

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Zolpidem AL 5 mg Filmtabletten
Zolpidem AL 10 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Zolpidem AL 5 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 5 mg Zolpidemtartrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 42,94 mg Lactose.

Zolpidem AL 10 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 10 mg Zolpidemtartrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 85,88 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Zolpidem AL 5 mg Filmtabletten
Weiße bis fast weiße, ovale, bikonvexe Filmtablette mit einseitiger Prägung "ZIM" und "5".

Zolpidem AL 10 mg Filmtabletten
Weiße bis fast weiße, ovale, bikonvexe Filmtablette, mit beidseitiger Bruchkerbe und einseitiger Prägung "ZIM" und "10".
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht überschreiten. In bestimmten Fällen kann eine über die maximale Behandlungsdauer hinausgehende Behandlung erforderlich sein. Eine Verlängerung der Behandlung über die maximale Behandlungsdauer hinaus sollte nicht ohne eine erneute Beurteilung des Zustandsbildes des Patienten erfolgen, da das Risiko des Missbrauchs und der Abhängigkeit mit zunehmender Behandlungsdauer steigt (siehe Abschnitt 4.4).

Erwachsene

Die verordnete Dosis sollte als Einmalgabe verabreicht werden. In derselben 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.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Leichte, mittelschwere und schwere Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sollte die Dosierung aufgrund der verringerten Clearance und verzögerten Metabolisierung von Zolpidemtartrat mit 5 mg begonnen werden. Diese Dosierung sollte nur bei klinisch unzureichender Wirkung und bei guter Verträglichkeit des Arzneimittels auf 10 mg Zolpidemtartrat erhöht werden.

Die Anwendung bei schwerer Leberinsuffizienz ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Maximaldosis

Die tägliche Gesamtdosis darf bei keinem Patienten 10 mg Zolpidemtartrat überschreiten.

Kinder und Jugendliche

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

Zur Einnahme.

Die Filmtablette sollte unmittelbar vor dem Schlafengehen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Zolpidemtartrat darf nicht angewendet werden bei Patienten

- mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- mit schwerer Leberinsuffizienz,
- mit akuter und/oder schwerer Ateminsuffizienz,
- bei bekanntem ungewöhnlichem Schlafverhalten nach Einnahme von Zolpidem in der Vorgeschichte, siehe Abschnitt 4.4,
- mit Schlafapnoe-Syndrom,
- mit Myasthenia gravis.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Allgemeine Informationen zur Wirkung von Benzodiazepinen und anderen Hypnotika, die vom Arzt berücksichtigt werden müssen, werden nachfolgend beschrieben.

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.2) und sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht überschreiten. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen. Es ist möglicherweise sinnvoll, den Patienten zu Beginn der Behandlung über die begrenzte Dauer der Behandlung zu informieren.

Atemfunktionsstörungen

Da Hypnotika den Atemantrieb dämpfen können, sollte die Verschreibung von Zolpidem bei Patienten mit beeinträchtigter Lungenfunktion mit Vorsicht erfolgen.

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Zolpidem AL und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel wie Zolpidem AL zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige

Verschreibung von Zolpidem AL zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlung in Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, die Patienten und deren Umfeld zu informieren, auf derartige Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

Leberfunktionsstörungen

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Stoffe sind nicht für die Behandlung von Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen indiziert, da sie eine Enzephalopathie herbeiführen können.

Abhängigkeit

Die Anwendung von Zolpidem kann zur Entwicklung von Missbrauch und/oder physischer und psychischer Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung. Das Risiko von Missbrauch und Abhängigkeit ist zudem größer bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung und/oder eines Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmisbrauchs in der Anamnese.

Zolpidem sollte bei Patienten, die missbräuchlich Alkohol, Drogen oder Arzneimittel anwenden bzw. angewendet haben oder davon abhängig sind oder waren, nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden. Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung von Entzugssymptomen begleitet. Diese können sich in Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, außergewöhnlicher Angst, Anspannung, Unruhe, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Realitätsverlust, Persönlichkeitsstörungen, Hyperakusis, Taubheitsgefühl und Kribbeln in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Halluzinationen oder epileptische Anfälle.

