

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Zolpidemtartraat CF 5 mg</i> , filmomhulde tabletten	NL/H/0266	
<i>Zolpidemtartraat CF 10 mg</i> , filmomhulde tabletten	RVG 26423 RVG 26424	
zolpidemtartraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolpidemtartraat CF 5 mg, filmomhulde tabletten.
Zolpidemtartraat CF 10 mg, filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zolpidemtartraat CF 5 mg

Eén filmomhulde tablet bevat: 5 mg zolpidemtartraat.

Zolpidemtartraat CF 10 mg

Eén filmomhulde tablet bevat: 10 mg zolpidemtartraat.

Hulpstof met bekend effect

Elke Zolpidemtartraat CF 5 mg filmomhulde tablet bevat 42,94 mg lactose.

Elke Zolpidemtartraat CF 10 mg filmomhulde tablet bevat 85,88 mg lactose.

Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Zolpidemtartraat CF 5 mg

De tablet is wit tot gebroken wit, ovaal, biconvex, filmomhuld, met de eenzijdige inscriptie "ZIM" en "5".

Zolpidemtartraat CF 10 mg

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zolpidem is geïndiceerd voor kortdurende behandeling van slapeloosheid bij volwassenen in situaties waarbij de stoornis invaliderend is of indien de patiënt als gevolg van deze stoornis ernstig lijdt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Department of Regulatory Affairs	Date: 112-2022	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	-----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Zolpidemtartraat CF 5 mg , filmomhulde tabletten	NL/H/0266 RVG 26423	
Zolpidemtartraat CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 26424	
zolpidemtartraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

Dosering

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. Het mag niet langer duren dan 4 weken, inclusief de periode van uitsluipen. In bepaalde situaties kan een verlenging tot voorbij de maximale behandelduur noodzakelijk zijn, maar dit dient slechts plaats te vinden na herevaluatie van de toestand van de patiënt, aangezien het risico op misbruik en afhankelijkheid toeneemt met de duur van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Volwassenen

De behandeling moet in één keer worden ingenomen en mag diezelfde nacht niet opnieuw worden toegediend. De aanbevolen dagdosering voor volwassenen bedraagt 10 mg en moet onmiddellijk voor het slapengaan worden ingenomen. De laagste werkzame dagelijkse dosis zolpidem moet worden gebruikt en deze mag niet meer dan 10 mg bedragen.

Speciale populaties

Ouderen

Bij oudere of verzwakte patiënten, die extra gevoelig zijn voor de werking van zolpidem, wordt een dosis van 5 mg aanbevolen. Deze dosering mag alleen verhoogd worden tot 10 mg wanneer de klinische respons onvoldoende is en het geneesmiddel goed verdragen wordt.

Milde, matige en ernstige leverinsufficiëntie

Aangezien de klaring en het metabolisme van zolpidemtartraat verminderd zijn bij leverinsufficiëntie, dient de dosering bij deze patiënten te beginnen met 5 mg. Deze dosering mag alleen verhoogd worden tot 10 mg wanneer de klinische respons onvoldoende is en het geneesmiddel goed verdragen wordt. Gebruik bij ernstige leverinsufficiëntie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Maximale dosis

Voor alle patiënten geldt dat een dosering van 10 mg per dag niet overschreden dient te worden.

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.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Dit middel dient onmiddellijk voor het naar bed gaan te worden ingenomen met een hoeveelheid vloeistof.

4.3 Contra-indicaties

Zolpidemtartraat is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 112-2022	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	-----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Zolpidemtartraat CF 5 mg , filmomhulde tabletten	NL/H/0266	
Zolpidemtartraat CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 26423 RVG 26424	
zolpidemtartraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

- met ernstige leverinsufficiëntie
- met acute en/of ernstige respiratoire insufficiëntie
- waarvan bekend is dat ze eerder last hebben gehad van complex slaapedrag na inname van zolpidem, zie rubriek 4.4.
- met slaap-apnoesyndroom.
- Met myasthenia gravis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Algemene informatie met betrekking tot effecten waargenomen na toediening van benzodiazepinen of andere slaapmiddelen en waarmee de arts rekening dient te houden wordt hierna beschreven.

Behandelduur

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

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

Respiratoire insufficiëntie

Aangezien hypnotica het ademhalingscentrum kunnen onderdrukken, is voorzichtigheid geboden als zolpidem wordt voorgeschreven aan patiënten met een verminderde ademhalingsfunctie.

Risico's van gelijktijdig gebruik met opioïden:

Gelijktijdig gebruik van zolpidem en opioïden kan resulteren in sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dienen sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals zolpidem, alleen gelijktijdig met opioïden te worden voorgeschreven indien er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden zijn. Indien besloten wordt om zolpidem, gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dan dient de laagst mogelijke effectieve dosis te worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn (zie ook de algemene doseringsadviezen in rubriek 4.2).

De patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. Dit in acht nemend, wordt sterk aangeraden om patiënten en hun directe omgeving op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Leverinsufficiëntie

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

Afhankelijkheid

Department of Regulatory Affairs	Date: 112-2022	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	-----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Zolpidemtartraat CF 5 mg , filmomhulde tabletten	NL/H/0266 RVG 26423	
Zolpidemtartraat CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 26424	
zolpidemtartraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

Gebruik van zolpidem kan aanleiding geven tot het ontstaan van misbruik en/of fysieke en psychische afhankelijkheid. Het risico op afhankelijkheid neemt toe met de dosering en de behandelduur. Het risico van misbruik en afhankelijkheid is ook verhoogd bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychiatrische aandoeningen en/of alcohol- of drugsmisbruik.

Zolpidem moet met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bestaande of een voorgeschiedenis van alcohol-, verdovende middelen- of drugsmisbruik of afhankelijkheid. Als fysieke afhankelijkheid is ontstaan, gaat het abrupt staken van de behandeling gepaard met het optreden van onthoudingsverschijnselen. Deze kunnen bestaan uit: hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid en geïrriteerdheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen zich voordoen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, doof gevoel en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties of epileptische aanvallen.

Voorzorgen

De oorzaak van slapeloosheid dient, waar mogelijk, te worden vastgesteld en de onderliggende factoren dienen behandeld te worden voordat een slaapmiddel wordt voorgeschreven. Het niet aanslaan van de behandeling van slapeloosheid na een behandelingsduur van 7-14 dagen kan duiden op het aanwezig zijn van een psychische of lichamelijke aandoening en de patiënt moet met regelmatige tussenpozen opnieuw zorgvuldig worden beoordeeld.

Specifieke patiëntengroepen

Oudere of verzwakte patiënten

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

Psychotische aandoening

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

Gebruik bij patiënten met drugs- of alcoholmisbruik in de anamnese

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik dient buitengewone voorzichtigheid te worden betracht. Deze patiënten dienen onder streng toezicht te staan wanneer zij zolpidemtartraat gebruiken, aangezien het gevaar bestaat van gewenning en psychische afhankelijkheid.

Verslechtering van de psychomotoriek de volgende dag

Net als andere sedatieve middelen/hypnotica, heeft zolpidem CZS-onderdrukkende effecten. Het risico op verslechtering van de psychomotoriek de volgende dag, met inbegrip van verminderde rijvaardigheid, is verhoogd wanneer:

- zolpidem wordt ingenomen minder dan 8 uur voordat activiteiten worden uitgevoerd waarbij men mentaal alert moet zijn (zie rubriek 4.7);
- een hogere dosis dan de aanbevolen dosis wordt ingenomen;

Department of Regulatory Affairs	Date: 112-2022	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	-----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Zolpidemtartraat CF 5 mg , filmomhulde tabletten	NL/H/0266	
Zolpidemtartraat CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 26423 RVG 26424	
zolpidemtartraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

- zolpidem gelijktijdig wordt toegediend met andere middelen die het CZS onderdrukken of met andere geneesmiddelen die de bloedspiegels van zolpidem verhogen, of met alcohol of illegale drugs (zie rubriek 4.5).

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

Amnesie

Sedatieve middelen/hypnotica zoals zolpidem kunnen anterograde amnesie veroorzaken. De aandoening treedt meestal enkele uren na inname van het product op. Om het risico te verminderen, moeten patiënten ervoor zorgen dat ze 8 uur ononderbroken kunnen slapen (zie rubriek 4.8).

Patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2)

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

Depressie en suicidaliteit

Sommige epidemiologische onderzoeken laten een verhoogde incidentie zien van geslaagde zelfmoord en zelfmoordpogingen bij patiënten met of zonder depressie die behandeld worden met hypnotica zoals zolpidem. Een causaal verband is niet vastgesteld.

Ondanks het feit dat er geen relevante klinische, farmacokinetische en farmacodynamische interacties met SSRI's zijn aangetoond (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie), dient zolpidem, net als andere sedatieve middelen/hypnotica, met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten die depressieve verschijnselen vertonen.

Suïcidale neigingen kunnen aanwezig zijn. Daarom moet aan deze patiënten de kleinst mogelijke hoeveelheid zolpidem worden toegediend, om de mogelijkheid van opzettelijke overdosering door de patiënt te voorkomen. Een reeds bestaande depressie kan aan het licht komen tijdens het gebruik van zolpidem. Aangezien slapeloosheid een symptoom van depressie kan zijn, moet de patiënt opnieuw worden beoordeeld als de slapeloosheid aanhoudt.

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

Algemene informatie

Gewenning

Een vermindering van de hypnotische werking van sedatieve middelen/hypnotica als zolpidem kan optreden na herhaald gebruik gedurende enkele weken.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 112-2022	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	-----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Zolpidemtartraat CF 5 mg , filmomhulde tabletten	NL/H/0266	
Zolpidemtartraat CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 26423 RVG 26424	
zolpidemtartraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

behandeling met sedatieve middelen/hypnotica, in versterkte mate terugkeren. Dit kan gepaard gaan met andere reacties zoals stemmingsveranderingen, angst en rusteloosheid.

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

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 het middel zouden voordoen. Er zijn aanwijzingen dat, in geval van sedatieve middelen/hypnotica met een korte werkingsduur, onthoudingsverschijnselen manifest kunnen worden binnen het doseringsinterval, met name bij hogere doseringen.

Ernstige letsels:

Vanwege de farmacologische eigenschappen, kan zolpidem slaperigheid en een verminderd bewustzijn veroorzaken, wat kan leiden tot vallen en bijgevolg tot ernstige letsels, zie ook rubriek 4.8.

Patiënten met verlengd QT-syndroom

Een *in-vitro*-, elektrofysiologisch, hartonderzoek toonde aan dat onder experimentele omstandigheden met behulp van zeer hoge concentraties en pluripotente stamcellen zolpidem de hERG-gerelateerde kaliumstromen kan verminderen. Het mogelijke gevolg bij patiënten met een aangeboren lang QT-syndroom is niet bekend. Als voorzorgsmaatregel dient de baten/risicoverhouding van zolpidembehandeling bij patiënten met een bekend congenitaal lang QT-syndroom zorgvuldig te worden overwogen.

Andere psychische en “paradoxe” reacties

Andere psychische en “paradoxe” reacties zoals rusteloosheid, verergerde slapeloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, waanideeën, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen en andere nadelige gedragseffecten zijn bekend bij het gebruik van sedatieve middelen/hypnotica zoals zolpidem. Indien deze reacties voorkomen dient het gebruik van het middel gestaakt te worden. Deze klachten komen waarschijnlijk meer voor bij oudere patiënten.

Somnambulisme en geassocieerd gedrag:

Complexe slaapstoornissen, waaronder slaapwandelen en ander daarmee samenhangend gedrag, zoals 'slaaprijden', eten klaarmaken en eten, telefoneren of seks hebben, met geheugenverlies voor de gebeurtenis zijn gemeld bij patiënten die zolpidem hadden gebruikt en niet helemaal wakker waren. Deze voorvallen kunnen optreden na het eerste of elk volgend gebruik van zolpidem.

Stop het gebruik onmiddellijk als een patiënt complex slaapedrag ervaart, vanwege het risico voor de patiënt en anderen (zie rubriek 4.3). Het gebruik van alcohol en andere CZS-onderdrukkende middelen met zolpidem lijkt het risico op dergelijk gedrag te vergroten, evenals het gebruik van zolpidem in doses die de maximaal aanbevolen dosis overschrijden.

Department of Regulatory Affairs	Date: 112-2022	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	-----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Zolpidemtartraat CF 5 mg , filmomhulde tabletten	NL/H/0266 RVG 26423	
Zolpidemtartraat CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 26424	
zolpidemtartraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

Hulpstoffen

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Alcohol

Gelijktijdige inname met alcohol wordt niet aanbevolen. De sedatieve werking kan verhoogd worden wanneer het middel in combinatie met alcohol wordt gebruikt. Dit beïnvloedt de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

Combinatie met middelen die het CZS onderdrukken

Voorzichtigheid dient betracht te worden wanneer zolpidem gebruikt wordt in combinatie met andere remmers van het CZS (zie rubriek 4.4).

Het onderdrukkend effect op het CZS kan versterkt worden in geval van gelijktijdig gebruik met antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica, anesthetica en sedatieve antihistaminica. Daarom kan het gelijktijdig gebruik van zolpidem met deze geneesmiddelen slaperigheid en verslechtering van de psychomotoriek de volgende dag versterken, met inbegrip van verminderde rijvaardigheid (zie rubriek 4.4 en 4.7).

Er werden ook geïsoleerde gevallen van visuele hallucinaties gemeld bij patiënten die zolpidem met antidepressiva, waaronder bupropion, desipramine, fluoxetine, sertraline en venlafaxine, innamen.

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

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

Opioiden

Het gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals zolpidem met opioiden 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).

CYP450-remmers en -inductoren

Middelen die bepaalde leverenzymen remmen (in het bijzonder cytochroom P450) kunnen de werking van sommige hypnotica zoals zolpidem versterken.

Department of Regulatory Affairs	Date: 112-2022	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	-----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Zolpidemtartraat CF 5 mg , filmomhulde tabletten	NL/H/0266 RVG 26423	
Zolpidemtartraat CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 26424	
zolpidemtartraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

Zolpidem wordt gemetaboliseerd door een aantal enzymen van de cytochroom P450-familie. Het voornaamste enzym is CYP3A4, met gedeeltelijke medewerking van CYP1A2. Het farmacodynamische effect van zolpidem wordt verminderd wanneer het wordt toegediend met een CYP3A4-remmer zoals rifampicine en sint-janskruid. Gelijktijdige toediening van sint-janskruid kan de bloedspiegels van zolpidem verlagen; gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.

Wanneer zolpidem echter werd toegediend met itraconazol (een CYP3A4 remmer) waren die farmacokinetische en farmacodynamische effecten niet significant veranderd. De klinische relevantie van deze resultaten is onbekend.

Gelijktijdige toediening van zolpidem en ketoconazol (200 mg tweemaal daags), een krachtige CYP3A4-remmer, verlengde de halfwaardetijd van zolpidem, verhoogde de totale AUC en verminderde schijnbare orale klaring in vergelijking met zolpidem plus placebo. De totale AUC van zolpidem was matig verhoogd. Bij gelijktijdige toediening met ketoconazol nam deze met een factor 1,83 toe in vergelijking met alleen zolpidem. Een routinematige dosisaanpassing van zolpidem wordt niet nodig geacht, maar patiënten moeten erop worden gewezen dat het gebruik van zolpidem met ketoconazol de sedatieve effecten kan versterken.

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

Andere geneesmiddelen

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van zolpidem wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Dierstudies wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit.

Zolpidem passeert de placenta.

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten) verzameld vanuit cohortonderzoeken heeft geen bewijs geleverd over het optreden van malformaties na blootstelling aan benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Echter, bij enkele case-control-onderzoeken werd een toename waargenomen van het aantal gevallen van gespleten lip en gehemelte geassocieerd met het gebruik van benzodiazepinen tijdens de zwangerschap.

Department of Regulatory Affairs	Date: 112-2022	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	-----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Zolpidemtartraat CF 5 mg , filmomhulde tabletten	NL/H/0266	
Zolpidemtartraat CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 26423 RVG 26424	
zolpidemtartraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

Gevallen van verminderde foetale beweging en variabiliteit in de foetale hartslag zijn beschreven na toediening van benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap. Het toedienen van zolpidem tijdens de laatste fase van de zwangerschap of tijdens de bevalling, is geassocieerd met effecten op de pasgeborene, zoals hypothermie, hypotonie, moeite met voeden ('floppy infant syndroom') en ademnood, als gevolg van de farmacologische werking van dit geneesmiddel. Gevallen van ernstige neonatale respiratoire depressie zijn gemeld.

Bovendien kunnen kinderen van moeders die tijdens de latere fases van de zwangerschap chronisch gebruik hebben gemaakt van sedatieve middelen/hypnotica, mogelijk een fysieke afhankelijkheid ontwikkelen en kunnen zij mogelijk risico lopen op het ontwikkelen van ontwenningssverschijnselen tijdens de postnatale periode. Het wordt aanbevolen om de pasgeborene op gepaste wijze te monitoren tijdens de postnatale periode.

Indien Zolpidemtartraat CF wordt voorgeschreven aan een vrouw in vruchtbare leeftijd, dan moet zij worden aangemoedigd om contact op te nemen met haar arts, over het stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel, als zij zwanger wil worden of het vermoeden heeft zwanger te zijn.

Borstvoeding

Zolpidem gaat in kleine hoeveelheden over in moedermelk. Derhalve dient zolpidem niet te worden gebruikt door moeders die borstvoeding geven. Het effect van zolpidem op de pasgeborene/zuigeling is niet bekend.

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

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 112-2022	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	-----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Zolpidemtartraat CF 5 mg , filmomhulde tabletten	NL/H/0266	
Zolpidemtartraat CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 26423 RVG 26424	
zolpidemtartraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Er is bewijs voor het dosisafhankelijk zijn van reacties gerelateerd aan het gebruik van zolpidem, met name bepaalde CNS-reacties. Zoals in rubriek 4.2 wordt geadviseerd, moeten deze reacties in theorie minder zijn indien zolpidem direct voor het slapen gaan wordt ingenomen. Ze komen het meeste voor bij oudere patiënten.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: Infectie van de bovenste luchtwegen, infectie van de onderste luchtwegen.

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: Angio-oedeem.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: Eetluststoornis.

Psychische stoornissen

Vaak: Hallucinaties, agitatie, nachtmerries, depressie (zie rubriek 4.4).

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

Zelden: Libidostoornis.

Zeer zelden: Wanen, afhankelijkheid, ontwenningverschijnselen of rebound-verschijnselen kunnen voorkomen na stopzetting van de behandeling.

Niet bekend: Woede, abnormaal gedrag.

De meeste van deze psychiatrische bijwerkingen houden verband met paradoxale reacties (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Slaperigheid (ook de volgende dag), verminderde alertheid, hoofdpijn, duizeligheid, verergerde slapeloosheid, cognitieve stoornissen zoals geheugenstoornissen (geheugenverlies, amnesie, anterograde amnesie), ataxie.

Soms: Paresthesie, tremor, aandachtsstoornis, spraakstoornis.

Zelden: Verminderd bewustzijn.

Oogaandoeningen

Vaak: Diplopie, wazig zien.

Zelden: Verminderd zien.

Oor- en labyrintaandoeningen

Vaak: Vertigo.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.4).

Department of Regulatory Affairs	Date: 112-2022	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	-----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Zolpidemtartraat CF 5 mg , filmomhulde tabletten	NL/H/0266 RVG 26423	
Zolpidemtartraat CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 26424	
zolpidemtartraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-11

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Diarree, misselijkheid, braken, buikpijn.

Lever- en galaandoeningen

Soms: Verhoogde leverenzymen.

Zelden: Hepatocellulair, cholestatistische of gemengde vormen van leverbeschadiging (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Huiduitslag, pruritus, hyperhidrose.

Zelden: Urticaria.

Skeletspierstelselen bindweefselaandoeningen

Vaak: Rugpijn.

Soms: Artralgie, myalgie, spierspasmen, nekpijn, spierzwakte.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Vermoeidheid.

Soms: Loopstoornis, vallen (vooral bij oudere patiënten en wanneer zolpidem niet volgens het voorgeschreven advies is ingenomen (zie rubriek 4.4)).

Niet bekend: Geneesmiddelengewenning

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

Tekenen en symptomen

Meldingen van overdosering met zolpidem alleen, of met andere middelen die het CZS onderdrukken (inclusief alcohol) betreffen vermindering van het bewustzijn tot lichte coma en meer ernstige symptomen, waaronder fatale afloop.

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

Behandeling

Algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen dienen genomen te worden. Indien geschikt dient onmiddellijk maagspoeling te worden toegepast. Infuusvloeistoffen kunnen zo nodig worden toegediend. Indien het ledigen van de maag geen zin meer heeft, dient geactiveerde kool te worden gegeven om de absorptie te verminderen. Bewaking van respiratoire en cardiovasculaire functies dient overwogen te worden. Van toediening van sederende middelen dient te worden afgezien, zelfs indien opwinding zich voordoet.

Department of Regulatory Affairs	Date: 112-2022	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	-----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Zolpidemtartraat CF 5 mg , filmomhulde tabletten	NL/H/0266 RVG 26423	
Zolpidemtartraat CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 26424	
zolpidemtartraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-12

Het gebruik van flumazenil kan overwogen worden indien ernstige verschijnselen worden waargenomen. Toediening van flumazenil kan echter 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. Hemodialyse studies bij patiënten met nierfalen die therapeutische doses ontvingen hebben aangetoond dat zolpidem niet dialyseerbaar is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: slaapmiddelen en kalmerende middelen, aan benzodiazepine verwante geneesmiddelen.
ATC code: N05C F02.

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

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

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

Voorlopige onderzoeken met enkelvoudige dosis lieten geen ademhalingsdepressieve effecten zien bij gezonde proefpersonen of personen met lichte of matige COPD.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 112-2022	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	-----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Zolpidemtartraat CF 5 mg , filmomhulde tabletten	NL/H/0266	
Zolpidemtartraat CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 26423 RVG 26424	
zolpidemtartraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-13

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 rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Zolpidemtartraat wordt snel geabsorbeerd, terwijl de hypnotische werking eveneens snel intreedt. Na orale toediening bedraagt de biologische beschikbaarheid van zolpidem ongeveer 70% en is de kinetiek lineair bij therapeutische doseringen. De piekplasmaconcentratie wordt bereikt binnen 30 minuten tot drie uur.

Distributie

Het verdelingsvolume bij volwassenen bedraagt 0,54 l/kg ± 0,02 l/kg en neemt af tot 0,34 l/kg ± 0,05 l/kg bij zeer oude mensen.

Eiwitbinding bedraagt 92,5% ± 0,1%. Het *first-pass* metabolisme door de lever bedraagt ongeveer 35%. Herhaalde toediening heeft uitgewezen dat de eiwitbinding niet verandert. Dit duidt op het ontbreken van een competitief effect tussen zolpidem en zijn metabolieten voor de bindingsplaatsen.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd is kort, gemiddeld 2,4 uur (0,7-3,5) en de werkingsduur 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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 112-2022	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	-----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Zolpidemtartraat CF 5 mg , filmomhulde tabletten	NL/H/0266	
Zolpidemtartraat CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 26423 RVG 26424	
zolpidemtartraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-14

Speciale patiëntengroepen

Plasmaconcentraties bij oudere patiënten en bij patiënten met leverinsufficiëntie zijn verhoogd. Bij patiënten met nierinsufficiëntie, al dan niet gedialyseerd, is een matige vermindering van de klaring. De andere farmacokinetische parameters zijn onveranderd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen therapeutisch relevante gegevens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat
Hypromellose

Filmomhulling:

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol 400

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- Kartonnen doosjes met PVC/PE/PVDC/Al blisters met 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50 en 100 tabletten.
- HDPE tablettencontainers met 30, 100 of 500 tabletten, afgesloten met een kindveilige PP sluiting.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Department of Regulatory Affairs	Date: 112-2022	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	-----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Zolpidemtartraat CF 5 mg , filmomhulde tabletten	NL/H/0266 RVG 26423	
Zolpidemtartraat CF 10 mg , filmomhulde tabletten	RVG 26424	
zolpidemtartraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-15

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtsstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 26423 Zolpidemtartraat CF 5 mg, filmomhulde tabletten.
RVG 26424, Zolpidemtartraat CF 10 mg, filmomhulde tabletten.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 februari 2001
Datum van laatste verlenging: 26 juli 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 29 december 2022

Department of Regulatory Affairs	Date: 112-2022	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	-----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------