

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zolpidem PUREN 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Zolpidemtartrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 87,6 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis grauweiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „E“ auf der einen Seite und der Prägung „80“ mit einer Kerblinie zwischen „8“ und „0“ auf der anderen Seite.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zolpidem PUREN ist indiziert zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen.

Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Stoffe sind nur für eine Behandlung indiziert, wenn es sich um eine schwerwiegende oder beeinträchtigende Schlafstörung handelt, die eine unzumutbare Belastung für den Patienten darstellt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Im Allgemeinen liegt sie im Bereich von einigen Tagen bis zu 2 Wochen und maximal, einschließlich der Absetzphase, bei 4 Wochen. Die Absetzphase sollte individuell angepasst werden.

Wie bei allen Hypnotika, wird eine Langzeitanwendung nicht empfohlen, und die Behandlungsdauer sollte 4 Wochen nicht überschreiten.

In bestimmten Situationen kann eine Verlängerung über die maximale Behandlungszeit hinaus erforderlich sein; diese sollte nicht ohne eine erneute Beurteilung des Zustandsbildes des Patienten erfolgen.

Dosierung

Erwachsene

Zolpidem wirkt rasch und sollte deshalb kurz vor dem Schlafengehen oder ins zu Bett gehen eingenommen werden.

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, und diese darf 10 mg nicht überschreiten.

Eine Tagesgesamtdosis von 10 mg Zolpidem darf bei keinem Patienten überschritten werden.

Ältere Patienten (über 65 Jahre) oder geschwächte Patienten

Bei älteren oder geschwächten Patienten, die besonders empfindlich auf das Arzneimittel reagieren können, wird eine Dosis von 5 mg empfohlen. Die empfohlenen Dosen sollten nicht überschritten werden.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz wird das Arzneimittel nicht so schnell metabolisiert wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Deshalb sollte die Dosierung bei diesen Patienten mit 5 mg begonnen werden und besondere Vorsicht bei älteren Patienten ausgeübt werden.

Bei erwachsenen Patienten (unter 65 Jahre) kann die Dosierung nur auf 10 mg erhöht werden, wenn die klinische Ansprechrate unzureichend ist und das Arzneimittel gut vertragen wird.

Schwere Leberinsuffizienz ist eine Kontraindikation (siehe Abschnitt 5.2).

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.

Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz

Bei Patienten mit einer chronischen Ateminsuffizienz wird eine niedrigere Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.4, unter „Spezielle Patientengruppen“).

Art der Anwendung

Zolpidem PUREN ist ein Arzneimittel zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Schwere Leberinsuffizienz

Schlafapnoe-Syndrom

Myasthenia gravis

Akute und/oder schwere Ateminsuffizienz

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahre

Zuvor bekanntes komplexes Schlafverhalten nach der Einnahme von Zolpidem, siehe Abschnitt 4.4.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Wenn möglich, sollte die Ursache der Schlafstörungen abgeklärt werden. Zugrundeliegende Krankheiten sollten behandelt werden, bevor ein Schlafmittel verschrieben wird. Wenn die Behandlung der Schlafstörungen nach 7-14 Tagen nicht erfolgreich ist, könnte dies auf eine primäre psychische oder physische Erkrankung hindeuten, und der Patient sollte in regelmäßigen Zeitabständen sorgfältig überprüft werden.

Allgemeine Informationen über Wirkungen, die nach der Anwendung von Benzodiazepinen oder anderen Hypnotika beobachtet werden und vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden sollten, werden im Nachfolgenden beschrieben.

Toleranzentwicklung

Nach wiederholter Einnahme von kurzwirksamen Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen über mehrere Wochen kann die hypnotische Wirkung etwas abgeschwächt werden.

Abhängigkeit

Die Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen kann zur Entwicklung einer physischen und psychischen Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und Behandlungsdauer und ist bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung und/oder Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese erhöht. Diese Patienten sollten sorgfältig überwacht werden, wenn sie mit Hypnotika behandelt werden.

Eine Abhängigkeit kann bereits bei therapeutischen Dosen und/oder bei Patienten, die keine individuellen Risikofaktoren aufweisen, auftreten. Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung von Entzugssymptomen begleitet. Diese können aus Kopf- oder Muskelschmerzen, extremer Angst und Anspannung, Ruhelosigkeit, Verwirrung, Reizbarkeit und Schlaflosigkeit bestehen. In schweren Fällen können folgende Symptome auftreten: Derealisation, Depersonalisation, Hyperakusis, Taubheit und Kribbeln der Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Lärm und physischem Kontakt, Halluzinationen oder epileptische Anfälle.