Vorsichtsmaßnahmen

Vor Verordnung eines Hypnotikums sollten, wenn möglich, die Ursache der Schlafstörung festgestellt und zugrunde liegende Erkrankungen behandelt werden. Wenn nach 7 - 14 Tagen Behandlung keine Besserung der Schlafstörung zu verzeichnen ist, kann dies auf das Vorliegen einer primären psychiatrischen oder physischen Störung hinweisen und der Patient sollte in regelmäßigen Zeitabständen erneut sorgfältig untersucht werden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere oder geschwächte Patienten

Ältere oder geschwächte Patienten sollten eine niedrigere Dosis erhalten: Siehe empfohlene Dosierung (Abschnitt 4.2). Bedingt durch die muskelrelaxierende

Wirkung besteht insbesondere bei älteren Patienten bei nächtlichem Aufstehen die Gefahr von Stürzen und infolgedessen von Verletzungen.

Psychosen

Hypnotika wie Zolpidem werden zur primären Behandlung von Psychosen nicht empfohlen.

Anwendung bei Patienten mit Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmisbrauch in der Anamnese

Bei Patienten mit Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmisbrauch in der Anamnese sollte die Verschreibung nur mit äußerster Vorsicht erfolgen. Diese Patienten müssen aufgrund des Risikos der Gewöhnung und psychischen Abhängigkeit während der Behandlung mit Zolpidemtartrat oder anderen Hypnotika sorgfältig überwacht werden.

Psychomotorische Störungen am Tag nach der Einnahme

Wie andere Sedativa/Hypnotika hat auch Zolpidem eine zentral dämpfende Wirkung. 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.

Amnesie

Sedativa/Hypnotika wie Zolpidem können anterograde Amnesien verursachen. Dieser Zustand tritt meist einige Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels auf. Um das Risiko zu verringern, sollten Patienten sicherstellen, dass sie 8 Stunden ununterbrochen schlafen können (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 5.2)

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten, obwohl eine Dosisanpassung nicht notwendig ist.

Depression und Suizidalität

Einige epidemiologische Studien deuten auf eine erhöhte Inzidenz von Suizid und Suizidversuch bei Patienten mit oder ohne Depression, die mit Hypnotika wie Zolpidem behandelt wurden, hin. Ein kausaler Zusammenhang wurde jedoch nicht bewiesen.

Bei gleichzeitiger Gabe von SSRI zeigten sich keine klinisch relevanten

pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Interaktionen (siehe Abschnitt 4.5). Trotzdem sollte die Anwendung von Zolpidemtartrat, wie auch die Anwendung anderer Sedativa/Hypnotika, bei Patienten mit Symptomen einer Depression mit Vorsicht erfolgen.

Da bei diesen Patienten eine erhöhte Suizidgefahr vorhanden sein kann, sollte ihnen die geringstmögliche Menge Zolpidem ausgehändigt werden, um eine eventuelle vorsätzliche Überdosierung zu verhindern. Eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Zolpidem demaskiert werden. Da Schlaflosigkeit als Symptom einer Depression auftreten kann, sollte der Patient bei anhaltender Schlaflosigkeit erneut untersucht werden.

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

Allgemeine Informationen

Toleranz

Nach wiederholter Einnahme von Sedativa/Hypnotika wie Zolpidem über wenige Wochen kann es zu einem Verlust an Wirksamkeit hinsichtlich der hypnotischen Wirkung kommen.

Rebound-Schlaflosigkeit

Beim Beenden einer Hypnotika-Behandlung kann es vorübergehend zu Absetzerscheinungen kommen, wobei die Symptome, die zu einer Behandlung mit Sedativa/Hypnotika führten, in verstärkter Form wieder auftreten können. Als Begleitreaktionen sind Stimmungsschwankungen, Angstzustände und Unruhe möglich.

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

Es ist wichtig, dass der Patient auf die Möglichkeit eines Reboundphänomens hingewiesen wird, wodurch die Angst vor solchen Symptomen – falls sie beim Absetzen des Arzneimittels auftreten sollten – verringert werden kann. Bei kurz wirksamen Sedativa/Hypnotika kann es auch innerhalb des Dosierungsintervalls zu Entzugerscheinungen kommen, insbesondere bei hoher Dosierung.

Schwere Verletzungen

Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften kann Zolpidem Benommenheit und Bewusstseinsbeeinträchtigung verursachen, wodurch es zu Stürzen und infolgedessen zu schweren Verletzungen kommen kann, siehe auch Abschnitt 4.8.

Patienten mit Long-QT-Syndrom

Eine kardiale elektrophysiologische *In-vitro*-Studie zeigte, dass Zolpidem unter experimentellen Bedingungen bei Verwendung einer sehr hohen Konzentration und pluripotenter Stammzellen die Kaliumströme über hERG-Kanäle reduzieren kann. Die mögliche Konsequenz für Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom ist nicht bekannt. Aus Vorsichtsgründen sollte bei Patienten mit bekanntem angeborenem Long-QT-Syndrom eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung der Behandlung mit Zolpidem erfolgen.

Weitere psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Bei der Anwendung von Hypnotika/Sedativa wie Zolpidem kann es zu weiteren psychiatrischen sowie sogenannten „paradoxen“ Reaktionen wie Unruhe, verstärkter Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggression, Wahnvorstellungen, Wutanfällen, Albträumen, Halluzinationen, Psychosen, anormalem Verhalten und anderen Verhaltensstörungen kommen. In solchen Fällen sollte das Arzneimittel abgesetzt werden. Diese Reaktionen treten eher bei älteren Patienten auf.

Schlafwandeln und damit assoziierte Verhaltensweisen

Ungewöhnliches Schlafverhalten, einschließlich Schlafwandeln und anderer damit assoziierter Verhaltensweisen, wie „Schlaffahren“, Zubereiten und Verzehren von Nahrungsmitteln, Telefonieren und Geschlechtsverkehr, ohne dass sich die Betroffenen später daran erinnern konnten (Amnesie), wurde von Patienten berichtet, die Zolpidem eingenommen hatten und nicht vollständig wach waren. Diese Ereignisse können nach der ersten oder jeder nachfolgenden Anwendung von Zolpidem auftreten.

Brechen Sie die Behandlung sofort ab, wenn der Patient ein ungewöhnliches Schlafverhalten entwickelt, aufgrund des Risikos für den Patienten selbst und für andere Personen (siehe Abschnitt 4.3). Alkohol und andere zentral dämpfende Arzneimittel scheinen das Risiko für solche Verhaltensweisen im Zusammenwirken mit Zolpidem zu erhöhen. Gleiches gilt für die Anwendung von Zolpidem in Dosierungen, die über der empfohlenen Maximaldosis liegen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Zolpidem AL nicht einnehmen.

Zolpidem AL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alkohol

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

Anwendung zusammen mit zentral dämpfenden Arzneimitteln

Vorsicht ist geboten, wenn Zolpidem in Kombination mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Antipsychotika (Neuroleptika), Hypnotika, Anxiolytika/Sedativa, Antidepressiva, Narkoanalgetika, 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 Abschnitte 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.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Narkoanalgetika kann es außerdem zur Verstärkung einer Euphorie kommen, was eine psychische Abhängigkeitsentwicklung beschleunigen kann.

Opioide

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel wie Zolpidem AL mit Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Inhibitoren und Induktoren von CYP450

Substanzen, die bestimmte Leberenzyme hemmen (insbesondere Cytochrom P450), können die Wirkung einiger Hypnotika wie Zolpidem verstärken.

Zolpidem wird über mehrere hepatische Cytochrom-P450-Enzyme, hauptsächlich über das Enzym CYP3A4 unter Mitwirkung von CYP1A2, verstoffwechselt. Die pharmakodynamische Wirkung von Zolpidem wird bei gleichzeitiger Verabreichung eines CYP3A4-Induktors, wie Rifampicin oder Johanniskraut, vermindert. Die gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut kann den Blutspiegel von Zolpidem erniedrigen; es wird empfohlen, diese nicht zusammen anzuwenden.

Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Zolpidem wurden bei gleichzeitiger Gabe von Itraconazol (einem CYP3A4-Inhibitor) nicht signifikant verändert. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Die gleichzeitige Gabe von Zolpidem und Ketoconazol (200 mg zweimal täglich), einem potenten CYP3A4-Hemmer, verlängerte die Eliminationshalbwertszeit von Zolpidem, erhöhte die Gesamt-AUC und erniedrigte die scheinbare orale Clearance im Vergleich zur gleichzeitigen Gabe von Zolpidem und Placebo. Bei gleichzeitiger Gabe von Zolpidem und Ketoconazol war die Gesamt-AUC im Vergleich zur alleinigen Gabe von Zolpidem um den Faktor 1,83 leicht erhöht. Eine routinemäßige Dosisanpassung für Zolpidem wird als nicht erforderlich 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 Warfarin, Haloperidol, Chlorpromazin, Itraconazol, Digoxin oder Ranitidin wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Einnahme von Zolpidem während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität.

Zolpidem passiert die Plazenta.

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge), die aus Kohortenstudien stammen, haben keinen Beleg für das Auftreten von Fehlbildungen bei Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen während des ersten Trimesters der Schwangerschaft erbracht. Allerdings wurde in bestimmten Fall-Kontroll-Studien über eine erhöhte Inzidenz von Lippen- und Gaumenspalten berichtet, die mit der Anwendung von Benzodiazepinen während der Schwangerschaft in Zusammenhang standen.

Fälle von verminderter fetaler Bewegung und fetaler Herzfrequenzvariabilität wurden bei Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen während des 2. und/oder 3. Trimesters der Schwangerschaft beschrieben. Eine Anwendung von Zolpidem in der Spätphase der Schwangerschaft oder während der Geburt wird aufgrund seiner

pharmakologischen Wirkung beim Neugeborenen mit Effekten wie Hypothermie, erniedrigtem Muskeltonus, Ernährungsschwierigkeiten („Floppy-Infant-Syndrom“) und Atemdepression in Verbindung gebracht. Es wurde über Fälle von schwerwiegender Atemdepression beim Neugeborenen berichtet.

Zudem können Kinder, deren Mütter während späterer Schwangerschaftsstadien längerfristig Sedativa/Hypnotika anwenden, eine physische Abhängigkeit entwickeln und somit nach der Geburt ein gewisses Risiko für das Auftreten von Entzugserscheinungen haben. Nach der Geburt wird eine geeignete Überwachung des Neugeborenen empfohlen.

Wenn Zolpidem AL einer Frau im gebärfähigen Alter verschrieben wird, sollte sie aufgefordert werden, ihren Arzt hinsichtlich einer Beendigung der Behandlung mit Zolpidem zu kontaktieren, wenn sie schwanger werden möchte oder eine Schwangerschaft vermutet.

Stillzeit

Zolpidem geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Daher wird die Einnahme von Zolpidem bei stillenden Müttern nicht empfohlen. Die Wirkung von Zolpidem auf Neugeborene/Säuglinge ist nicht bekannt.

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

Zolpidem AL 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 Abschnitte 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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Es gibt Hinweise für eine Dosisabhängigkeit der im Zusammenhang mit der Anwendung von Zolpidem auftretenden Nebenwirkungen, insbesondere für solche, die das zentrale Nervensystem betreffen. Diese können theoretisch verringert werden, indem Zolpidem, wie in Abschnitt 4.2 empfohlen, unmittelbar vor dem Schlafengehen oder im Bett eingenommen wird. Diese Nebenwirkungen treten am häufigsten bei älteren Patienten auf.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Infektion des oberen Respirationstrakts, Infektion des unteren Respirationstrakts.

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Angioödem.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Appetitstörung.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Halluzinationen, Agitiertheit, Alpträume, Depression (siehe Abschnitt 4.4).

Gelegentlich: Verwirrheitszustand, Reizbarkeit, innere Unruhe, Aggression, Schlafwandeln (siehe Abschnitt 4.4), euphorische Stimmung, ungewöhnliches Schlafverhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Selten: Störungen der Libido.

Sehr selten: Wahnvorstellungen, Abhängigkeit (Entzugerscheinungen oder Rebound-Effekte können nach Absetzen der Behandlung auftreten).

Nicht bekannt: Wutanfälle, unnormales Verhalten.

Die meisten dieser psychiatrischen Nebenwirkungen gehören zu den „paradoxen“ Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Somnolenz (auch während des Folgetages), verminderte Wachsamkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, verstärkte Schlaflosigkeit, kognitive Störungen wie Störungen des Gedächtnisses (eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Amnesie, anterograde Amnesie), Ataxie.

Gelegentlich: Parästhesie, Tremor, Aufmerksamkeitsstörung, Sprechstörung.

Selten: Bewusstseinsbeeinträchtigung.

Augenerkrankungen

Häufig: Doppeltsehen, verschwommenes Sehen.

Selten: Sehverschlechterung.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Vertigo.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Atemdepression (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhte Leberenzymwerte.

Selten: Hepatozellulärer, cholestatischer oder gemischter Leberschaden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag, Pruritus, Hyperhidrosis.

Selten: Urtikaria.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Rückenschmerzen.

Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie, Muskelspasmen, Nackenschmerzen, Muskelschwäche.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit.

Gelegentlich: Gangstörung, Sturz (insbesondere bei älteren Patienten und wenn Zolpidem nicht in Übereinstimmung mit den Verordnungsempfehlungen eingenommen wurde) (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht bekannt: Arzneimitteltoleranz.

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

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

Einzelne Personen erholten sich vollständig von Überdosierungen von bis zu 400 mg Zolpidem, was dem 40-Fachen der empfohlenen Dosis entspricht.

Therapie

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 Resorptionsverringerung Aktivkohle gegeben werden. Die Überwachung respiratorischer und kardiovaskulärer Funktionen sollte in Erwägung gezogen werden. Sedierende Arzneimittel sollten selbst bei Agitiertheit nicht gegeben werden.

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

Bei der Behandlung jeder Überdosierung sollte grundsätzlich immer die Möglichkeit einer Mehrfachintoxikation in Betracht gezogen werden.

Aufgrund des großen Verteilungsvolumens und der hohen Proteinbindung von Zolpidem stellen Hämodialyse und forcierte Diurese keine wirksamen Maßnahmen dar. Hämodialyseuntersuchungen 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-ähnliche Stoffe.

ATC-Code: N05CF02.

Zolpidemtartrat, ein Imidazopyridin, bindet selektiv an den Omega-1-Rezeptorsubtyp (auch bekannt als Benzodiazepin-1-Subtyp), der die Alpha-Einheit des GABA-A-Rezeptorkomplexes darstellt. Während Benzodiazepine nicht-selektiv an alle drei Omega-Rezeptorsubtypen binden, bindet Zolpidemtartrat bevorzugt an den Omega-1-Subtyp. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt. Über die Bindung an den Rezeptor moduliert Zolpidemtartrat den Chloridanionenkanal und führt dadurch zur spezifischen sedierenden Wirkung.

Diese Wirkungen werden durch den Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil aufgehoben.

Bei Tieren: Die selektive Bindung von Zolpidem an Omega-1-Rezeptoren könnte das weitgehende Fehlen von myorelaxierenden und antikonvulsiven Wirkungen bei Tieren bei Gabe hypnotischer Dosen erklären; diese Wirkungen werden normalerweise durch Benzodiazepine hervorgerufen, die nicht selektiv an Omega-1-Rezeptoren binden.

Beim Menschen: Die Aufrechterhaltung des Tiefschlafs (Stadien 3 und 4 - Slow-Wave-Schlaf) kann durch die selektive Omega-1-Bindung von Zolpidemtartrat erklärt werden. Sämtliche nachgewiesenen Wirkungen von Zolpidemtartrat werden durch den Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil aufgehoben.

Frühere Einzeldosisstudien ergaben keine atemdepressiven Wirkungen bei gesunden Probanden oder bei leichter oder mittelschwerer COPD.

Zolpidemtartrat wirkt schnell und sollte daher unmittelbar vor dem Schlafengehen oder im Bett eingenommen werden.

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 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

Zolpidemtartrat 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. Die Spitzenplasmakonzentration wird zwischen 0,5 und 3 Stunden erreicht.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen bei Erwachsenen beträgt $0,54 \text{ l/kg} \pm 0,02 \text{ l/kg}$ und ist bei deutlich älteren Personen auf $0,34 \text{ l/kg} \pm 0,05 \text{ l/kg}$ verringert. Die Plasmaproteinbindung beträgt $92,5\% \pm 0,1\%$. Der *First-pass*-Metabolismus in der Leber beträgt ca. 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 und beträgt im Mittel 2,4 Stunden (0,7 - 3,5 Stunden) bei einer Wirkdauer von bis zu 6 Stunden. Alle Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv und werden mit dem Harn (56%) und mit den Faeces (37%) ausgeschieden. Studien zeigen, dass Zolpidem nicht dialysierbar ist.

Spezielle Patientengruppen

Bei älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind die Plasmakonzentrationen erhöht. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (einschließlich dialysepflichtiger Patienten) ist eine moderate Reduktion der Clearance beobachtet worden. Andere pharmakokinetische Parameter werden nicht beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine therapeutisch relevanten Daten vor.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose (E 460a), Hypromellose (E 464), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 470b).

Filmüberzug: Hypromellose (E 464), Macrogol 400, Titandioxid (E 171).

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

PVC/PE/PVDC/ Al-Blisterpackung.

Zolpidem AL 5 mg Filmtabletten

Originalpackung mit 10 und 20 Filmtabletten

Zolpidem AL 10 mg Filmtabletten

Originalpackung mit 10 und 20 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

Zolpidem AL 5 mg Filmtabletten

51962.00.00

Zolpidem AL 10 mg Filmtabletten

51962.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. November 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. November 2006

10. Stand der Information

Mai 2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig