binnen 1 week na het aflopen van de behandeling. Verwardheid was alleen waargenomen in de triazolam groep.(9)

Volgens de meta-analyse van Glass was de odds ratio voor psychomotorische bijwerkingen in deze studie zeer groot (OR 11,25; spreiding 0,62-204,76).(13)

5 mg zolpidem werd goed verdragen in studies waarbij alleen ouderen werden geïncludeerd. Zolpidem 5 mg werd geassocieerd met milde neurologische bijwerkingen, waaronder sufheid (3,1%), hoofdpijn (1,6%, nachtmerries 1,6%), duizeligheid (0,8%) en agitatie (0,8%) (gepoolde data uit 21 studies n=127, gerapporteerd als abstract). 10 mg zolpidem was geassocieerd met een hoger incidentie van bijwerkingen en ook met bijwerkingen die niet waren gemeld bij de lagere dosering, zoals vallen (2,4%), verwarring (1,7%) en geheugenverlies (1,4%). Twee patiënten die waren behandeld met zolpidem verlieten de studie door medicatie gerelateerde bijwerkingen (hart palpaties en een gedrogeerd gevoel).(18-20)

In een RCT werden 24 ouderen (75% vrouw, leeftijd 63-80 jaar) met een subjectieve inslaaptijd van tenminste een half uur gedurende 7 dagen behandeld met zolpidem (5 of 10 mg) of placebo. Zolpidem had geen negatief effect op psychomotorische vaardigheden, zowel bij een enkele dosis als bij herhaalde doseringen. Er was een afname van de reactietijd bij de woordherkenningstest met zolpidem in vergelijking met placebo. Bij de volgtaak was een sterk effect van tijd. Hoewel niet significant, was er een toename van het aantal fouten en de reactietijd gedurende de dag.(7)

In een meta-analyse van Glass worden de odds ratios van deze studie berekend: het optreden van een psychomotorische bijwerking is klein met een odds ratio van 0,81. Die van een cognitieve bijwerking is groot met een odds ratio van 4,96.(18)

In een dubbel-blinde RCT studie werden 335 ouderen (leeftijd 60-85 jaar) met slaapproblemen gedurende 28 dagen behandeld met zolpidem (5 mg), temazepam (15 mg), triazolam (0,125 mg) en placebo. De incidentie van bijwerkingen was vergelijkbaar in de 4 groepen. De meest voorkomende bijwerkingen voor zolpidem waren hoofdpijn (18,3%), myalgie (9,8%), misselijkheid (7,3%) en infectie van de bovenste luchtwegen (7,3%), maar er was geen significant verschil tussen de groepen.(10)

In de meta-analyse van Glass wordt berekend dat de kans op het optreden van een psychomotorische bijwerking in deze studie laag is met een odds ratio van 0,84.(18)

In een multicenter RCT werd 5 mg zolpidem (n = 111) vergeleken met 5 mg zaleplon (n = 166), 10 mg zaleplon (n = 165) en placebo (n = 107) (60% vrouw; gemiddelde leeftijd 72 jaar). De studieopzet bestond uit een initiële placeboperiode van 7 nachten, waarna 14 dagen medicatie en gevolgd door 7 nachten placebo. De frequentie van bijwerkingen was gelijk in alle 4 de groepen (gemiddeld 60%). De meest gemelde bijwerking was hoofdpijn, slaperigheid en neusverkoudheid. De frequentie van totaal CNS gerelateerde bijwerkingen, met name slaperigheid, was groter voor zolpidem dan voor placebo en beide concentraties zaleplon. Stoppen met de behandeling van zolpidem veroorzaakte rebound effecten na het stoppen met de behandeling. Dit werd niet gezien bij zaleplon.(11)

In twee reviews, waarin verschillende veiligheidsstudies werden samengevat inclusief ouderen, werd geconcludeerd dat zolpidem goed wordt verdragen door ouderen indien gebruikt volgens voorschrift.(20,21)

In een database cross over studie werd het risico van fractures in relatie met zolpidem in oudere patiënten met slaapproblemen bestudeerd. Gebruik werd gemaakt van de health Insurance review and assessment service database in Zuid Korea. Over de periode van januari 2005 tot en met juni 2006 werden 1508 casussen van fractures

geïdentificeerd in ouderen met slaapproblemen (>65 jaar; 80% vrouw) hiervan hadden 431 patiënten in de periode voorafgaand aan de fractuur zolpidem gebruikt. Het gebruik van zolpidem was geassocieerd met een toegenomen risico op fracturen (odds ratio was 1,84; 95% CI, 1,47-2,30). Voor de groep patiënten boven de 85 jaar was het risico nog sterker toegenomen (odds ratio 4,48; 95% CI, 2,0-10,04). Voor de totale groep benzodiazepines was het risico op fracturen niet significant (OR 1,12; 95% CI, 0,93-1,34).(12)

Een retrospectieve case-control studie bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met dementie van 65 jaar en ouder includeerde 8406 patiënten met dementie en 16,812 controles zonder dementie. Zolpidem zonder of met comorbiditeit (zoals hypertensie, diabetes en CVA) was significant geassocieerd met dementie na correctie voor eventuele confounders, zoals leeftijd, geslacht, coronairlijden, diabetes, anti-hypertensieve therapie, CVA, statine gebruik, depressie, angst, antipsychotica en antidepressiva (adjusted OR = 1.33, 95% CI 1.24–1.41). De adjusted OR voor patiënten met cumulatieve doseringen van 170 en 819 mg/jaar (adjusted OR: 1.65, 95% CI 1.08–2.51, P = 0.0199) was significant; de effecten tussen lage en hoge cumulatieve doseringen waren niet significant.(14)

In een andere cohort studie (n=6992, >65 jaar) had zolpidem een significant groter risico op de ziekte van Alzheimer dan niet-zolpidem gebruikers (HR=2.97, 95% CI=1.61–5.49). Gebruikers van een hoge dosis zolpidem (> 180 cumulatieve defined daily dose (cDDD)) hadden een hoger risico dan gebruikers van een lage cumulatieve dosis (<28 cDDD) (HR=4.18, 95% CI=1.77–9.86).(15)

Luchtweginfecties, nachtmerries, rugpijn en afvlakking van het gevoel komen vaak voor (1-10%).

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Psychische en 'paradoxe' reacties komen vaker voor bij ouderen.

### **Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

NCT02456532:

Safety and efficacy of chronic hypnotic use 2; om het risico te beoordelen van therapeutisch gebruik naar misbruik. De theoretische risico populatie zijn patiënten met slapeloosheid en hevige opwinding, vergelijking zolpidem met eszopiclone.

**Anticholinerge effecten:** vaak komen agitatie en hallucinaties voor, soms komt verwardheid, irritatie en wazig zien voor.

**Delier:** rusteloosheid, agitatie, geïrriteerdheid, woede-uitbarstingen, hallucinaties kunnen voorkomen bij het gebruik van benzodiazepinen en benzodiazepineachtige stoffen.

**Duizeligheid:** vaak (1-10%).

**Valneiging en/of motorische functie:** dubbelzien, spierzwakte, spierspasmen, ataxie en abnormaal lopen komen soms voor. Het valrisico en de fractuurincidentie zijn verhoogd.

**Sedatieve effecten:** slaperigheid en sufheid overdag komt vaak voor.

**Orthostatische effecten:** nee.

**Invloed op voedselinname:** vaak komt diarree, misselijkheid, braken en buikpijn voor, soms eetluststoornis.

**Hemostase:** nee.

**Cardiovasculaire bijwerkingen:** nee.

**Cognitie:** vaak geheugenverlies. Er zijn aanwijzingen dat langdurig gebruik van zolpidem is geassocieerd met een verhoogde kans op dementie.(14,15)

## **Interactiepotentieel**

### **Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?**

Zolpidem wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdig gebruik van ketoconazol kan de totale blootstelling met een factor 1.83 verhogen. CYP3A4-inductoren zoals rifampicine en sint-janskruid verlagen de plasmaconcentratie van zolpidem; bij plotseling staken van de inductor kunnen overdoseringsverschijnselen van zolpidem optreden. Gelijktijdige gebruik van fluvoxamine en ciprofloxacine kan de plasmaspiegel van zolpidem verhogen.(1,2)

Combinatie van zolpidem met opioïden kan resulteren in sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden.

Gelijktijdig gebruik met alcohol wordt afgeraden doordat het de sedatieve werking kan versterken.

### *Combinatie met middelen die het CZS onderdrukken*

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. Gelijktijdig gebruik van zolpidem met antidepressiva, waaronder bupropion, desipramine, fluoxetine, sertraline en venlafaxine kan resulteren in visuele hallucinaties.

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

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Zolpidem is gecontra-indiceerd bij myasthenia gravis, ernstige respiratoire insufficiëntie, slaap-apneusyndroom en ernstige leverinsufficiëntie.(1,2)

## **Farmacokinetiek**

Zolpidem is een imidazolpyridineverbinding die voornamelijk werkt op de w-(BZ1)receptor-subtypen; de klinische relevantie hiervan is niet bekend. De



werkingsduur is ongeveer 6 uur. Het verdelingsvolume bij volwassenen is 0,54 l/kg, terwijl het bij ouderen vermindert tot 0,34 l/kg.

Alle metabolieten zijn onwerkzaam en worden uitgescheiden in urine (56%) en in faeces (37%). Uit klinisch onderzoek is gebleken dat zolpidem niet gedialyseerd wordt. (2)

### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Farmacokinetische parameters van een orale dosering van 5 mg zolpidem werden onderzocht bij ouderen (n=16; 61-85 jaar) in vergelijking met volwassenen (n=24; 22-42 jaar). Bij oudere mannen (n=8; 73±9 jaar) was de klaring ten opzichte van jonge mannen (n=8; 23±6jaar) vermindert (3,8 vs 11,0 ml/min kg; p< 0,01), C<sub>max</sub> was toegenomen (93 vs 40 ng/ml; p<0,01) en de plasmahalfwaardetijd toegenomen (2,7 vs 1,5 uur; p<0,03). Bij oudere vrouwen (n=8; 74±6 jaar) was de klaring ten opzichte van jongere vrouwen (n=16; 28±5 jaar) vermindert (3,0 vs 5,8 ml/min kg; p<0,02), C<sub>max</sub> toegenomen (108 vs 60 ng/ml; p<0,001), zonder effect op de plasmahalfwaardetijd (2,3 vs 2,4 uur).(17)

Op verzoek van de FDA zijn lagere doseringen voor sublinguale toediening ontwikkeld voor ouderen. Deze lagere doseringen zijn niet geregistreerd in Nederland. De farmacokinetische parameters voor sublinguale toediening van 1,75 en 3,5 mg zolpidem zijn onderzocht bij ouderen (n=22; gemiddelde leeftijd 72 jaar; 64% vrouw) en 3,5 mg zolpidem bij volwassenen (n=24; gem leeftijd 34 jaar; 38% vrouw). De dagdosis van 3,5 mg veroorzaakte een significant hogere systemische blootstelling bij oudere vrouwen in vergelijking met volwassen vrouwen (C<sub>max</sub> +44,6%, p<0,01; AUC +40,4%) en jonge mannen (+46,8%; p<0,01; AUC +31,4%). Het verschil tussen oude en jongere mannen was minder groot. Er werd geen verschil gevonden in de eliminatie halfwaardetijd, de tijd tot maximum plasmaconcentratie en de orale klaring.(22)

### **Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Er zijn geen multidose studies uitgevoerd bij ouderen.

### **Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Bij eenmaal daagse dosering en kortdurend gebruik wordt geen accumulatie verwacht.

### **Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?**

Het 'first-pass' metabolisme door de lever bedraagt ongeveer 35%. Zolpidem heeft geen farmacologisch actieve metabolieten.

### **Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?**

Nee.

### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

## **Patiënten informatie in de bijsluiter**

### **Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?**

Een dosering van 5 mg (1/2 tablet) wordt aanbevolen voor oudere of verzwakte patiënten die extra gevoelig zijn voor de werking van zolpidem. Deze dosering mag

alleen onder uitzonderlijke omstandigheden overschreden worden. Voor alle patiënten geldt dat een dosering van 10 mg per dag niet overschreden dient te worden.(1)

## Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [zolpidem](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [zolpidem](#).
3. Ephorrapport [Hypnotica](#)
4. <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-slaapproblemen-en-slaapmiddelen>
5. <https://deprescribing.org/wp-content/uploads/2018/08/BZRA-deprescribing-algorithms-2018-English.pdf>
6. Scharf M, Vogel G, Kaffeman M et al. Dose-response of zolpidem in elderly patients with chronic insomnia [abstract]. *Sleep Res* 1991; 20: 84.
7. Fairweather DB, Kerr JS, Hindmarch I. The effects of acute and repeated doses of zolpidem on subjective sleep, psychomotor performance and cognitive function in elderly volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:597-601.
8. Shaw SH, Curson H en Coquelin JP. A double-blind, comparative study of zolpidem and placebo in the treatment of insomnia in elderly psychiatric in-patients. *J Int Med Res* 1992; 20: 150-161.
9. Roger M, Attali R, Coquelin JP. Multicenter, double-blind, controlled comparison of zolpidem and triazolam in elderly patients with insomnia [abstract] *Clin Therapeutics* 1993;15:127-36.
10. Leppik IE, Roth-Schechter B, Gray GW, Cohen MA and Owens D. Double-Blind, Placebo-Controlled Comparison of Zolpidem, Triazolam, and Temazepam in Elderly Patients With Insomnia. *Drug development research* 1997; 40:230-238.
11. Ancoli-Israel S, Walsh JK, Mangano RM, Fujimori M. Zaleplon A. Novel nonbenzodiazepine hypnotic, effectively treats insomnia in elderly patients without causing rebound effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 1999;1:114-20.
12. Kang DY, Park S, Rhee CW, kim Y-J, Choi N-K, lee J and Park B-J Zolpidem use and risk of fracture in elderly insomnia patients. *J Prev Med Public Health*. 2012; 45: 219-226.
13. Glass J, Lanctot KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331(7526):1169.
14. Shih H-I, Lin C-C, Tu Y-F, Chang C-M, Hsu H-C, Chi C-H and Kao C-H. An Increased Risk of Reversible Dementia May Occur After Zolpidem Derivative Use in the Elderly Population. A Population-Based Case-Control Study. *Medicine* 2015; 94(17):e809.
15. Cheng H-T, Lin F-J, Erickson SR, Hong J-L and Wu C-H. The Association Between the Use of Zolpidem and the Risk of Alzheimer's Disease Among Older People. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65: 2488-2495.
16. Olubodun JO, Ochs HR, von Moltke LL, Roubenoff R, Hesse LM, Harmatz JS, Shader RI, Greenblatt DJ. Pharmacokinetic properties of zolpidem in elderly and young adults: possible modulation by testosterone in men. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56:297-304.
17. Bianchetti G, Dubruc C, Thiercelin JP et al. Clinical pharmacokinetics of zolpidem in various physiological and pathological conditions. In: Sauvanet JP, Langer SZ,

- Morselli PL. editors. Imidazopyridines in sleep disorders: a novel experimental and therapeutic approach. New York: Raven Press 1988: 155-163.
18. Holm KJ, Goa KL. Zolpidem. An Update of its Pharmacology, Therapeutic Efficacy and Tolerability in the Treatment of Insomnia. *Drugs* 2000;59(4):865-889.
  19. Guerault E, Chaumet-Riffaud AE, Morselli PL, et al. Neurological adverse event profile in the elderly with zolpidem 5 and 10 mg: a retrospective evaluation of European phase II and III studies [abstract]. *J Sleep Res* 1992; 1 Suppl. 1: 89.
  20. Allain H and Monti J. General safety profile of zolpidem: safety in elderly, overdose and rebound effects. *Eur. Psychiatry* 1997; 12(suppl 1): 21-29.
  21. Darcourt G, Pringuey D, Sallière D and Lavoisy J. The safety and tolerability of zolpidem\_ an update. *J. Psychopharmacology* 1999; 13(1): 81-93.
  22. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Singh NN, Steinberg F, Roth T, Harris S and Kapil RP. Pharmacokinetics of zolpidem from sublingual zolpidem tartrate tablets in healthy elderly versus non-elderly subjects. *Drugs Aging* 2014; 31: 731-736.