Rebound-Insomnie

Nach Beendigung der Hypnotika-Behandlung kann ein vorübergehendes Syndrom auftreten, bei dem die Symptome, die zu einer Behandlung mit Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen führten, in verstärkter Form wieder auftreten können. Es kann von anderen Reaktionen — darunter Stimmungsschwankungen, Angst und Unruhe — begleitet sein.

Es ist wichtig, dass die Patienten sich bewusst sind, dass ein Rebound-Phänomen möglicherweise auftreten könnte, damit ihre Angst bei diesen Symptomen geringer ist, falls diese nach Absetzen des Arzneimittels auftreten sollten. Es gibt Hinweise dafür, dass es bei kurzwirksamen 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 plötzlicher Beendigung der Therapie höher ist, wird eine schrittweise Reduzierung der Dosis empfohlen.

Patienten mit Long-QT-Syndrom

Eine kardiale elektrophysiologische *In-vitro*-Studie zeigte, dass Zolpidem das Potential hat eine QT-Verlängerung zu verursachen. Mögliche Konsequenzen für Patienten mit Long-QT-Syndrom können nicht ausgeschlossen werden.

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Anwendung sollte so kurz wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.2), und 4 Wochen, einschließlich der Absetzphase, nicht überschreiten. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute Beurteilung der Situation erfolgen.

Es kann sinnvoll sein, den Patienten zu Beginn der Therapie über die begrenzte Dauer der Behandlung zu informieren und ihm genau zu erklären, wie die Dosierung schrittweise verringert werden sollte, wenn die Behandlung beendet wird.

Psychomotorische Störungen am Tag nach der Einnahme

Wie andere Beruhigungsmittel/Hypnotika hat Zolpidem eine ZNS-depressive Wirkung.

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

- Zolpidem weniger als 8 Stunden vor Aufnahme von Aktivitäten eingenommen wird, die eine erhöhte Aufmerksamkeit erfordern (siehe Abschnitt 4.7).
- eine höhere Dosis 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

Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Stoffe können eine anterograde Amnesie auslösen. Diese Erscheinung tritt gewöhnlich 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).

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Es ist bekannt, dass bei der Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen Reaktionen wie z. B. Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wutanfälle, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, vermehrte Schlaflosigkeit und andere Verhaltensstörungen auftreten. In diesem Fall sollte das Arzneimittel abgesetzt werden. Diese Reaktionen treten wahrscheinlich häufiger bei älteren Patienten 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. „Schlaffahren“, Zubereiten und Verzehren von Mahlzeiten, Telefonieren, Geschlechtsverkehr, ohne dass sich die Betroffenen später daran erinnern konnten (Amnesie). Diese Ereignisse können nach der ersten oder jeder weiteren Einnahme von Zolpidem auftreten. Alkoholkonsum und Einnahme anderer zentraldämpfender 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 aufgrund des Risikos für den Patienten und andere Personen ein Absetzen von Zolpidem ernsthaft erwogen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Spezielle Patientengruppen

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

Aufgrund der muskelrelaxierenden und beruhigenden Wirkung von Zolpidem, besteht insbesondere bei älteren Patienten bei nächtlichem Aufstehen die Gefahr von Stürzen und infolgedessen von Verletzungen.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 5.2) ist Vorsicht geboten, obwohl eine Dosisanpassung nicht notwendig ist.

Zolpidem sollte bei Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz nur mit Vorsicht verschrieben werden, da Benzodiazepine nachweislich die Atmung beeinträchtigen können. Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten nicht mit Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen behandelt werden, da bei ihnen die Gefahr einer Enzephalopathie besteht.

Kinder und Jugendliche:

Zolpidem sollte dieser Patientengruppe nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.2.).

Anwendung bei Patienten mit Psychosen: Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe werden zur primären Behandlung nicht empfohlen.

Depression

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Stoffe sollten nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen oder Angst, die von Depressionen begleitet wird, angewendet werden (bei solchen

Patienten kann ein Suizid ausgelöst werden). Zolpidem sollte mit Vorsicht bei Patienten, die Symptome einer Depression zeigen, angewandt werden. Suizidale Tendenzen können vorliegen. Wegen der Möglichkeit einer beabsichtigten Überdosierung sollte diesen Patienten die geringste notwendige Menge gegeben werden. Eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Zolpidem demaskiert werden. Da Schlaflosigkeit als Symptom einer Depression auftreten kann, sollte bei der Behandlung von Patienten mit anhaltender Schlaflosigkeit die Therapie mit Zolpidem neu bewertet werden.

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Stoffe sollten bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- und Drogenmissbrauch in der Anamnese nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden. Diese Patienten sollten während der Behandlung mit Zolpidem sorgfältig beobachtet werden, da für sie das Risiko einer Gewöhnung und psychischen Abhängigkeit besteht.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung mit Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Zolpidem PUREN 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 PUREN zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Zolpidem PUREN 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, Patienten und deren Bezugspersonen (falls zutreffend) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Suizidalität

Mehrere epidemiologische Studien zeigen eine erhöhte Inzidenz von Suizid und Suizidversuchen bei Patienten mit oder ohne Depression, die mit Benzodiazepinen oder anderen Hypnotika, einschließlich Zolpidem, behandelt wurden. Ein kausaler Zusammenhang wurde jedoch nicht bewiesen. Es wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Verabreichung von SSRI beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

Schwere Verletzungen

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften von Zolpidem kann es bei der Anwendung dieses Arzneimittels zu Benommenheit und zu Bewusstseinsbeeinträchtigungen kommen, die zu Stürzen und infolgedessen zu schweren Verletzungen führen können.

Zolpidem PUREN enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Zolpidem PUREN nicht einnehmen.

Zolpidem PUREN enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vorsicht ist geboten, wenn andere psychoaktive Arzneimittel angewendet werden.

Zolpidem sollte nicht zusammen mit Alkohol angewendet werden. Die sedierende Wirkung kann durch den Genuss von Alkohol und der gleichzeitigen Anwendung von Zolpidem verstärkt werden. Die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, wird beeinträchtigt.

Anwendung zusammen mit zentraldämpfenden Arzneimitteln

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Antipsychotika (Neuroleptika), Hypnotika, Anxiolytika/Sedativa/Muskelrelaxanzien, 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 Abschnitt 4.4 und Abschnitt 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.

Fluvoxamin ist ein starker Inhibitor von CYP1A2 und ein leichter bis mäßiger Inhibitor CYP2C9 und CYP3A4. Die gleichzeitige Anwendung von Fluvoxamin kann die Blutspiegel von Zolpidem erhöhen; es wird empfohlen, diese nicht zusammen einzunehmen.

In Kombination mit Narkoanalgetika kann verstärkt Euphorie auftreten, was zu einer Erhöhung der psychischen Abhängigkeit führen kann.

Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn Zolpidem gleichzeitig mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln eingenommen wird (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

CYP450-Inhibitoren und -Induktoren

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

Zolpidem wird durch einige Enzyme der Cytochrom-P450-Gruppe metabolisiert. Das Hauptenzym ist CYP3A4 unter Mitwirkung von CYP1A2.

Rifampicin induziert die Metabolisierung von Zolpidem; dies führt zu einer 60 %igen Abnahme der Spitzenplasmakonzentrationen und möglicherweise zu einer verminderten Wirksamkeit. Ähnliche Wirkungen könnten auch mit anderen starken Induktoren der Cytochrom-P450-Enzyme, z. B. Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut, erwartet werden. Es hat sich gezeigt, dass Johanniskraut eine pharmakokinetische Wechselwirkung mit Zolpidem hat. Die mittlere C_{max} und die AUC waren bei Zolpidem, das zusammen mit Johanniskraut verabreicht wurde, niedriger (33,7 bzw. 30,0 % niedriger) als bei Zolpidem, das allein verabreicht wurde. Die gleichzeitige Einnahme von Johanniskraut kann die Blutspiegel von Zolpidem senken, die gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen.

Wirkstoffe, die die Leberenzyme hemmen (insbesondere CYP3A4), wie z. B. Grapefruitsaft, können die Plasmakonzentrationen erhöhen und die Aktivität von Zolpidem verstärken. Wenn Zolpidem jedoch mit Itraconazol (CYP3A4-Inhibitor) verwendet wird, sind die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wirkungen nicht wesentlich verändert. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Eine gleichzeitige Verabreichung von Zolpidem und Ketoconazol (200 mg zweimal täglich), das ein starker CYP3A4-Hemmer ist, verlängerte die Halbwertszeit von Zolpidem. Die Gesamtexposition von Zolpidem stieg um 83 % und die scheinbare 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.

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Muskelrelaxanzien können sich die muskelrelaxierende Wirkung und das Risiko von Stürzen verstärken, insbesondere bei älteren Patienten und bei hohen Dosierungen (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Arzneimittel

Wenn Zolpidem mit Warfarin, Haloperidol, Chlorpromazin, Digoxin oder Ranitidin verabreicht wurde, wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet.

Opioid

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Zolpidem PUREN 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).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zolpidem passiert die Plazenta.

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge), die aus Kohortenstudien stammen, haben keinen Beleg für das Auftreten von Fehlbildungen nach Exposition gegenüber 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 fötaler Bewegung und fötaler Herzfrequenzvariabilität wurden bei Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen während des 2. und/oder 3. Trimesters der Schwangerschaft beschrieben.

Zur Einschätzung der Sicherheit für die Anwendung von Zolpidem während der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine ausreichenden Daten vor. Obwohl Zolpidem bei Tierstudien keine teratogenen oder embryotoxischen Wirkungen zeigte, wurde die Sicherheit während der Schwangerschaft beim Menschen nicht nachgewiesen. Deshalb sollte Zolpidem während der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimester, nicht eingenommen werden.

Wenn Zolpidem Frauen im gebärfähigen Alter verordnet wird, sollten diese darauf hingewiesen werden, ihren Arzt wegen einer Beendigung der Behandlung zu kontaktieren, wenn sie planen schwanger zu werden oder wenn sie vermuten, schwanger zu sein.

Wenn Zolpidem aus zwingenden medizinischen Gründen gegen Ende der Schwangerschaft oder während der Entbindung angewendet wird, können beim Neugeborenen aufgrund des pharmakologischen Wirkprofils des Arzneimittels Wirkungen wie z. B. Hypothermie, Hypotonie, Ernährungsschwierigkeiten ("Floppy Infant Syndrom") und mäßige Atemdepression erwartet werden. Es wurde über Fälle von schwerwiegender Atemdepression beim Neugeborenen berichtet.

Bei längerer Einnahme von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen während der letzten Schwangerschaftsmonate können beim Neugeborenen postnatal Entzugserscheinungen als Ergebnis einer physischen Abhängigkeit auftreten. Eine angemessene Überwachung des Neugeborenen in der postnatalen Phase wird empfohlen.

Stillzeit

Zolpidem wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Deshalb sollte Zolpidem in der Stillzeit nicht angewendet werden, da die Wirkungen auf den Säugling nicht untersucht wurden.

Fertilität

Tierstudien zeigten keine Nebenwirkungen in Hinblick auf die männliche und weibliche Fruchtbarkeit. Die beobachteten Wirkungen begrenzten sich auf einen unregelmäßigen Östrogenzyklus und verlängerte präkoitale Intervalle bei hoher Dosierung.

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

Zolpidem PUREN 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 Fahrzeuges („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 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)

Es gibt Hinweise für eine Dosisabhängigkeit der auftretenden Nebenwirkungen bei der Anwendung von Zolpidem, insbesondere solche, die das zentrale Nervensystem betreffen. Diese sollten theoretisch weniger häufiger auftreten, wenn Zolpidem kurz vor dem Schlafengehen eingenommen wird. Diese Nebenwirkungen treten wahrscheinlich häufiger bei älteren Patienten auf.

Systemorgan- klassen	Häufigkeit				
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion des oberen Respirationst raktes, Infektion des unteren Respirationst raktes				
Erkrankungen des Immunsystems					Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstö rungen		Appetitstöru ngen			
Psychiatrische Erkrankungen*	Halluzina- tionen,	Verwirrtheits zustände,	Störung der Libido	Wahnvor- stellungen,	Wutausbrüche, Psychosen,

	Agitiertheit, Alpträume, Verschlimmerung von Schlafstörungen, Depression	Reizbarkeit, euphorische Stimmung, Unruhe, Aggression, Somnambulismus (Schlafwandeln oder Schlaffahren)		Abhängigkeit	anormales Verhalten, Missbrauch
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Kopfschmerzen, Schwindel, Amnesie, Benommenheit während des folgenden Tages, verminderte Aufmerksamkeit	Parästhesie, Tremor, Aufmerksamkeitsstörungen, Sprachstörungen	Bewusstseinseintrübung, Ataxie		
Augenerkrankungen		Doppeltsehen, verschwommenes Sehen	Vermindertes Sehvermögen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Atemdepression (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Nausea, Erbrechen, Bauchschmerzen				
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Leberenzymwerte	Hepatozelluläre, cholestatische oder gemischte Formen von Leberschädigungen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag, Pruritus, Hyperhidrose	Urtikaria		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-	Rückenschmerzen	Arthralgie, Myalgie, Muskelspas			

und Knochenerkrankungen		men, Nackenschmerzen und Muskelschwäche			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue		Gangunsicherheit, Sturzgefahr (vorwiegend bei älteren Patienten und wenn Zolpidem nicht in Übereinstimmung mit den Verordnungen eingenommen wurde)		Arzneimittel-toleranz,

* Die meisten dieser psychiatrischen Nebenwirkungen stehen im Zusammenhang mit paradoxen Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Amnesie

Anterograde Amnesien können bei therapeutischen Dosierungen auftreten und das Risiko steigt bei höheren Dosierungen an. Um das Risiko zu verringern, sollten Patienten sicherstellen, dass sie 8 Stunden ununterbrochen schlafen können. Amnestische Wirkungen können mit unangemessenem Verhalten in Zusammenhang gebracht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Depression

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

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen können Reaktionen wie z. B. Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggression, Wahnvorstellungen, Wutanfälle, Alpträume, vermehrte Schlafstörungen, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen auftreten. Diese Reaktionen treten wahrscheinlich häufiger bei älteren Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Abhängigkeit

Die Anwendung von Zolpidem (auch bereits bei therapeutischen Dosierungen) kann zu körperlicher Abhängigkeit führen: Ein Abbruch der Behandlung kann zu Entzugserscheinungen oder Rebound-Phänomenen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Psychische Abhängigkeit kann auftreten. Missbrauch wurde bei Vielfachabhängigen 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

Bei Überdosierung von Zolpidem als Monotherapie oder mit anderen zentraldämpfenden Substanzen (einschließlich Alkohol) wurde über Bewusstseinsbeeinträchtigungen berichtet, die von Schläfrigkeit bis hin zu Koma oder tödlichen Ausgängen reichten. In weniger schweren Fällen können Somnolenz, Verwirrung, Lethargie und Depression, in schwereren Fällen Ataxie, Hypotonie, Muskelhypotonie, Atemdepression und selten Koma auftreten. In sehr seltenen Fällen ist über einen tödlichen Ausgang berichtet worden.

Einzelne Betroffene haben sich vollständig von Überdosierungen von bis zu 400 mg Zolpidem, der 40-fachen Menge der empfohlenen Dosis, erholt.

Allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen sollten eingeleitet werden, zusammen mit Maßnahmen zur Verringerung der Resorption wie Magenspülung (nur innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme und bei potenziell schweren Fällen) und Aktivkohle. Intravenöse Flüssigkeiten sollten je nach Bedarf verabreicht werden. Eine Überwachung der Atem- und Herzkreislauffunktionen auf der Intensivstation sollte in Erwägung gezogen werden. Sedierende Mittel sollten auch bei bestehender Erregung nicht gegeben werden.

Wenn ernsthafte Symptome beobachtet werden, kann die Gabe von Flumazenil in Betracht gezogen werden. Allerdings kann die Gabe von Flumazenil zum Auftreten neurologischer Symptome (Krämpfe) beitragen.

Bei der Behandlung einer Überdosierung mit irgendeinem Arzneimittel sollte die Möglichkeit der Einnahme mehrerer Wirkstoffe bedacht werden.

Wegen des hohen Verteilungsvolumens und der hohen Proteinbindung von Zolpidem stellen Hämodialyse und forcierte Diurese keine wirksamen Maßnahmen dar.

Zolpidem ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa, Benzodiazepin-verwandte Mittel
ATC-Code: N05CF02

Wirkmechanismus

Zolpidem, ein Imidazopyridin, ist ein Benzodiazepin-ähnlicher Stoff mit hypnotischen Eigenschaften. In experimentellen Studien wurde gezeigt, dass Zolpidem in niedrigen Dosen sedierende Eigenschaften hat, während höhere Dosen erforderlich waren, um antikonvulsive, muskelrelaxierende oder anxiolytische Wirkungen zu erzielen. Diese Effekte basieren auf einer spezifischen agonistischen Wirkung auf zentrale Rezeptoren, die zum Komplex des „GABA_A- ω (BZ₁ und BZ₂)-Makromolekular-Rezeptors“ gehören und die Öffnung des Chloridionenkanals regulieren. Diese Wirkungen werden durch den Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil aufgehoben. Zolpidem wirkt vorwiegend auf ω_1 - (BZ₁)-Rezeptor-Subtypen. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt.

Tierstudien: Die selektive Bindung von Zolpidem an die Omega-1-Untereinheiten könnte das weitgehende Fehlen von muskelrelaxierenden und antikonvulsiven Wirkungen bei hypnotischen Dosen bei Tieren erklären, die normalerweise von Benzodiazepinen gezeigt werden, die nicht selektiv für Omega-1-Untereinheiten sind.

Anwendung beim Menschen: Zolpidem verringert die Schlaflatenz und die Anzahl des Aufwachens, es erhöht die Schlafdauer und die Schlafqualität. Diese Wirkungen sind mit einem für Zolpidem charakteristischen EEG-Profil verbunden. In Studien, in denen der prozentuale Anteil, der in den einzelnen Schlafstadien verbrachten Zeit gemessen wurde, hat sich gezeigt, dass Zolpidem im Allgemeinen die Schlafstadien erhält. In der empfohlenen Dosis hat Zolpidem keinen Einfluss auf die

paradoxe Schlafdauer (REM). Alle festgestellten Wirkungen von Zolpidem werden durch den Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil aufgehoben.

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 verminderte 10 mg Zolpidem die durchschnittliche Zeit bis zum Einschlafen um 10 Minuten im Vergleich zu Placebo, während 5 mg Zolpidem diese um 3 Minuten verminderte.

In einer randomisierten, doppelblinden Studie an 114 nicht-älteren Patienten mit chronischer Schlaflosigkeit verminderte 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 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 Abschnitte 4.2 und 4.3).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Zolpidem wird rasch resorbiert und entfaltet eine schnelle hypnotische Wirkung. Die Bioverfügbarkeit liegt nach oraler Gabe bei 70 %. Die Kinetik verhält sich im therapeutischen Dosisbereich linear. Der therapeutische Plasmaspiegel liegt zwischen 80 und 200 ng/ml.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen bei Erwachsenen erreicht 0,54 l/kg und verringert sich auf 0,34 l/kg bei älteren Menschen. Die Plasmaproteinbindung beträgt 92 %. Der First-Pass-Metabolismus über die Leber beträgt ca. 35 %. Die Proteinbindung wird nach wiederholter Gabe nicht verändert. Dies bedeutet, dass ein kompetitiver Effekt zwischen Zolpidem und dessen Metaboliten an den Bindungsstellen fehlt.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ist kurz. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit von Zolpidem betrug 2,85 h (5 mg) und 2,65 h (10 mg). Die Dauer der Wirkung von Zolpidem hält bis 6 Stunden an. Alle Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv und werden über den Urin (56 %) und den Stuhl (37 %) ausgeschieden.

Klinische Studien ergaben, dass Zolpidem nicht dialysierbar ist.

Spezielle Patientengruppen

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, einschließlich mit Dialyse behandelte Patienten, wird eine mäßige Verringerung der Clearance beobachtet. Die anderen pharmakokinetischen Parameter bleiben unbeeinflusst.

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

Stunden). Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde ein 5-facher Anstieg der AUC und eine 3-fache Zunahme der Halbwertszeit beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten offenbaren keine spezielle Gefahr für den Menschen, basierend auf herkömmlichen Studien zur Sicherheitspharmakologie, wiederholte Dosistoxizität, Genotoxizität, karzinogenes Potential sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität.

Präklinische Effekte wurden nur bei Dosierungen weit über dem Maximum der humantherapeutischen Expositionswerte beobachtet und sind daher von geringer Bedeutung für die klinische Anwendung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Hypromellose

Macrogol 400

Titaniumdioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zolpidem PUREN 10 mg Filmtabletten sind erhältlich in PVC/PVdC-Aluminiumfolie-Blisterpackungen und HDPE-Flaschen mit Polypropylenschraubdeckelverschluss.

Packungsgrößen:

Blisterpackungen: 7, 8, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60 und 100 Filmtabletten

HDPE-Flaschen: 30, 100, 250 (Klinikpackung) und 500 (Klinikpackung) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 – 0
Telefax: 089/558909 – 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

2200477.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14.05.2018

10. STAND DER INFORMATION

08.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig