

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zolpidem HEXAL 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Zolpidemtartrat (Ph.Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 54 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, glänzende, oblonge, bikonvexe Filmtabletten (10,2 mm x 2,8 mm), mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zolpidem ist indiziert zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen. Eine Behandlung ist nur bei schwerwiegenden, beeinträchtigenden Schlafstörungen indiziert oder wenn diese für den Patienten zu einer massiven Belastung führen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte 4 Wochen nicht überschreiten, einschließlich der Phase des schrittweisen Absetzens.

In bestimmten Fällen kann eine Behandlung über diesen Zeitraum hinaus erforderlich sein; wenn dies der Fall ist, sollte sie nicht ohne eine Neubewertung des Zustands des Patienten erfolgen, da das Risiko des Missbrauchs und der Abhängigkeit mit der Dauer der Behandlung steigt (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

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.

Ältere und geschwächte Patienten

Bei älteren oder geschwächten Patienten, die u. U. besonders empfindlich auf die Wirkung von Zolpidem reagieren, wird eine Tagesdosis von 5 mg (1/2 Tablette) empfohlen. Diese Dosis sollte nur auf 10 mg erhöht werden, wenn die Wirkung unzureichend ist und das Arzneimittel gut vertragen wird.

Leberfunktionsstörungen

Aufgrund der verminderten Clearance und des verzögerten Metabolismus sollte die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nur 5 mg Zolpidemtartrat betragen (siehe Abschnitt 4.3). Besondere Vorsicht ist bei älteren Patienten geboten.

Schwere Leberfunktionsstörungen sind eine Kontraindikation (siehe Abschnitt 4.3).

Chronische Atemfunktionsstörungen

Für Patienten mit chronischen Atemfunktionsstörungen wird wegen des Risikos einer Atemdepression eine niedrigere Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Zolpidem wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen, da nur unzureichende 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.

Die Filmtablette wird direkt vor dem Schlafengehen oder im Bett zusammen mit etwas Flüssigkeit (Wasser) eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Leberfunktionsstörungen
- Schlaf-Apnoe-Syndrom
- Myasthenia gravis
- akute und/oder schwere Atemfunktionsstörungen
- bei bekanntem ungewöhnlichen Schlafverhalten nach Einnahme von Zolpidem in der Vorgeschichte, siehe Abschnitt 4.4

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Atemfunktionsstörungen

Da Hypnotika zu einer Atemdepression führen können, sollte Zolpidem bei Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörungen

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

Bei schweren Leberfunktionsstörungen ist Zolpidem aufgrund des Risikos einer Enzephalopathie kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.8).

Vorsichtsmaßnahmen

Allgemein

Vor Beginn der Behandlung mit Zolpidem sollten die spezifisch zu behandelnden Ursachen der Schlaflosigkeit abgeklärt und behandelt werden. Wenn nach 7-14 Tagen der Behandlung mit Zolpidem keine Besserung der Schlafstörung zu verzeichnen ist, sollte der Patient erneut (ggf. wiederholt) auf mögliche primäre psychiatrische oder physische Erkrankungen untersucht werden.

Ältere und geschwächte Patienten

Bei älteren und geschwächten Patienten sind die Dosierungshinweise in Abschnitt 4.2 zu beachten.

Bei älteren Patienten ist wegen der Sturzgefahr, insbesondere bei nächtlichem Aufstehen, Vorsicht geboten.

Schwere Verletzungen

Bei der Anwendung von Zolpidem kann es zu Stürzen kommen, die zu schweren Verletzungen führen können. Möglicherweise wird der Sturz durch Nebenwirkungen von Zolpidem wie Ataxie, Muskelschwäche, Schwindel, Schläfrigkeit und Müdigkeit verursacht. Das Risiko eines Sturzes ist bei älteren Patienten und bei Einnahme einer höheren als der empfohlenen Dosis höher.

