

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zolpidem **real** 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Zolpidemtartrat

1 Filmtablette enthält 10 mg Zolpidemtartrat (entsprechend 8,03 mg Zolpidem).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Weiß, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchrille auf beiden Seiten und Prägung „ZIM“ und „10“ auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.

Die Behandlung mit Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Arzneistoffen ist nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angezeigt.

Zolpidem **real** 10 mg wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die verordnete Dosis sollte als Einmalgabe verabreicht werden. In der selben Nacht sollte keine erneute Verabreichung erfolgen.

Die empfohlene Tagesdosis für Erwachsene beträgt 10 mg und wird abends unmittelbar vor dem Schlafengehen eingenommen. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis von Zolpidem verwendet werden. Eine Tagesdosis von 10 mg darf nicht überschritten werden.

Ältere oder geschwächte Patienten und Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei älteren oder geschwächten Patienten, die besonders empfindlich auf Zolpidem reagieren und bei Patienten mit Leberinsuffizienz, bei denen die Metabolisierung verzögert ist und die Clearance der Substanz langsamer erfolgt als bei gesunden Personen, wird eine Dosis von 5 mg empfohlen. Diese Dosierung sollte nur bei klinisch unzureichender Wirkung und bei guter Verträglichkeit des Arzneimittels auf 10 mg erhöht werden.

Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz

Für Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz wird aufgrund des Risikos einer Atemdepression eine niedrigere Dosis empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollen nicht mit Zolpidem **real** 10 mg Film-

tabletten behandelt werden, da keine ausreichenden Daten vorliegen, die eine Behandlung dieser Patientengruppe unterstützen. Die verfügbaren Daten aus placebo-kontrollierten klinischen Studien sind in Abschnitt 5.1 dargestellt.

Art der Anwendung

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte im Allgemeinen wenige Tage bis zu 2 Wochen betragen und, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen. Die Absetzphase sollte auf den einzelnen Patienten abgestimmt sein.

Im Einzelfall kann eine über diesen Zeitraum hinausgehende Behandlung erforderlich sein. Sie sollte jedoch nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes des Patienten erfolgen.

Zolpidem **real** 10 mg Filmtabletten sollten unmittelbar vor dem Schlafengehen mit Flüssigkeit (Wasser) eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwere Leberinsuffizienz,
- Schlafapnoe-Syndrom,
- Myasthenia gravis,
- akute und/oder schwere Ateminsuffizienz,
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Die Ursache für die Schlafstörungen soll, wenn möglich, festgestellt werden. Zugrunde liegende Störungen sollten vor Verschreibung eines Hypnotikums behandelt werden. Falls die Schlafstörungen 7 bis 14 Tage nach Behandlungsbeginn noch andauern, sollte der Patient (ggf. wiederholt) auf mögliche psychische oder physische Erkrankungen untersucht werden.

Die vom Arzt zu berücksichtigenden möglichen Folgen einer Behandlung mit Benzodiazepinen oder anderen Hypnotika werden nachfolgend beschrieben:

Toleranz

Nach wiederholter Einnahme von kurz wirksamen Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen über wenige Wochen kann es zu einem Verlust der Wirksamkeit bezüglich der hypnotischen Wirkung kommen. Während einer Behandlung mit Zolpidem von bis zu 4 Wochen ist jedoch bisher keine ausgeprägte Toleranz aufgetreten.

Abhängigkeit

Die Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen kann zur Entwicklung von physischer und psychischer Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung und ist bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung und/oder einer Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese erhöht. Diese Patienten sollten bei einer

Behandlung mit Hypnotika unter sorgsamer Beobachtung stehen.

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung von Entzugserscheinungen begleitet. Diese können sich in Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, außergewöhnlicher Angst und Spannungszuständen, innerer Unruhe, Verwirrtheit, Reizbarkeit und Schlaflosigkeit äußern. In schweren Fällen können die folgenden Symptome auftreten: Realitätsverlust, Persönlichkeitsstörungen, Hyperakusis, Taubheitsgefühl und Parästhesien in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Halluzinationen oder epileptische Anfälle.

Rebound-Insomnie

Beim Beenden der Hypnotika-Behandlung kann es vorübergehend zu Absetzerscheinungen kommen, wobei die Symptome, die zu einer Behandlung mit Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen führten, in verstärkter Form wieder auftreten können. Als Begleitreaktionen sind Stimmungswechsel, Angstzustände und Unruhe möglich.

Patienten sollten auf mögliche „Rebound-Phänomene“ hingewiesen werden, die bei Absetzen der Behandlung auftreten können, um die Angst vor den Symptomen zu minimieren.

Es gibt Hinweise dafür, dass es bei kurz wirksamen Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen auch innerhalb des Dosierungsintervalls zu Entzugserscheinungen kommen kann, insbesondere bei hoher Dosierung.

Da das Risiko von Entzugs- bzw. Absetz-Phänomenen nach plötzlichem Beenden der Behandlung höher ist, wird empfohlen, die Behandlung durch schrittweise Reduktion der Dosis zu beenden.

Behandlungsdauer

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.2). Sie sollte einschließlich der schrittweisen Absetzphase 4 Wochen nicht übersteigen. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen.

Der Patient sollte zu Beginn der Behandlung über die begrenzte Behandlungsdauer informiert werden und ihm sollte ausführlich die allmähliche Verringerung der Dosis erklärt werden.

Psychomotorische Störungen am Tag nach der Einnahme

Am Tag nach der Einnahme ist das Risiko von psychomotorischen Störungen, einschließlich eingeschränkter Verkehrstüchtigkeit, erhöht, wenn:

- Zolpidem weniger als 8 Stunden vor Aktivitäten eingenommen wird, die erhöhte Aufmerksamkeit erfordern (siehe Abschnitt 4.7);
- eine höhere als die empfohlene Dosis eingenommen wird;
- Zolpidem zusammen mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln oder mit anderen Arzneimitteln, die die Blutspie-

gel von Zolpidem erhöhen, verabreicht wird, oder bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol oder Drogen (siehe Abschnitt 4.5).

Zolpidem sollte als Einmalgabe unmittelbar vor dem Schlafengehen eingenommen werden und in derselben Nacht nicht erneut verabreicht werden.

Amnesie

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Stoffe können anterograde Amnesien verursachen, insbesondere während der ersten Stunden nach der Einnahme. Um das Risiko zu verringern, sollten Patienten sicherstellen, dass sie 8 Stunden ununterbrochen schlafen können (siehe Abschnitt 4.8).

Schlafwandeln und damit assoziierte Verhaltensweisen

Schlafwandeln und damit assoziierte Verhaltensweisen wurden von Patienten berichtet, die Zolpidem eingenommen hatten und nicht vollständig wach waren. Dazu zählen u. a. Auto fahren im Schlaf, Zubeißen und Verzehren von Mahlzeiten, Telefonieren, Geschlechtsverkehr, ohne dass sich die Betroffenen später daran erinnern konnten (Amnesie). Alkohol und andere zentraldämpfende Arzneimittel scheinen das Risiko für solches Verhalten im Zusammenwirken mit Zolpidem zu erhöhen. Gleiches gilt für die Anwendung von Zolpidem in Dosierungen, die über der empfohlenen Maximaldosis liegen. Bei Patienten, die solche Reaktionen (z. B. Auto fahren im Schlaf) berichten, sollte aufgrund des Risikos für den Patienten und andere Personen ein Absetzen von Zolpidem **real** 10 mg Filmtabletten ernsthaft erwogen werden (siehe unter Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit Alkohol und unter 4.8 Nebenwirkungen wie psychiatrische Erkrankungen).

Psychische und „paradoxe“ Reaktionen

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen kann es zu Reaktionen wie Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahn, Wutanfälle, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, Schlafwandeln, unangemessenem Verhalten, zunehmender Schlaflosigkeit und andere unerwünschte Verhaltensänderungen kommen. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Arzneimittel beendet werden. Diese Störungen treten meist bei älteren Patienten auf.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Ältere oder geschwächte Patienten sollten eine niedrigere Dosis erhalten: siehe empfohlene Dosierung (Abschnitt 4.2).

Bedingt durch die muskelrelaxierende Wirkung besteht besonders bei älteren Patienten das Risiko, sich bei nächtlichem Aufstehen durch Sturz eine Fraktur des Hüftgelenkes zuzuziehen.

Obwohl eine Dosisanpassung nicht notwendig ist, sollte Zolpidem bei Patienten mit Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Atemfunktionsstörungen

Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung von Zolpidem **real** 10 mg Filmtabletten bei Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz, da Benzodiazepine die Eigenschaft besitzen, das Atemzentrum zu dämpfen. Es sollte auch berücksichtigt werden, dass Angst oder Agitiertheit als Zeichen einer dekompensierten Ateminsuffizienz beschrieben worden sind.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz sind die Dosierungshinweise in Abschnitt 4.2 zu beachten.

Schwere Leberfunktionsstörungen

Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten nicht mit Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen behandelt werden, da bei ihnen die Gefahr einer Enzephalopathie besteht.

Anwendung bei Patienten mit einer psychotischen Erkrankung:

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Stoffe werden zur primären Behandlung von Psychosen nicht empfohlen.

Anwendung bei Depression:

Obwohl relevante klinische, pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen mit SSRI nicht gefunden wurden, sollte Zolpidem **real** 10 mg Filmtabletten bei Patienten, die Symptome einer Depression zeigen, mit Vorsicht angewendet werden. Suizidale Tendenzen können vorliegen. Da bei diesen Patienten die Möglichkeit einer absichtlichen Überdosierung gegeben ist, sollte ihnen nur die unbedingt notwendige Menge an Zolpidem **real** 10 mg Filmtabletten gegeben werden. Eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Hypnotika/Sedativa wie Zolpidem demaskiert werden. Da Schlaflosigkeit als Symptom einer Depression auftreten kann, sollte bei der Behandlung von Patienten mit anhaltender Schlaflosigkeit die Therapie mit Zolpidem neu bewertet werden.

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Stoffe sollten nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen oder Angstzuständen, die von Depressionen begleitet sind, angewandt werden (bei diesen Patienten kann hierdurch die Suizidgefahr erhöht werden).

Anwendung bei Patienten mit früherem Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch:

Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Stoffe sollten bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden. Diese Patienten sollten aufgrund des Risikos der Gewöhnung und psychischen Abhängigkeit während der Behandlung sorgfältig überwacht werden.

Zolpidem **real** 10 mg Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Zolpidem **real** 10 mg Filmtabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alkohol

Während der Behandlung mit Zolpidem sollte kein Alkohol getrunken werden, da hierdurch die Wirkung von Zolpidem in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt wird. Auch die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, werden durch diese Kombination beeinträchtigt.

Anwendung zusammen mit zentral dämpfenden Arzneimitteln

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Antipsychotika (Neuroleptika), Hypnotika, Anxiolytika/Sedativa, Antidepressiva, Narkoanalogika, Antiepileptika, Narkotika und sedierenden Antihistaminika kann es zu einer Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung kommen.

Daher kann es bei einer gleichzeitigen Einnahme von Zolpidem mit diesen Arzneimitteln verstärkt zu Benommenheit und am folgenden Tag zu psychomotorischen Störungen einschließlich einer eingeschränkten Verkehrstüchtigkeit kommen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.7).

Bei Patienten, die Zolpidem zusammen mit Antidepressiva wie Bupropion, Desipramin, Fluoxetin, Sertralin und Venlafaxin einnehmen, wurde zudem über vereinzelte Fälle von visuellen Halluzinationen berichtet.

Die gleichzeitige Anwendung von Fluvoxamin kann die Blutspiegel von Zolpidem erhöhen; es wird empfohlen, diese nicht zusammen anzuwenden.

Im Fall von Narkoanalogika kann dies zu einer Verstärkung der euphorisierenden Wirkung und damit zu einer Zunahme der psychischen Abhängigkeit führen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxanzien kann die muskelrelaxierende Wirkung verstärkt werden – insbesondere bei älteren Patienten und bei höherer Dosierung. (Sturzgefahr!)

Inhibitoren und Induktoren von CYP450

Zolpidem wird über mehrere hepatische Cytochrom-P450-Enzyme, hauptsächlich über das Enzym CYP3A4 unter Mitwirkung von CYP1A2, verstoffwechselt. Substanzen, die das Cytochrom-P₄₅₀-Isoenzym CYP3A4 induzieren, können den hypnotischen Effekt von Zolpidem reduzieren (z. B. Rifampicin [senkt die Spitzenplasmakonzentration um ca. 60 %], Carbamazepin, Phenytoin). CYP3A4-Hemmer (Azol-Antimykotika, Makrolid-Antibiotika, Grapefruitsaft) können die Zolpidem-Wirkung verstärken. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Zolpidem wurden jedoch bei gleichzeitiger Gabe von Itraconazol nicht signifikant verändert. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unbekannt. Die gleichzeitige Gabe von Zolpidem und Ketoconazol (200 mg zweimal täglich), einem potenten CYP3A4-Hemmer, verlängerte die Eliminationshalbwertszeit von Zolpidem, erhöhte dessen Gesamt-AUC und erniedrigte die Clearance, im Vergleich zur gleichzeitigen Gabe von Zolpidem und Placebo. Bei gleichzeitiger Gabe von Zolpidem und Ketoconazol war die Gesamt-AUC im Vergleich zu alleiniger Ga-

be von Zolpidem um den Faktor 1,83 leicht erhöht. Eine routinemäßige Dosisanpassung für Zolpidem wird im Zusammenhang mit diesen Ergebnissen nicht für nötig erachtet, die Patienten sollten allerdings darauf hingewiesen werden, dass die gleichzeitige Einnahme von Ketoconazol den sedativen Effekt von Zolpidem verstärken kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Ciprofloxacin kann die Blutspiegel von Zolpidem erhöhen; es wird empfohlen, diese nicht zusammen anzuwenden.

Weitere Arzneimittel

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Zolpidem und Ranitidin wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Einschätzung der Sicherheit von Zolpidem **real** 10 mg Filmtabletten während Schwangerschaft und Stillzeit liegen unzureichende Daten vor. Obwohl in Tierversuchen keine teratogenen oder embryotoxischen Wirkungen gefunden wurden, ist die Sicherheit während der Schwangerschaft beim Menschen nicht belegt. Zolpidem sollte deshalb vor allem im ersten Trimenon nicht angewendet werden.

Wenn Frauen im gebärfähigen Alter eine Schwangerschaft planen oder bei sich vermuten, sollten sie ihren Arzt wegen eines Abbruchs der Zolpidem-Behandlung konsultieren.

Wenn Zolpidem aus zwingenden medizinischen Gründen in der späten Phase einer Schwangerschaft oder während der Wehen angewendet wird, können aufgrund des pharmakologischen Wirkprofils von Zolpidem Effekte wie Hypothermie, Hypotonie und eine schwache Atemdepression beim Neugeborenen nicht ausgeschlossen werden.

Nach Einnahme von Zolpidem in Kombination mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln in der Spätphase der Schwangerschaft wurden schwere Fälle von Atemdepression bei Neugeborenen berichtet.

Säuglinge, deren Mütter in der späten Phase der Schwangerschaft über einen längeren Zeitraum Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Stoffe einnehmen, können als Folge einer physischen Abhängigkeit postnatale Entzugserscheinungen entwickeln.

Minimale Mengen von Zolpidem treten in die Muttermilch über. Zolpidem sollte daher während der Stillzeit nicht eingenommen werden, da es keine Untersuchungen über die Wirkungen auf den Säugling gibt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zolpidem **real** 10 mg Filmtabletten haben großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten, die Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen, sollten gewarnt werden,

dass, wie bei anderen Hypnotika, am Morgen nach der Einnahme ein mögliches Risiko von Benommenheit, verlängerter Reaktionszeit, Schwindel, Schläfrigkeit, verschwommenem Sehen/Doppeltsehen und verminderter Aufmerksamkeit sowie beeinträchtigter Verkehrstüchtigkeit bestehen kann (siehe Abschnitt 4.8). Um dieses Risiko zu minimieren, wird empfohlen, dass zwischen der Einnahme von Zolpidem und dem Führen von Fahrzeugen, dem Bedienen von Maschinen sowie Arbeiten in Höhe mindestens 8 Stunden liegen.

Bei alleiniger Anwendung von Zolpidem in therapeutischen Dosen war die Verkehrstüchtigkeit eingeschränkt und es traten Verhaltensweisen wie schlafwandelndes oder übermüdetes Führen eines Fahrzeugs („Schlaffahren“) auf.

Darüber hinaus ist das Risiko für solche Verhaltensweisen bei gleichzeitigem Alkoholkonsum und bei Einnahme von Zolpidem zusammen mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln erhöht (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5). Patienten sollten gewarnt werden, während der Anwendung von Zolpidem keinesfalls Alkohol zu trinken oder andere psychoaktive Substanzen einzunehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen scheinen von der individuellen Empfindlichkeit des Patienten abhängig zu sein und, wenn der Patient nicht sofort zu Bett geht oder schläft, häufiger innerhalb einer Stunde nach Einnahme aufzutreten (siehe Abschnitt 4.2). Nebenwirkungen treten häufiger bei älteren Patienten auf.

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Organsystemen und Häufigkeit eingeteilt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/100$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Infektion des oberen Respirationstraktes, Infektion des unteren Respirationstraktes

Erkrankungen des Immunsystems

Häufigkeit nicht bekannt: angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem)

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: emotionale Dämpfung, Schläfrigkeit am folgenden Tag, Verwirrtheit, Amnesie, Halluzinationen, Agitiertheit, Alpträume

Gelegentlich: Reizbarkeit

Selten: paradoxe Reaktionen, verminderte Libido

Häufigkeit nicht bekannt:

Amnesie

In therapeutischer Dosierung kann eine anterograde Amnesie auftreten, wobei das

Risiko mit der Dosierung zunimmt. Amnesien können mit unangemessenem Verhalten einhergehen (siehe Abschnitt 4.4).

Depression

Eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen demaskiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Psychische und „paradoxe“ Reaktionen

Reaktionen wie Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahn, Wutanfälle, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, Schlafwandeln, unangemessenes Verhalten, zunehmende Schlaflosigkeit und andere unerwünschte Verhaltensänderungen können während der Behandlung mit Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen auftreten. Diese Störungen treten vermehrt bei älteren Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Abhängigkeit

Die Anwendung kann (auch in therapeutischen Dosen) zur Entwicklung einer physischen Abhängigkeit führen; bei Beenden der Therapie können Entzugs- und Rebound-Phänomene auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Psychische Abhängigkeit kann auftreten. Missbrauch ist bei Patienten mit Mehrfachabhängigkeit berichtet worden.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerz, Schwindel, verminderte Aufmerksamkeit, Vertigo, verstärkte Schlaflosigkeit

Gelegentlich: Müdigkeit, Ataxie

Häufigkeit nicht bekannt: Bewusstseinseinstörung

Augenerkrankungen

Häufig: Doppeltsehen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufigkeit nicht bekannt: Atemdepression (siehe unter Abschnitt 4.4 „Atemfunktionsstörungen“)

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Häufig: gastrointestinale Störungen (Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen)

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Erhöhte Leberenzymwerte

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautreaktionen

Häufigkeit nicht bekannt: Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria (Nesselsucht), Hyperhidrosis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelschwäche

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Erschöpfung

Häufigkeit nicht bekannt: Gangunsicherheit, Toleranzentwicklung, Sturzgefahr (insbesondere bei älteren Patienten oder wenn Zolpidem nicht nach Vorschrift eingenommen wurde)

Diese Nebenwirkungen treten vorwiegend zu Therapiebeginn auf und verringern sich in der Regel im Laufe der weiteren Behandlung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome
Intoxikationen mit Hypnotika/Sedativa sind gewöhnlich – in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis – durch verschiedene Stadien der zentralen Dämpfung gekennzeichnet, die von Somnolenz, Lethargie und geistiger Verwirrung bis hin zu Bewusstlosigkeit, zentraler Atem- und Kreislaufdepression und Koma reichen können. Außerdem kann es zu Sehstörungen, undeutlichem Sprechen, Dystonie, Ataxie und Muskelschwäche sowie auch zu „paradoxen“ Reaktionen (Unruhezustände, Halluzinationen) kommen.

Bei Fällen von Überdosierungen, bei denen Zolpidem allein oder zusätzlich mit anderen zentral dämpfenden Substanzen (wie auch Alkohol) aufgenommen wurde, wurde von einer Beeinträchtigung des Bewusstseins bis hin zum Koma und weiteren schwerwiegenden Symptomen, einschließlich tödlicher Ereignisse, berichtet.

Bei Überdosierungen mit bis zu 400 mg, dem 40fachen der empfohlenen Dosis, kam es zu einer vollständigen Genesung der Patienten.

Maßnahmen bei Überdosierung

Bei Überdosierung sollte die übliche symptomatische Therapie eingeleitet und unterstützende Maßnahmen getroffen werden. Wo es angebracht ist, sollte sofort eine Magenspülung durchgeführt werden. Bei Bedarf sollten intravenöse Lösungen gegeben werden. Falls eine Magenentleerung keinen Erfolg verspricht, sollte zur Resorptionsverminderung Aktivkohle gegeben werden. Die Überwachung respiratorischer und kardiovaskulärer Funktionen ist zu berücksichtigen. Sedierende Arzneimittel sollten selbst bei Auftreten von Erregung nicht gegeben werden.

Die Anwendung von Flumazenil kann beim Auftreten schwerer Symptome in Betracht gezogen werden. Allerdings kann die Gabe von Flumazenil zum Auftreten neurologischer Symptome (Krämpfe) beitragen.

Bei der Behandlung einer Überdosierung sollte berücksichtigt werden, dass möglicherweise mehrere Arzneimittel eingenommen wurden.

Aufgrund des großen Verteilungsvolumens und der hohen Eiweißbindung dürften forcierte Diurese oder Hämodialyse nur von geringem Nutzen sein. Hämodialyseunter-

suchungen bei Patienten mit Nierenversagen, die therapeutische Dosen erhielten, haben gezeigt, dass Zolpidem nicht dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa, Benzodiazepin-verwandte Substanzen.

ATC-Code: N05C F02

Zolpidem, ein Imidazopyridin, ist ein Benzodiazepin-ähnliches Hypnotikum. In experimentellen Untersuchungen zeigte Zolpidem sedierende Eigenschaften bei niedrigeren Dosierungen als dies für eine antikonvulsive, muskelrelaxierende oder anxiolytische Wirkung notwendig ist. Diese Wirkungen beruhen auf einer spezifischen Aktivität an zentralen Rezeptoren, die zu dem makromolekularen GABA-omega BZ1 und BZ2 Rezeptorkomplex gehören und das Öffnen der Chloridionenkanäle modulieren. Zolpidem wirkt dabei vorwiegend auf die Omega BZ1 Rezeptor-Subtypen. Die klinische Bedeutung dieses Wirkungsmechanismus ist nicht bekannt.

In randomisierten Studien konnte nur für 10 mg Zolpidem ein aussagekräftiger Wirksamkeitsnachweis erbracht werden.

In einer randomisierten doppelblinden Studie an 462 nicht-älteren gesunden Probanden mit vorübergehender Schlaflosigkeit verminderten 10 mg Zolpidem die durchschnittliche Zeit bis zum Einschlafen um 10 Minuten im Vergleich zu Placebo, während 5 mg Zolpidem diese um 3 Minuten verminderten.

In einer randomisierten doppelblinden Studie an 114 nicht-älteren Patienten mit chronischer Schlaflosigkeit verminderten 10 mg Zolpidem die durchschnittliche Zeit bis zum Einschlafen um 30 Minuten im Vergleich zu Placebo, während 5 mg Zolpidem diese um 15 Minuten verminderten.

Bei manchen Patienten könnte eine niedrigere Dosis von 5 mg ausreichend sein.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren konnte die Sicherheit und Wirksamkeit von Zolpidem nicht ausreichend belegt werden. In einer randomisierten placebo-kontrollierten 8-wöchigen Studie an 201 Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit Schlafstörungen in Verbindung mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) konnte die Wirksamkeit von Zolpidem bei 0,25 mg/kg/Tg (mit maximal 10 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo nicht nachgewiesen werden. Psychiatrische Störungen und Störungen des Nervensystems wurden unter der Behandlung mit Zolpidem im Vergleich zu Placebo als häufigste therapiebedingte Nebenwirkungen beobachtet. Dazu gehörten Schwindel (23,5 % gegenüber 1,5 %), Kopfschmerzen (12,5 % gegenüber 9,2 %) und Halluzinationen (7,4 % gegenüber 0 %) (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Zolpidem wird schnell resorbiert und die hypnotische Wirkung setzt rasch ein. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Verabreichung beträgt 70 %. Zolpidem zeigt im therapeutischen Dosisbereich eine lineare Kinetik. Der therapeutische Plasmaspiegel liegt zwischen 80 und 200 ng/ml. Die Spitzenplasmakonzentration wird nach 0,5 bis 3 Stunden erreicht.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen bei Erwachsenen beträgt 0,54 l/kg und ist bei älteren Personen auf 0,34 l/kg verringert. Die Plasmaproteinbindung beträgt 92 %.

Biotransformation

Der First-pass-Metabolismus in der Leber beträgt ungefähr 35 %. Bei wiederholter Gabe zeigte sich keine Veränderung der Proteinbindung, was darauf hindeutet, dass die Metaboliten Zolpidem nicht aus der Proteinbindung verdrängen.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ist kurz. Sie liegt im Mittel bei 2,4 Stunden mit einer Wirkdauer von bis zu 6 Stunden. Alle Metaboliten sind inaktiv und werden im Harn (56 %) und über den Stuhl (37 %) ausgeschieden. Lediglich ca. 1 % wird unverändert eliminiert.

In Studien wurde gezeigt, dass Zolpidem nicht dialysierbar ist.

Spezielle Patientengruppen

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist eine moderate Reduktion der Clearance beobachtet worden (unabhängig von einer möglichen Dialyse).

Andere pharmakokinetische Parameter bleiben unverändert.

Bei älteren Patienten und bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist die Bioverfügbarkeit von Zolpidem erhöht. Die Clearance ist vermindert und die Eliminationshalbwertszeit verlängert (ungefähr 10 Stunden).

Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde ein Anstieg der AUC auf das 5fache und der Halbwertszeit auf das 3fache beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, akuten und chronischen Toxizität, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential, lassen die präklinischen Daten kein spezielles Risiko für den Menschen erkennen.

In Dosierungen, die weit über dem Maximum der humantherapeutischen Dosierung lagen, zeigten sich bei Ratten und Kaninchen fetale Entwicklungsverzögerungen und fetotoxische Wirkungen. Es ergaben sich keine Hinweise auf teratogenes Potenzial des Arzneimittels.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Macrogol 400, Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit 10 und 20 Tabletten in PVC/PE/PVDC/Al Blistern.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dolorgiet GmbH & Co. KG
Geschäftsbereich realpharma
Otto-von-Guericke-Str. 1
53757 Sankt Augustin/Bonn
Telefon: (02241) 317-0
Telefax: (02241) 317390
E-Mail: info@dolorgiet.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

51960.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30.11.2001/04.07.2006

10. STAND DER INFORMATION

September 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt