


Zolpidemtartraat Aurobindo 5 mg, 10 mg, filmomhulde tabletten RVG 121164, 121165	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2211 Pag. 1 van 15

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolpidemtartraat Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten
Zolpidemtartraat Aurobindo 10 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zolpidemtartraat Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg zolpidemtartraat.
Hulpstof met bekend effect: Elke 5 mg filmomhulde tablet bevat 43,8 mg lactosemonohydraat.

Zolpidemtartraat Aurobindo 10 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg zolpidemtartraat.
Hulpstoffen met bekend effect: Elke 10 mg filmomhulde tablet bevat 87,6 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Zolpidemtartraat Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten, met de inscriptie "E" op één zijde en "78" op de andere zijde.

Zolpidemtartraat Aurobindo 10 mg, filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten, met de inscriptie "E" op één zijde en "80" met een breukstreep tussen de "8" en de "0" op de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties


Zolpidem is geïndiceerd voor kortdurende behandeling van slapeloosheid bij volwassenen.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Duur van de behandeling

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

Zolpidemtartraat Aurobindo 5 mg, 10 mg, filmomhulde tabletten RVG 121164, 121165	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2211 Pag. 2 van 15

Zoals bij alle hypnotica, wordt langdurig gebruik niet aanbevolen en dient een behandeling niet langer dan vier weken te duren. In bepaalde situaties kan een verlenging tot voorbij de maximale behandelduur noodzakelijk zijn; als dat zo is, dient dit slechts plaats te vinden na re-evaluatie van de toestand van de patiënt.

Dosering

Volwassenen

Zolpidem werkt snel en moet daarom direct vóór het slapengaan, of in bed worden ingenomen.

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

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

Voor alle patiënten geldt dat de dosering zolpidem van 10 mg niet hoger mag zijn dan 10 mg.

Ouderen (ouder dan 65 jaar) of verzwakte patiënten

Oudere of verzwakte patiënten kunnen extra gevoelig zijn voor de werking van zolpidem en daarom wordt een dosering van 5 mg aanbevolen. Deze aanbevolen dosering dient niet te worden overschreden.

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie vindt de klaring van het middel niet zo snel plaats als bij patiënten met een normale leverfunctie; daarom dient de dosering te starten bij 5 mg en dient extra voorzichtigheid te worden betracht bij oudere patiënten. Bij volwassenen (jonger dan 65 jaar) mag deze dosering alleen verhoogd worden tot maximaal 10 mg wanneer de klinische response onvoldoende is en het medicijn goed verdragen wordt. Ernstige leverinsufficiëntie is een contra-indicatie. *Zie rubriek 5.2.*

Pediatrische patiënten

Zolpidem wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, vanwege een gebrek aan gegevens om het gebruik in deze leeftijdsgroep te ondersteunen. Het beschikbare bewijs uit placebogecontroleerde klinische studies wordt weergegeven in rubriek 5.1.

Chronische respiratoire insufficiëntie


Bij patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie wordt een lagere dosering aanbevolen (zie rubriek 4.4 onder "Specifieke patiëntengroepen").

Wijze van toediening

Zolpidemtartraat Aurobindo dient oraal te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor zolpidemtartraat of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Slaapapneusyndroom.
- Myasthenia gravis.

Zolpidemtartraat Aurobindo 5 mg, 10 mg, filmomhulde tabletten RVG 121164, 121165	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2211 Pag. 3 van 15

- Acute en/of ernstige respiratoire insufficiëntie.
- Kinderen en adolescenten onder de 18 jaar.
- Die eerder last hebben gehad van complex slaapgedrag na het gebruik van zolpidem (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

De oorzaak van slapeloosheid dient, waar mogelijk, te worden vastgesteld. Onderliggende aandoeningen dienen behandeld te worden voordat een slaapmiddel wordt voorgeschreven. Het falen van de behandeling van slapeloosheid na een behandelingsduur van 7-14 dagen kan duiden op het aanwezig zijn van een primaire psychische of lichamelijke aandoening, waarbij de patiënt zorgvuldig en regelmatig herbeoordeeld dient te worden.

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

Gewenning

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

Afhankelijkheid


Gebruik van benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen kan leiden tot de ontwikkeling van fysieke en psychische afhankelijkheid van deze middelen. Het risico op afhankelijkheid wordt verhoogd door de dosering en de behandelingsduur. Het is ook groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychiatrische stoornissen en/of drugsverslaving, alcohol- of drugsmisbruik. Deze patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd bij het toedienen van hypnotica. Afhankelijkheid kan ook optreden bij therapeutische doses en/of bij personen die geen geïndividualiseerde risicofactor vertonen. Na het ontstaan van fysieke afhankelijkheid gaat het abrupt staken van de behandeling gepaard met het optreden van onthoudingsverschijnselen. Deze kunnen bestaan uit: hoofdpijn of spierpijn, extreme angst en spanning, rusteloosheid, verwardheid en geïrriteerdheid en slapeloosheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen zich voordoen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusie, doof gevoel en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties of epileptische aanvallen.

Rebound slapeloosheid

Na het staken van de behandeling met een slaapmiddel kan zich een voorbijgaand syndroom voordoen, waarbij de symptomen die aanleiding hebben gegeven tot de behandeling met een benzodiazepine of een benzodiazepine-achtige stof, in versterkte mate terugkeren. Het kan gepaard gaan met andere reacties zoals stemmingsveranderingen, angst en rusteloosheid.

Het is belangrijk dat de patiënt op de hoogte is van het optreden van "rebound"-fenomenen, zodat ongerustheid over zulke symptomen wordt verminderd indien deze zich na het beëindigen van behandeling met het middel zouden voordoen. Er zijn aanwijzingen dat, in geval van benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen met een korte werkingsduur, onthoudingsverschijnselen manifest kunnen worden binnen het doseringsinterval, met name wanneer de dosering hoog is.

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

Zolpidemtartraat Aurobindo 5 mg, 10 mg, filmomhulde tabletten RVG 121164, 121165	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2211 Pag. 4 van 15

Patiënten met verlengd QT-syndroom

Aangezien een in-vitro-, elektrofysiologisch, cardiaal onderzoek heeft aangetoond dat zolpidem het potentieel heeft om QT-verlenging te veroorzaken, kunnen mogelijke gevolgen bij patiënten met het verlengd QT-syndroom niet worden uitgesloten.

Behandelduur

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

Het kan nuttig zijn om de patiënt bij het begin van de behandeling te informeren over de beperkte behandelduur en precies uit te leggen hoe de dosis geleidelijk wordt verlaagd wanneer de behandeling wordt gestopt.

Verslechtering van de psychomotoriek de volgende dag

Net als andere sedativa/hypnotica heeft zolpidem een onderdrukkend effect op het centrale zenuwstelsel (CZS).

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 direct voor het slapengaan en mag diezelfde nacht niet opnieuw worden toegediend.

Amnesie


Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen kunnen leiden tot anterograde amnesie. Dit komt meestal enkele uren na inname van het middel voor. Om het risico te verminderen moeten de patiënten ervoor zorgen dat ze 8 uur ononderbroken kunnen slapen (zie rubriek 4.8).

Psychische en "paradoxe" reacties

Bij gebruik van benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen is bekend dat de volgende reacties kunnen optreden: rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, waanideeën, woede-aanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, verergerde slapeloosheid, en andere ongunstige gedragseffecten. Indien deze voorkomen, dient gebruik van het middel gestaakt te worden. Deze klachten komen waarschijnlijk meer voor bij oudere patiënten.

Slaapwandelen en soortgelijk gedrag

Slaapwandelen en ander soortgelijk gedrag zoals "slaaprijden", bereiden en eten van voedsel, het hebben van telefoongesprekken of het hebben van seks, zonder de gebeurtenis te kunnen herinneren, zijn gemeld bij patiënten die zolpidem hadden gebruikt en niet volledig wakker waren. Deze gebeurtenissen kunnen voorkomen tijdens het eerste gebruik of de daaropvolgende keren van gebruik van zolpidem. Het gebruik van alcohol en andere CNS-onderdrukkende middelen in combinatie met zolpidem lijkt het risico op dit gedrag te vergroten. Dit geldt ook voor het innemen van meer zolpidem dan de aanbevolen maximale dosis. Het stoppen van het gebruik van zolpidem dient sterk overwogen te worden voor patiënten die dit soort gedrag melden (zie ook rubriek 4.5 en rubriek 4.8).

Zolpidemtartraat Aurobindo 5 mg, 10 mg, filmomhulde tabletten RVG 121164, 121165	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2211 Pag. 5 van 15

Specifieke patiëntengroepen

Oudere of verzwakte patiënten dienen een lagere dosering te ontvangen; zie aanbevolen dosering (rubriek 4.2).

Vanwege het spierverslappende en verdovende effect bestaat er voornamelijk bij oudere patiënten wanneer ze 's nachts opstaan een risico op vallen en daaruit voortvloeiend letsel.

Hoewel een aanpassing in de dosering niet noodzakelijk is, dient voorzichtigheid betracht te worden bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Voorzichtigheid is geboden indien zolpidem wordt voorgeschreven aan patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie, aangezien benzodiazepinen aantoonbaar het ademhalingscentrum kunnen remmen.

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

Pediatrische populatie

Zolpidemtartraat dient niet te worden voorgeschreven aan deze populatiegroep (zie rubriek 4.2).

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen worden niet aanbevolen voor de primaire behandeling van patiënten met een psychotische aandoening.


Depressieve patiënten

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen zoals zolpidem dienen niet te worden gebruikt zonder adequate behandeling van de depressie of angst samenhangend met de depressie (suicide kan hierdoor bij dergelijke patiënten worden uitgelokt). Zolpidem dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten die verschijnselen van een depressie vertonen. Suïcidale neigingen kunnen aanwezig zijn. In verband met de mogelijkheid van opzettelijke overdosering door de patiënt dient de laagst beschikbare hoeveelheid van het middel aan deze patiënten te worden verstrekt. Pre-existente depressie kan zich ontpoppen tijdens het gebruik van zolpidem. Omdat slaperigheid een symptoom van depressie kan zijn, dient de patiënt opnieuw te worden geëvalueerd als de slaperigheid blijft bestaan.

Patiënten met drugs- of alcoholmisbruik in de anamnese: benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen dienen met buitengewone voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik. Deze patiënten dienen onder streng toezicht te staan wanneer zij zolpidem gebruiken aangezien het gevaar bestaat van gewenning en psychische afhankelijkheid.

Risico's door gelijktijdig gebruik van opioïden:

Gelijktijdig gebruik van Zolpidemtartraat Aurobindo en opioïden kan leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's is gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals Zolpidemtartraat Aurobindo met opioïden uitsluitend toegestaan bij patiënten voor wie er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden zijn. Indien er wordt besloten om Zolpidemtartraat Aurobindo gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dan moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn (zie ook de algemene dosisaanbeveling in rubriek 4.2).

Zolpidemtartraat Aurobindo 5 mg, 10 mg, filmomhulde tabletten RVG 121164, 121165	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2211 Pag. 6 van 15

De patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt sterk aanbevolen om patiënten en hun zorgverleners (indien van toepassing) op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Suïcidaliteit

Sommige epidemiologische onderzoeken wijzen op een verhoogde incidentie van zelfmoord- en zelfmoordpogingen bij patiënten met of zonder depressie en die behandeld worden met benzodiazepines of hypnotica, waaronder zolpidem. Een oorzakelijk verband is echter niet aangetoond. Er zijn geen klinische significante farmaco-kinetische en farmaco-dynamische interacties geobserveerd tijdens gelijktijdige toediening van SSRI's (zie rubriek 4.5).

Ernstige letsels:

Vanwege de farmacologische eigenschappen, kan zolpidem slaperigheid en een verminderd bewustzijn veroorzaken, wat kan leiden tot vallen en bijgevolg tot ernstige letsels.

Hulpstoffen

Zolpidemtartraat Aurobindo bevat lactose.

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

Zolpidemtartraat Aurobindo bevat natrium

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

Voorzichtigheid dient betracht te worden wanneer zolpidem gebruikt wordt in combinatie met andere psychoactieve geneesmiddelen.

Zolpidemtartraat mag niet worden gebruikt in combinatie met alcohol. 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

Versterking van de depressieve werking op het centraal zenuwstelsel kan ontstaan bij gelijktijdig gebruik met antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa/spierverslappers, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica, anesthetica en sederende 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 rubriek 4.7). Er werden ook incidentele gevallen van visuele hallucinaties gemeld bij patiënten die zolpidem met antidepressiva, waaronder bupropion, desipramine, fluoxetine, sertraline en venlafaxine, innamen.

Fluvoxamine is een potente remmer van CYP1A2 en een milde tot matige remmer van CYP2C9 en CYP3A4. Het gelijktijdig toedienen van fluvoxamine kan de bloedspiegels van zolpidem verhogen. Daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen.

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

Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer zolpidem gebruikt wordt in combinatie met andere CZS-onderdrukkende middelen (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Zolpidemtartraat Aurobindo 5 mg, 10 mg, filmomhulde tabletten RVG 121164, 121165	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2211 Pag. 7 van 15

CYP450-remmers en –inductoren

Substanties die bepaalde lever enzymen remmen (voornamelijk cytochroom P450) kunnen het effect van sommige hypnotica potentieel versterken.

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

Rifampicine induceert het metabolisme van zolpidem, hetgeen resulteert in een afname van ongeveer 60 % in piekplasmaconcentraties en waarschijnlijk in een verminderde werkzaamheid. Vergelijkbare effecten zijn ook te verwachten met andere sterke inductoren van de cytochroom P450-enzymen zoals carbamazepine, fenytoïne en St. Janskruid. Het is aangetoond dat St. Janskruid een farmacokinetische interactie heeft met zolpidem. De gemiddelde C_{max} en AUC verlaagde met 33,7% en 30,0% met gelijktijdige toediening van St. Janskruid met zolpidem in vergelijking met alleen zolpidem. Gelijktijdige toediening met Sint-Janskruid kan de spiegels van zolpidem in het bloed verlagen en wordt daarom niet aanbevolen.

Middelen die leverenzymen remmen (in het bijzonder CYP3A4) zoals grapefruitsap kunnen de plasma concentraties doen toenemen en de werking van zolpidem versterken. Wanneer zolpidem echter wordt toegediend met itraconazol (CYP3A4-remmer) zijn de farmacokinetische en farmacodynamische effecten niet wezenlijk anders. De klinische relevantie van deze resultaten is onbekend.

Gelijktijdige toediening van zolpidem en ketoconazol (200 mg tweemaal daags), een krachtige CYP3A4-remmer, verlengt de halfwaardetijd van zolpidem. De totale blootstelling aan zolpidem werd met 83% verhoogd en de schijnbare orale klaring werd verlaagd. Het is niet nodig om een routinematige dosisaanpassing uit te voeren, maar de patiënt moet geïnformeerd worden over de potentiële verhoging van het sedatieve effect wanneer ketoconazol en zolpidem gelijktijdig worden gebruikt. Verlaging van de zolpidemdosering kan overwogen worden als een behandeling met ketoconazol wordt gestart.

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

Gelijktijdige toediening van spierverslappers kan het spierverslappende effect en het risico op vallen versterken, vooral bij oudere patiënten en bij hogere dosering (zie rubriek 4.4).


Andere geneesmiddelen

Bij gelijktijdige toediening van zolpidem met warfarine, haloperidol, chloorpromazine, digoxine, ranitidine, werden geen significante farmacokinetische interacties waargenomen.

Opioïden:

Het gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals Zolpidemtartraat Aurobindo met opioïden verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden door het additief dempende effect op het centraal zenuwstelsel. De dosering en de duur van de gelijktijdige behandeling moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zolpidemtartraat Aurobindo 5 mg, 10 mg, filmomhulde tabletten RVG 121164, 121165	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2211 Pag. 8 van 15

Zwangerschap

Zolpidem passeert de placenta.

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

Gevallen van verminderde foetale beweging en foetale hartslagvariabiliteit zijn beschreven na toediening van benzodiazepines of benzodiazepine-achtige stoffen tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap.

Er zijn onvoldoende gegevens om de veiligheid van zolpidem te kunnen beoordelen tijdens zwangerschap en lactatie. Hoewel proefdierstudies geen teratogene of embryotoxische effecten hebben aangetoond, is de veiligheid tijdens de zwangerschap bij de mens niet vastgesteld. Daarom dient zolpidem niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap, met name tijdens het eerste trimester.

Indien zolpidem wordt voorgeschreven aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd, dient zij te worden aangemoedigd 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.

Indien zolpidem om dwingende medische redenen toegediend wordt tijdens de laatste fase van de zwangerschap of tijdens de bevalling, kunnen effecten op de pasgeborene, zoals hypothermie, hypotonie, problemen bij het zogen ('Floppy Infant Syndrome') en matige ademhalingsdepressie verwacht worden als gevolg van de farmacologische werking van het middel. Gevallen van ernstige neonatale ademhalingsdepressies zijn gerapporteerd.

Bij pasgeborenen van moeders die langdurig benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen hebben gebruikt tijdens de laatste maanden van de zwangerschap kunnen, ten gevolge van het ontwikkelen van lichamelijke afhankelijkheid, onthoudingsverschijnselen optreden in de postnatale periode. Monitoring van de pasgeborene in de postnatale periode wordt aanbevolen.

Borstvoeding


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

Vruchtbaarheid

In dierproeven zijn geen nadelige effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid aangetoond. De waargenomen effecten waren beperkt tot onregelmatige oestrogeencycli en verlengde preoïtale intervallen bij een hoge dosis.

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

Zolpidemtartraat Aurobindo 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/dubbelzien en een verminderde alertheid en rijvaardigheid de ochtend na de behandeling (zie rubriek 4.8). Om dit risico tot een

Zolpidemtartraat Aurobindo 5 mg, 10 mg, filmomhulde tabletten RVG 121164, 121165	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2211 Pag. 9 van 15

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 gebruiken wanneer zij zolpidem gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn vermeld in onderstaande tabel en frequenties zijn gedefinieerd als: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan niet worden geschat met de beschikbare gegevens).

Er zijn aanwijzingen dat het optreden van bijwerkingen die in verband zijn gebracht met het gebruik van zolpidem, afhankelijk is van de dosis; dit geldt in het bijzonder voor sommige bijwerkingen van het centraal zenuwstelsel. In theorie zouden deze dosis-afhankelijke bijwerkingen minder moeten zijn als zolpidem direct voor het naar bed gaan wordt ingenomen. Ze komen het vaakst voor bij oudere patiënten.

Systeem Orgaan Klasse	Frequentie				
	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	hogere luchtweginfectie, lagere luchtweginfectie				
Immuunsysteem-aandoeningen					Angioneurotische stoornissen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		eetluststoornis			
Psychische stoornissen*	hallucinaties, agitatie, nachtmerries, verergerde slapeloosheid, depressie	verwardheid, geïrriteerdheid, euforische stemming, rusteloosheid, agressie, somnambulisme (slapwandelen of slaaprijden)	verandering in libido	waanvoorstellingen, afhankelijkheid	woede-uitbarstingen, psychosen, abnormaal gedrag, misbruik.
Zenuwstelsel-aandoeningen	slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, amnesie, slaperigheid gedurende de volgende dag, verminderde	paresthesie, tremor, aandachtsstoornissen, spraakstoornissen.	verminderd bewustzijn, ataxie		

Zolpidemtartraat Aurobindo 5 mg, 10 mg, filmomhulde tabletten RVG 121164, 121165	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2211 Pag. 10 van 15

	waakzaamheid				
Oogaandoeningen		dubbel zien, wazig zien	verminderd zien		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	duizeligheid				
Ademhalings-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				ademhalingsdepressie rubriek 4.4	
Maagdarmstelselaandoeningen	diarree, misselijkheid, braken, buikpijn				
Lever- en gal-aandoeningen		verhoogde leverenzymen	Hepato- cellulaire, cholestatische of gemengde vormen van leverbeschadiging		
Huid- en onderhuidaandoeningen		huiduitslag, pruritus, hyperhidrose	urticaria		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	rugpijn	artralgie, myalgie, spierspasmen, nekpijn en spierzwakte			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaa tsstoornissen	vermoeidheid		Stoornissen in het lopen, vallen (met name bij oudere patiënten en wanneer zolpidem niet is ingenomen volgens voorschrift)		Geneesmidde len tolerantie

*Meeste van deze psychische bijwerkingen zijn gerelateerd aan paradoxale reacties (zie rubriek 4.4).

Amnesie


Anterograde amnesie kan voorkomen bij gebruik van therapeutische doseringen, waarbij het risico hierop toeneemt bij hogere doseringen. Om het risico te verminderen, moeten patiënten ervoor zorgen dat ze een ononderbroken slaap van 8 uur kunnen hebben. Amnestische effecten kunnen gepaard gaan met ongepast gedrag (zie rubriek 4.4).

Depressie

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

Psychiatrische en "paradoxale" reacties

Reacties zoals rusteloosheid, agitatie, geïrriteerdheid, agressie, wanen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychoses, ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen

Zolpidemtartraat Aurobindo 5 mg, 10 mg, filmomhulde tabletten RVG 121164, 121165	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2211 Pag. 11 van 15

voorkomen bij het gebruik van benzodiazepines of benzodiazepine-achtige stoffen. De kans op deze reacties is groter bij ouderen (zie rubriek 4.4).

Afhankelijkheid

Gebruik (zelfs in therapeutische doseringen) kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid: stoppen met de behandeling kan leiden tot onthoudings- of ‘rebound’-verschijnselen (zie rubriek 4.4).

Psychische afhankelijkheid kan ook voorkomen. Misbruik is gemeld bij drugsverslaafden die verslaafd zijn aan verschillende drugs.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Uit meldingen van overdosering met zolpidem, alleen of met andere middelen die het CZS onderdrukken (waaronder alcohol), blijkt dat de mate van bewustzijnsverlies varieert van slaperigheid tot coma. Ook zijn er sterfgevallen gemeld. In minder ernstige gevallen kan slaperigheid, verwarring, lethargie en depressie voorkomen; in ernstigere gevallen kan ataxie, hypotonie, spierhypotonie, ademhalingsdepressie en zelden coma voorkomen. In zeer zeldzame gevallen is een fatale afloop gerapporteerd.

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

Algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen dienen genomen te worden, samen met maatregelen om absorptie te verminderen, zoals maaglediging (alleen binnen 1 uur na inname, en in andere potentieel ernstige intoxicaties) en het toedienen van geactiveerd kool. Intraveneuze vloeistoffen kunnen zo nodig worden toegediend. Het monitoren van respiratoire en cardiovasculaire functies op een intensive care afdeling dient overwogen te worden. Sederende middelen dienen niet toegediend te worden, zelfs indien opwinding zich voordoet.

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


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

Vanwege het hoge verdelingsvolume en eiwitbinding van zolpidem zijn hemodialyse en gedwongen diurese geen doeltreffende maatregelen.

Zolpidem is niet dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Zolpidemtartraat Aurobindo 5 mg, 10 mg, filmomhulde tabletten RVG 121164, 121165	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2211 Pag. 12 van 15

Farmacotherapeutische groep: Slaapmiddelen en kalmerende middelen, Benzodiazepine verwante geneesmiddelen.

ATC classificatie: N05CF02.

Werkingsmechanisme

Zolpidem, een imidazopyridine, is een benzodiazepine-achtige slaap-inducerende stof.

In experimenteel onderzoek is aangetoond dat het sederende eigenschappen vertoont bij lagere doseringen dan die nodig zijn om anticonvulsieve, spierrelaxerende of anxiolytische effecten te verkrijgen. Deze effecten zijn gerelateerd aan een specifieke agonistische activiteit op centrale receptoren die behoren tot het "GABA_A- ω " (BZ₁ & BZ₂)-macromoleculaire receptor"-complex, dat het openen van het chloride-ionkanaal moduleert. Deze effecten worden teruggedraaid door de benzodiazepine antagonist flumazenil. Zolpidem werkt voornamelijk op de ω_1 (BZ₁)-receptor-subtypes. De klinische relevantie is niet bekend.

Dierstudies: De selectieve binding van zolpidem met omega-1-subunits kan mogelijk de zichtbaar afwezige hypnotische dosis van myorelaxant en anti-convulsieve effecten in dieren verklaren, welke zich normaliter uiten met benzodiazepines die niet-selectief zijn voor omega-1 subunits.

Humaan gebruik: Zolpidem verlaagt de slaap-latentie en het aantal ontwakeningen, en verhoogt de slaapduur en slaapkwaliteit. Deze effecten zijn geassocieerd met een EEG-profiel die karakteristiek is voor zolpidem. Studies die het percentage slaap hebben gemeten tijdens elke slaapfase, tonen aan dat zolpidem de slaapfasen behoudt. Met de aanbevolen dosis heeft zolpidem geen invloed op de paradoxale slaap duur (REM). Alle geïdentificeerde effecten door zolpidem kunnen worden teruggedraaid met de benzodiazepine-antagonist flumazenil.

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 is niet bij kinderen jonger dan 18 jaar vastgesteld. Een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie bij 201 kinderen van 6-17 jaar met slapeloosheid die samengaat met Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) heeft geen werkzaamheid van zolpidem 0,25 mg / kg / dag (met een maximum van 10 mg / dag) aangetoond in vergelijking met placebo. Psychische aandoeningen en aandoeningen van het zenuwstelsel zijn de meest voorkomende optredende bijwerkingen tijdens behandeling met zolpidem versus placebo inclusief 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

Zolpidemtartraat Aurobindo 5 mg, 10 mg, filmomhulde tabletten RVG 121164, 121165	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2211 Pag. 13 van 15

Zolpidem wordt snel geabsorbeerd, waarbij de hypnotische werking eveneens snel intreedt. Na orale toediening bedraagt de biologische beschikbaarheid van zolpidem ongeveer 70%. Bij therapeutische doseringen is de kinetiek lineair. Het therapeutische plasmaniveau ligt tussen 80 en 200 ng/ml.

Distributie

Het verdelingsvolume bij volwassenen bedraagt 0,54 l/kg en neemt af tot 0,34 l/kg bij ouderen.

De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 92%. Het "first-pass"-metabolisme door de lever bedraagt ongeveer 35%. Herhaalde toediening heeft geen effect op de eiwitbinding, wat duidt op het ontbreken van een competitief effect tussen zolpidem en zijn metabolieten voor de bindingsplaatsen.

Eliminatie

De plasma-halfwaardetijd is kort. De gemiddelde plasma-halfwaardetijd na toediening van zolpidem was 2,85 uur (5 mg) en 2,65 uur (10 mg). De werkingsduur van zolpidem is maximaal 6 uur.

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

Uit klinisch onderzoek is gebleken dat zolpidem niet dialyseerbaar is.

Speciale patiëntengroepen

Bij patiënten met nierinsufficiëntie, waaronder patiënten die gedialyseerd worden, is een matige vermindering van de klaring waargenomen. De andere farmacokinetische parameters blijven onveranderd.

Bij oudere patiënten en bij patiënten met leverinsufficiëntie wordt de biologische beschikbaarheid van zolpidem verhoogd. De klaring wordt verminderd en de eliminatie-halfwaardetijd wordt verlengd (ongeveer 10 uur).

Bij patiënten met levercirrose werd een vijfvoudige toename in AUC en een drievoudige toename van de halfwaardetijd waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek


Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Effecten in preklinische onderzoeken werden waargenomen alleen bij doseringen die ruim boven de maximale humane blootstellingswaardes lagen en hebben derhalve weinig betekenis voor het klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen:

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (PH-101)
Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Zolpidemtartraat Aurobindo 5 mg, 10 mg, filmomhulde tabletten RVG 121164, 121165	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2211 Pag. 14 van 15

Magnesiumstearaat

Tabletcoating:

Hypromellose

Macrogol 400

Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Zolpidemtartraat Aurobindo filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in PVC/PVdC Aluminium folie blisterverpakkingen en HDPE-tablettencontainers met polypropyleen schroefdop.

Verpakkingsgrootte:

Blisterverpakking: 7, 8, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60 en 100 filmomhulde tabletten

HDPE:

30, 100, 250 & 500 Ziekenhuisverpakking filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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


Aurobindo Pharma B.V., Baarnsche Dijk 1, 3741 LN Baarn

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

RVG 121164 Zolpidemtartraat Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten.

RVG 121165 Zolpidemtartraat Aurobindo 10 mg, filmomhulde tabletten.

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

Zolpidemtartraat Aurobindo 5 mg, 10 mg, filmomhulde tabletten RVG 121164, 121165	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2211 Pag. 15 van 15

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 juni 2018

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 19 april 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 5 november 2022