Psychiatrische Erkrankungen

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

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung mit Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Zolpidem HEXAL und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Zolpidem zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Zolpidem 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 Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und deren Bezugspersonen (falls zutreffend) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Suizidgedanken/Suizidversuch/Suizid und Depression

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

Bei gleichzeitiger Gabe von SSRIs zeigten sich keine klinisch relevanten pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Interaktionen (siehe Abschnitt 4.5). Trotzdem sollte die Anwendung von Zolpidem, wie auch die Anwendung anderer Hypnotika/Sedativa, bei Patienten mit Symptomen einer Depression mit Vorsicht erfolgen. Suizidale Tendenzen können vorhanden sein. Diesen Patienten sollte die geringstmögliche Zolpidem-Dosis ausgehändigt werden, um eine eventuelle vorsätzliche Überdosierung durch den Patienten zu verhindern.

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.

Wie andere Sedativa/Hypnotika sollte Zolpidem nicht ohne geeignete Behandlung von bestehenden Depressionen oder Angstzuständen, die von Depressionen begleitet sind, angewendet werden (bei diesen Patienten kann dies die Suizidgefahr erhöhen).

Psychomotorische Störungen am Tag nach der Einnahme

Wie andere Hypnotika/Sedativa hat auch Zolpidem eine zentraldämpfende 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 zentraldämpfenden 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

Hypnotika/Sedativa wie Zolpidem können anterograde Amnesien (Gedächtnislücken über einen bestimmten Zeitraum) 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

Ungewöhnliches Schlafverhalten, einschließlich Schlafwandeln und anderer damit assoziierter Verhaltensweisen, bei denen die Betroffenen nicht vollständig wach waren, wie schlafwandelndes oder übermüdetes Führen eines Fahrzeugs („Schlaffahren“), Zubereiten und Verzehren von Mahlzeiten, Telefonieren oder Geschlechtsverkehr mit anschließender Amnesie, wurden von Patienten berichtet, die Zolpidem eingenommen hatten. Diese Vorkommnisse können nach der ersten oder jeder nachfolgenden Anwendung von Zolpidem auftreten. 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. Die Behandlung muss sofort abgebrochen werden, wenn der Patient ein ungewöhnliches Schlafverhalten entwickelt, aufgrund des Risikos für den Patienten selbst und für andere Personen (siehe Abschnitt 4.3).

Andere psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Bei der Anwendung von Hypnotika/Sedativa wie Zolpidem kann es, insbesondere bei älteren Patienten, zu weiteren psychiatrischen und so genannten „paradoxen“ Reaktionen wie innerer Unruhe, verstärkter Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wutanfällen, Alpträumen, Halluzinationen, anormalem Verhalten und anderen Verhaltensstörungen, kommen. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit Zolpidem beendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Toleranzentwicklung

Nach wiederholter Einnahme von Hypnotika/Sedativa über wenige Wochen kann es zu einem Wirksamkeitsverlust (Toleranz) kommen.

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 auch bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung und/oder Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese erhöht. Zolpidem sollte bei Patienten, die Alkohol, Drogen oder Medikamente missbräuchlich 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, extremer Angst, Spannungszuständen, Ruhelosigkeit, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können folgende Symptome auftreten: Realitätsverlust, Depersonalisation, Hyperakusis, Taubheitsgefühl und Parästhesien in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Halluzinationen oder epileptische Anfälle.

Bei kurzwirksamen Hypnotika/Sedativa wie Zolpidem können auch innerhalb des Dosierungsintervalls Entzugserscheinungen auftreten.

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

Zolpidem sollte bei Patienten mit Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmisbrauch in der Anamnese nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Rebound-Schlaflosigkeit

Beim Beenden einer Behandlung kann es zu vorübergehenden Absetzerscheinungen (Rebound-Phänomenen) kommen, wobei die Symptome, die zu einer Behandlung mit Zolpidem HEXAL führten, in verstärkter Form wieder auftreten können. Als Begleitreaktionen sind Stimmungswechsel, Angstzustände und Unruhe möglich.

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

Es ist wichtig, dass dem Patienten die Möglichkeit von Rebound-Phänomenen bewusst ist, wodurch die Angst vor solchen Symptomen – falls sie nach Absetzen des Medikaments auftreten sollten – verringert werden kann.

Es gibt Hinweise darauf, dass sich bei Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen mit kurzer Wirkdauer Entzugserscheinungen innerhalb des Dosierungsintervalls manifestieren können.

Patienten mit Long-QT-Syndrom

Eine kardiale elektrophysiologische *In-vitro*-Studie zeigte, dass Zolpidem 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 angeborenem Long-QT-Syndrom eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung der Behandlung mit Zolpidem erfolgen.

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. 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 (siehe Abschnitt 4.2). Es wird empfohlen, den Patienten zu Beginn der Therapie über die begrenzte Dauer der Behandlung und die allmähliche Dosisreduktion zu informieren.

Zolpidem HEXAL enthält Lactose und Natrium

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) 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 Wirkung von Zolpidem in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt wird. Dies beeinträchtigt die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.7).

Anwendung zusammen mit zentraldämpfenden Arzneimitteln

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Antipsychotika (Neuroleptika), Hypnotika, Anxiolytika/Sedativa, Muskelrelaxanzien, Antidepressiva, Narkoanalgetika, Antiepileptika, Anästhetika 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 einnahmen, 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.

Die Kombination mit Narkoanalgetika kann zu einer Verstärkung der euphorisierenden Wirkung und damit zu beschleunigter Abhängigkeitsentwicklung führen.

Opiode

Die gleichzeitige Anwendung von Hypnotika/Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Zolpidem 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

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, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut). Die gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut kann den Blutspiegel von Zolpidem erniedrigen; es wird empfohlen, diese nicht zusammen anzuwenden.

Wirkstoffe, die die Leberenzyme (insbesondere CYP3A4) hemmen, wie Azol-Antimykotika, Makrolid-Antibiotika und Grapefruitsaft, können die Plasmakonzentrationen von Zolpidem erhöhen und seine Wirkung verstärken. Wird jedoch Zolpidem gleichzeitig mit Itraconazol (CYP3A4-Inhibitor) angewendet, sind die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wirkungen nur unwesentlich verändert. Die klinische Bedeutung 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 Clearance, im Vergleich zu Zolpidem plus Placebo. Bei gleichzeitiger Gabe von Zolpidem und Ketoconazol war die Gesamt-AUC im Vergleich zu alleiniger Gabe von Zolpidem um den Faktor 1,83 erhöht. Eine routinemäßige Dosisanpassung für Zolpidem wird 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.

Andere Arzneimittel

Bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxantien kann die muskelentspannende Wirkung verstärkt werden, insbesondere bei älteren Patienten und bei höherer Dosierung (Sturzgefahr).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Einnahme von Zolpidem wird während der Schwangerschaft 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 Hypnotika/Sedativa angewendet haben, eine physische Abhängigkeit entwickeln und nach der Geburt ein Risiko für das Auftreten von Entzugserscheinungen haben.

Nach der Geburt wird eine geeignete Überwachung des Neugeborenen empfohlen.

Wenn Zolpidem einer Frau im gebärfähigen Alter verordnet wird, sollte sie aufgefordert werden, ihren Arzt hinsichtlich einer Beendigung der Behandlung mit dem Arzneimittel zu kontaktieren, wenn sie schwanger werden möchte oder vermutet, schwanger zu sein.

Stillzeit

Zolpidem wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Deshalb sollte Zolpidem von stillenden Müttern nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Zolpidem auf die Fertilität vor.

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/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 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

Die folgenden Nebenwirkungen treten vorwiegend zu Beginn der Behandlung auf und verschwinden gewöhnlich nach wiederholter Einnahme: Schläfrigkeit bei Tage, gedämpfte Empfindungen, verringerte Aufmerksamkeit, Verwirrtheit, Erschöpfung, Kopfschmerz, Schwindel, Muskelschwäche, Ataxie und Doppeltsehen. Andere Nebenwirkungen, die berichtet werden, sind gastrointestinale Symptome, Störungen der Libido und Hautreaktionen.

Es gibt Hinweise für eine Dosisabhängigkeit der unter Anwendung von Zolpidem auftretenden Nebenwirkungen, insbesondere für solche, die das zentrale Nervensystem betreffen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
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)

Häufigkeit	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Systemorganklasse					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion des oberen Respirationstrakts, Infektion des unteren Respirationstrakts				
Erkrankungen des Immunsystems					angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitstörung			
Psychiatrische Erkrankungen	Halluzinationen ³ , Agiertheit ³ , Alpträume ³ , Verschlechterung der Schlafstörungen, Depression ² (siehe Abschnitt 4.4)	Verwirrheitszustand, Reizbarkeit ³ , Ruhelosigkeit, Aggression, Somnambulismus (Schlafwandeln oder „Schlaffahren“, siehe Abschnitt 4.4), euphorische Stimmung	Störungen der Libido	Wahnvorstellungen, Abhängigkeit ⁴	„paradoxe“ Reaktionen ³ wie Wutanfälle, anormales Verhalten und Psychosen, Missbrauch ⁴
Erkrankungen des Nervensystems	gedämpfte Empfindungen, Kopfschmerzen, Somnolenz, Schwindel, verstärkte Schlaflosigkeit, kognitive Störungen wie anterograde Gedächtnisverlust ¹	Parästhesie, Tremor, Aufmerksamkeitsstörung, Sprechstörung	verringerte Aufmerksamkeit, Ataxie		

<i>Häufigkeit</i>	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Systemorganklasse</i>					
Augenerkrankungen		Doppeltsehen (Diplopie), verschwommenes Sehen		Sehverschlechterung	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Atemdepression (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen				
Leber- und Gallenerkrankungen		erhöhte Leberenzymwerte	hepatozelluläre, cholestatische oder gemischte Leberschädigung (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Pruritus, Hyperhidrosis	Urtikaria		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	Arthralgie, Myalgie, Muskelspasmen, Nackenschmerzen, Muskelschwäche			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung		Gangstörung		Toleranzentwicklung
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					Sturzgefahr (insbesondere bei älteren Patienten und wenn Zolpidem nicht nach Vorschrift eingenommen wurde (siehe Abschnitt 4.4))

¹ Amnesie: Eine anterograde Amnesie kann bei therapeutischen Dosen auftreten. Das Risiko steigt bei höheren Dosen. Die Amnesie kann mit unangemessenem Verhalten assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.4).

² Depression: Eine vorbestehende Depression kann während der Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen manifest werden.

³ Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen: Reaktionen wie Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggression, Wahnvorstellungen, Wutanfälle, Albträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen können unter der Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen auftreten und in seltenen Fällen schwerwiegend sein. Das Risiko für derartige Reaktionen ist bei Kindern und älteren Patienten erhöht.

⁴ Abhängigkeit: Die Anwendung kann (auch bei therapeutischen Dosen) zu Abhängigkeit führen. Ein Abbruch der Behandlung kann Entzugs- oder Reboundssymptome hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4). Eine psychische Abhängigkeit kann auftreten. Bei Drogenabhängigen, die von verschiedenen Substanzen abhängig waren, wurde über Missbrauch berichtet.

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 - abhängig 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 verschwommenem Sehen, Sprachstörungen, Dystonie, Ataxie und Muskelschwäche sowie „paradoxen Reaktionen“ (Unruhe, Halluzinationen) kommen.

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

Maßnahmen bei Überdosierung

Zolpidem ist nicht dialysierbar.

Allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen sollten eingeleitet werden. Patienten mit leichten Vergiftungserscheinungen sollten unter Atem- und Kreislaufkontrolle ausschlafen. In schwereren Fällen sollten weitere Maßnahmen (Magenspülung, Gabe von Aktivkohle, Kreislaufstabilisierung, Intensivüberwachung) ergriffen werden, falls erforderlich.

Die Gabe von sedativ wirksamen Arzneimitteln sollte unterbleiben, selbst beim Auftreten von Erregungszuständen. Erforderlichenfalls kann als Antidot der spezifische Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil verwendet werden. Allerdings kann die Gabe von Flumazenil zum Auftreten neurologischer Symptome (Krampfanfälle) beitragen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Benzodiazepin-verwandte Mittel
ATC-Code: N05CF02

Zolpidem ist ein kurz wirksames, Benzodiazepin-ähnliches Hypnotikum aus der Gruppe der Imidazopyridine mit sedierenden und hypnotischen Eigenschaften. Darüber hinaus hat Zolpidem in geringerem Maße auch eine anxiolytische, antikonvulsive und muskelentspannende Wirkung. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass die sedative Wirkung von Zolpidem bereits bei niedrigeren Dosierungen eintritt als die antikonvulsive, muskelentspannende oder anxiolytische Wirkung. Als spezifischer GABA-Agonist entfaltet es seine Wirkung vor allem über den GABA_A- ω_1 -(BZ₁)-Rezeptor-Komplex und die Modulation des Chloridionen-Kanals.

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 konnten die Sicherheit und Wirksamkeit von Zolpidem nicht ausreichend belegt werden. In einer randomisierten placebokontrollierten 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/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

Nach oraler Gabe wird Zolpidem schnell und nahezu vollständig resorbiert, maximale Plasmaspiegel werden zwischen 0,5 und 3 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt auf Grund eines First-Pass-Effektes ca. 70 %.

Verteilung

Aus dem zentralen Kompartiment wird Zolpidem rasch im Organismus verteilt.

Zolpidem wird stark an Plasmaeiweiße gebunden (92 %); das Verteilungsvolumen beträgt 0,54 l/kg. Therapeutische Plasmaspiegel liegen zwischen 80 und 200 ng/ml.

Biotransformation

Zolpidem wird über mehrere hepatische Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert, wobei CYP3A4 das wichtigste Enzym ist und CYP1A2 einen Beitrag leistet. Die Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ist relativ kurz und beträgt ca. 2,4 (2-4) Stunden. Zolpidem wird in Form seiner Metaboliten sowohl renal (ca. 56 %) als auch mit den Faeces (ca. 37 %) ausgeschieden. Lediglich ca. 1 % wird unverändert eliminiert.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik ist bei therapeutischen Dosen linear.

Besondere Patientengruppen

Bei älteren Patienten ist die Bioverfügbarkeit von Zolpidem erhöht, Clearance und Verteilungsvolumen (0,34 l/kg) sind reduziert; die Dosierung sollte entsprechend angepasst werden.

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist die Zolpidem-Plasmakonzentration erhöht, die Eliminationshalbwertszeit verlängert und die Plasmaclearance deutlich verringert. Deshalb sollte auch bei diesen Patienten die Dosierung reduziert werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde eine vierfache Erhöhung der Exposition und eine dreifache Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit beobachtet.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (einschließlich dialysepflichtiger Patienten) ist die Clearance nur geringfügig verringert und eine Dosisanpassung i. d. R. nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Präklinische Wirkungen wurden nur bei Dosen beobachtet, die weit über der maximalen Exposition beim Menschen liegen, und sind daher für die klinische Anwendung von geringer Bedeutung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
hochdisperses Siliciumdioxid
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Bernsteinsäure

Filmüberzug:
Lactose-Monohydrat
Macrogol 4000
Hypromellose
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten werden in Polyvinylchlorid/Aluminium-Blister verpackt, die in eine Faltschachtel eingeschoben werden.

Packungen mit 10, 14, 20, 28 und 50 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Tel.: (08024) 908-0
Fax: (08024) 908-1290
E-mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

52171.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
14. November 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
04. Mai 2011

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig