

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zolpidem-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Zolpidemtartrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 86 mg Lactose/Filmtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, ovale, bikonvexe Filmtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten und der 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 bei Erwachsenen. Eine Behandlung ist nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad indiziert oder wenn diese für den Patienten zu einer massiven Belastung führen.

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Arzneistoffe sind nur angezeigt, wenn die Schlafstörung schwer ist oder für den Patienten ein übermäßiges Leiden bedingt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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.

In bestimmten Fällen kann eine über die maximale Behandlungsdauer hinausgehende Behandlung erforderlich sein. Sie sollte jedoch nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes des Patienten erfolgen.

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

Erwachsene

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 Patienten

Bei älteren oder geschwächten Patienten, die besonders empfindlich auf Zolpidem reagieren können, wird eine Dosis von 5 mg empfohlen. Diese Dosis sollte nur bei klinisch unzureichender Wirkung und bei guter Verträglichkeit des Arzneimittels auf 10 mg erhöht werden.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Patienten mit Leberinsuffizienz, bei denen die Clearance der Substanz langsamer erfolgt als bei gesunden Personen, wird eine Dosis von 5 mg empfohlen. Diese Dosis sollte nur bei klinisch unzureichender Wirkung und bei guter Verträglichkeit des Arzneimittels auf 10 mg erhöht werden.

Die tägliche Gesamtdosis von Zolpidem sollte 10 mg nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Zolpidem wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen, da keine ausreichenden Daten vorliegen, die eine Behandlung in dieser Patientengruppe unterstützen. Die verfügbaren Daten aus placebokontrollierten klinischen Studien sind in Abschnitt 5.1 dargestellt.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Dieses Arzneimittel sollte mit Flüssigkeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Leberinsuffizienz
- Schlaf-Apnoe-Syndrom
- Myasthenia gravis
- Schwere Ateminsuffizienz

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. Wenn die Schlafstörungen 7 – 14 Tage nach Behandlungsbeginn noch immer andauern, kann dies ein Hinweis auf das Vorliegen einer primären psychiatrischen oder somatischen Erkrankung sein, die untersucht werden sollte.

Allgemeine Informationen zu den vom Arzt zu berücksichtigenden möglichen Folgen einer Behandlung mit Benzodiazepinen oder anderen Hypnotika werden nachfolgend aufgeführt.

Toleranzentwicklung

Nach wiederholter Einnahme von kurz wirksamen Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen über wenige Wochen kann es zu einem Verlust an Wirksamkeit der hypnotischen Effekte kommen.

Abhängigkeit

Die Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen kann zur Entwicklung von physischer und psychischer Abhängigkeit von diesen Substanzen führen. Das Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung und ist bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- und/oder Drogenmissbrauch in der Anamnese erhöht. Diese Patienten sind sorgfältig zu überwachen, wenn sie Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Substanzen erhalten.

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung von Entzugserscheinungen

begleitet. Diese können sich in Kopfschmerzen oder Muskelschmerzen, außergewöhnlicher Angst und Spannungszuständen, innerer Unruhe, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können die folgenden Symptome auftreten: Realitätsverlust, Persönlichkeitsstörungen, Hyperakusis, Taubheitsgefühl und Kribbelgefühl in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Halluzinationen oder epileptische Anfälle.

Rebound-Schlafllosigkeit

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

Es ist wichtig, dass sich die Patienten der Möglichkeit von Rebound-Phänomenen bewusst sind, um die Angst vor den Symptomen, die bei Absetzen der Behandlung auftreten können, 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 Entzugserscheinungen/Rebound-Phänomenen nach plötzlichem Beenden der Behandlung höher ist, wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu reduzieren.

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 zentral dämpfenden Arzneimitteln oder mit anderen Arzneimitteln, die die Blutspiegel 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.

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 des Patienten erfolgen.

Es ist sinnvoll, den Patienten zu Beginn der Behandlung über die begrenzte Behandlungsdauer zu informieren.

Amnesie

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Stoffe können anterograde Amnesien

verursachen. Dieser Zustand tritt meist in den ersten Stunden nach der Einnahme auf. Um dieses Risiko zu verringern, sollten Patienten sicherstellen, dass sie 8 Stunden ununterbrochen schlafen können (siehe Abschnitt 4.8).

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen
Bei der Anwendung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen kann es zu Reaktionen wie innerer Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wutanfällen, Alpträumen, Halluzinationen, Psychosen, Schlafwandeln, unangemessenem Verhalten, zunehmender Schlaflosigkeit und anderen unerwünschten Verhaltensänderungen kommen. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit dem Arzneimittel beendet werden. Diese Störungen treten meist bei älteren Menschen auf.

Schlafwandeln und damit assoziierte Verhaltensweisen
Schlafwandeln und damit assoziierte Verhaltensweisen wurden von Patienten berichtet, die Zolpidem eingenommen hatten und nicht vollständig wach waren. Dazu zählten u. a. Auto fahren im Schlaf, Zubereiten und Verzehren von Mahlzeiten, Telefonieren, Geschlechtsverkehr, ohne dass sich die Betroffenen später daran erinnern konnten (Amnesie). Alkohol und andere zentral dämpfende 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 berichten, sollte ein Absetzen von **Zolpidem-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten** ernsthaft erwogen werden (siehe unter Abschnitt 4.5 und 4.8).

Spezielle Patientengruppen

- 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 Hüftgelenks zuzuziehen.
- Patienten mit Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 5.2).
Obwohl eine Dosisanpassung nicht notwendig ist, ist Vorsicht geboten.
- Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz.
Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung von Zolpidem an Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz, da nachgewiesen wurde, dass Benzodiazepine das Atemzentrum dämpfen. Es sollte auch berücksichtigt werden, dass Angst oder Agitiertheit als Zeichen einer dekompensierten Ateminsuffizienz beschrieben wurden.
- Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz.
Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Stoffe sind nicht zur Behandlung von Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz angezeigt, da bei ihnen die Gefahr des Auftretens einer Enzephalopathie besteht.
- Anwendung bei Patienten mit einer psychotischen Erkrankung.
Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Stoffe werden zur primären Be-

handlung von Psychosen nicht empfohlen.

- Anwendung bei Depressionen.
Obwohl relevante klinische, pharmakologische und pharmakodynamische Interaktionen mit SSRI nicht gefunden wurden, sollte Zolpidem 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 gegeben werden.
Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Stoffe sollten nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen oder Angstzuständen, die von Depressionen begleitet sind, angewendet werden (bei diesen Patienten kann hierdurch die Suizidgefahr erhöht werden).
Bestehende Depressionen können während der Anwendung von Zolpidem offenbart werden. Da Schlaflosigkeit ein Symptom von Depressionen sein kann, ist der Patient erneut zu beurteilen, wenn die Schlaflosigkeit weiter besteht.
- Anwendung bei Patienten mit früherem Drogen- oder Alkoholmissbrauch.
Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Stoffe sollten bei Patienten mit Alkohol-, 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-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Zolpidem-ratiopharm® 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. Die sedierende Wirkung kann verstärkt werden, wenn Zolpidem zusammen mit Alkohol eingenommen wird. Dies beeinträchtigt die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Anwendung zusammen mit zentral dämpfenden Arzneimitteln

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung zusammen mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.4).
Bei gleichzeitiger Anwendung mit Antipsychotika (Neuroleptika), Hypnotika, Anxiolytika/Sedativa, Muskelrelaxanzien, Antidepressiva, Narkoanalgetika, Antiepileptika, Narkotika und sedierenden Antihistaminika kann es zu einer Verstärkung der zentral-dämpfenden Wirkung kommen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).
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 Abschnitt 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 Narkoanalgetika kann es zu einer Verstärkung der euphorisierenden Wirkung und damit zu einer Zunahme der psychischen Abhängigkeit führen.

Inhibitoren und Induktoren von CYP450

Zolpidem wird von Enzymen der Cytochrom P450-Familie metabolisiert. Das Hauptenzym ist CYP3A4 mit einer partiellen Beteiligung von CYP1A2.

Rifampicin induziert die Metabolisierung von Zolpidem und führt zu einer Senkung der Spitzenplasmakonzentration um ca. 60 % und zu einer möglichen eingeschränkten Wirksamkeit. Ähnliche Effekte sind auch bei anderen starken Enzyminduktoren der Cytochrom P450-Enzyme zu erwarten.

Substanzen, die die Leberenzyme hemmen (besonders CYP3A4) können zu einer Steigerung der Plasmakonzentrationen und einer Verstärkung der Aktivität von Zolpidem führen. Die gleichzeitige Gabe von Zolpidem und Itraconazol (CYP3A4-Hemmer) führt jedoch nicht zu signifikanten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Veränderungen. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Eine gleichzeitige Verabreichung von Zolpidem und Ketoconazol, das ein starker CYP3A4-Hemmer ist, verlängerte die Halbwertszeit von Zolpidem. Die Gesamtexposition zu Zolpidem stieg um 83 % und die augenscheinliche orale Clearance war vermindert. Es ist nicht notwendig, eine Routine-Dosisanpassung durchzuführen, jedoch sollte der Patient über die mögliche Zunahme der sedativen Wirkung informiert werden, wenn Ketoconazol und Zolpidem gleichzeitig angewendet werden. Eine Dosisreduktion von Zolpidem kann in Betracht gezogen werden, wenn die Behandlung mit Ketoconazol eingeleitet wird.

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 mit Warfarin, Haloperidol, Chlorpromazin, Digoxin oder Ranitidin wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Wenn Frauen, denen das Arzneimittel verordnet wurde, im gebärfähigen Alter eine Schwangerschaft planen oder bei sich vermuten, sollten sie darauf aufmerksam gemacht werden, ihren Arzt wegen eines Ab-

bruchs der Zolpidem-Behandlung zu konsultieren.

Schwangerschaft

Zur Einschätzung der Sicherheit von Zolpidem während der Schwangerschaft und Stillzeit liegen unzureichende Daten vor.

Obwohl Tierversuche keine teratogenen oder embryotoxischen Wirkungen gezeigt haben, ist die Sicherheit während der Schwangerschaft beim Menschen nicht belegt. Zolpidem sollte daher vor allem im 1. Trimenon nicht eingenommen werden.

Wenn Zolpidem aus zwingenden 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.

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

Stillzeit

Zolpidem wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Zolpidem sollte daher während der Stillzeit nicht eingenommen werden, da die Auswirkungen auf den Säugling bisher nicht untersucht wurden.

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

Zolpidem hat 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/Doppelsehen 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 zentral dämpfenden 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 folgenden Häufigkeitsdaten sind die Basis für die Bewertung von Nebenwirkungen:

<i>sehr häufig</i>	≥ 1/10
<i>häufig</i>	≥ 1/100 bis < 1/10
<i>gelegentlich</i>	≥ 1/1.000 bis < 1/100
<i>selten</i>	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
<i>sehr selten</i>	< 1/10.000
<i>nicht bekannt</i>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Es gibt Nachweise einer Dosis-Beziehung von Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Zolpidemtartrat in Zusammenhang stehen, insbesondere bei bestimmten Ereignissen des ZNS und des Gastrointestinaltrakts.

Diese Nebenwirkungen treten am häufigsten bei älteren Patienten auf.

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

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Angioneurotisches Ödem

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Halluzinationen, Agitation, Alpträume

Gelegentlich: Verwirrheitszustände, Reizbarkeit

Nicht bekannt: Ruhelosigkeit, Aggressionen, Wahnvorstellungen, Ärger, Psychosen, Schlafwandeln (siehe Abschnitt 4.4), unpassendes Verhalten und andere unerwünschte Verhaltenseffekte (solche Reaktionen treten mit höherer Wahrscheinlichkeit bei älteren Patienten auf, siehe Abschnitt 4.4).

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

Die Anwendung kann (auch in therapeutischen Dosen) zu körperlicher Abhängigkeit führen: Bei Beenden der Therapie können Entzugs- und Rebound-Phänomene auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Seelische Abhängigkeit kann auftreten. Über Missbrauch ist bei Patienten mit Mehrfachabhängigkeit berichtet worden.

Verminderte Libido.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Somnolenz, Schläfrigkeit am folgenden Tag, emotionale Dämpfung, verminderte Aufmerksamkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, anterograde Amnesie, die mit unpassendem Verhalten in Zusammenhang stehen

kann, Ataxie, verschlimmerte Schlaflosigkeit

Nicht bekannt: Gedämpfter Bewusstseinsgrad

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Doppeltsehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Schwindel

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: Erhöhte Leberenzymwerte

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Hyperhidrose

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Muskelschwäche

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Fatigue

Nicht bekannt: Störungen des Gangs, Arzneimitteltoleranz, Stürze (vorwiegend bei älteren Patienten und wenn Zolpidemtartrat nicht in Übereinstimmung mit den Verschreibungsempfehlungen eingenommen wurde)

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

Bei einer Überdosierung mit Zolpidem allein wurde eine Beeinträchtigung des Bewusstseins von Schläfrigkeit bis hin zu leichtem Koma beschrieben.

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

Bei Überdosierung sollten die üblichen symptomatischen und stützenden Maßnahmen durchgeführt werden. Wenn erforderlich, sollte eine sofortige Magenspülung durchgeführt werden. Bei Bedarf sollen intravenöse Flüssigkeiten 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. Eine Verabreichung von Flumazenil kann zum Auftreten von neurologischen Symptomen (Krampfanfällen) beitragen. Bei der Behandlung einer Überdosierung mit Arzneimitteln sollte generell an die Möglichkeit einer Mehrfachintoxikation gedacht werden.

Aufgrund des großen Verteilungsvolumens und der hohen Eiweißbindung von Zolpidem dürften forcierte Diurese oder Hämodialyse nur von geringem Nutzen sein. Hämodialyseuntersuchungen bei Patienten mit Nierenversagen, die therapeutische Dosierungen erhielten, haben gezeigt, dass Zolpidem nicht dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa, Benzodiazepin-ähnliche Stoffe

ATC-Code: N05CF02

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, agonistischen Aktivität an zentralen Rezeptoren, die zu dem makromolekularen „GABA-omega (BZ₁ & BZ₂) Rezeptorkomplex“ gehören und das Öffnen der Chloridionenkanäle modulieren. Zolpidem wirkt dabei vorwiegend auf die Omega BZ₁-Rezeptor-Subtypen. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung 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 placebokontrollierten 8-wöchigen Studie an 201 Patienten im Alter von 6–17 Jahren mit Schlafstörungen in Verbindung mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) konnte die Wirksamkeit von Zolpidem bei 0,25 mg/kg/Tag (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 0,5 bis 3 Stunden nach der Einnahme erreicht.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen bei Erwachsenen beträgt 0,54 l/kg und ist bei älteren Patienten auf 0,34 l/kg verringert.

Die Plasmaproteinbindung beträgt 92%. Der First-pass-Metabolismus in der Leber beträgt ungefähr 35%. Bei wiederholter Gabe zeigte sich keine Veränderung der Proteinbindung. Dies deutet darauf hin, 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 pharmakologisch inaktiv und werden im Harn (56%) und über den Stuhl (37%) ausgeschieden. In Studien wurde gezeigt, dass Zolpidem nicht dialysierbar ist.

Spezielle Patientengruppen

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wurde eine moderate Reduktion der Clearance beobachtet (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 5-Fache und der Halbwertszeit auf das 3-Fache beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur bei Dosierungen beobachtet, die weit über dem Maximum der humantherapeutischen Expositionswerte liegen. Sie sind daher für den klinischen Gebrauch von geringer Bedeutung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Magnesiumstearat
Hypropmelllose

Tablettenhülle:

Hypropmelllose
Macrogol 400
Titandioxid (Farbstoff E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel aus Karton mit 10 und 20 Filmtabletten, die in PVC/PVDC/Alu-Blistern verpackt sind:

10 Filmtabletten
20 Filmtabletten

HDPE-Flasche:
100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

51947.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. November 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
16. August 2006

10. STAND DER INFORMATION

März 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt