

**1. BEZEICHNUNG
DES ARZNEIMITTELS**

Zolpinox® 10 mg Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 10 mg Zolpidemtartrat.

Sonstiger Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Eine Filmtablette enthält 85,88 mg Lactose-Monohydrat.
Eine Filmtablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.
Weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit einer Bruchrille auf beiden Seiten und der Prägung „ZIM“ und „10“ auf einer Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zolpidem ist zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen indiziert.
Benzodiazepine oder Benzodiazepinähnliche Arzneistoffe sind 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**

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte im Allgemeinen, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht überschreiten.
Im Einzelfall kann eine über diesen Zeitraum hinausgehende Behandlung erforderlich sein. Sie sollte jedoch nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes des Patienten erfolgen, da das Risiko des Missbrauchs und der Abhängigkeit mit der Dauer der Behandlung ansteigt (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 Patienten und Patienten mit
Leberfunktionsstörungen*

Bei älteren oder geschwächten Patienten, die besonders empfindlich auf Zolpidem reagieren, wird eine Dosis von 5 mg empfohlen. Das gilt auch für Patienten mit Leberfunktionsstörungen, bei denen die Clearance der Substanz langsamer erfolgt als bei gesunden Personen. Diese Dosis sollte nur in Ausnahmefällen überschritten werden.
Die tägliche Gesamtdosis von Zolpidem sollte bei keinem Patienten 10 mg Zolpidemtartrat überschreiten.

*Kinder und Jugendliche
unter 18 Jahren*

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

Chronische Ateminsuffizienz

Bei Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz wird eine niedrigere Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zolpidem sollte unmittelbar vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- schwere Leberinsuffizienz.
- schwere Ateminsuffizienz.
- Mysteria gravis.
- Schlafapnoe-Syndrom.

**4.4 Besondere Warnhinweise
und Vorsichtsmaßnahmen
für die Anwendung**

Warnhinweise

Atembeschwerden

Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung von Zolpidem für Patienten mit Ateminsuffizienz, da gezeigt wurde, dass Benzodiazepine den Atemantrieb beeinträchtigen.

*Risiken durch eine gleichzeitige
Anwendung mit Opioiden:*

Die gleichzeitige Anwendung von Zolpidem 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 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)

Leberfunktionsstörung

Zolpidem darf nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden, da dies zur Enzephalopathie beitragen kann (siehe Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.8).

Laktoseintoleranz

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, totalem Laktasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Vorsichtsmaßnahmen

Allgemein

Die Ursache für die Schlafstörungen soll, wenn möglich, festgestellt werden. Zugrundeliegende Störungen sollen vor Verschreibung eines Hyp-

notikums behandelt werden. Falls die Schlafstörungen 7 bis 14 Tage nach Behandlungsbeginn noch andauern, soll der Patient auf mögliche psychische oder physische Erkrankungen untersucht werden und der Patient sollte in regelmäßigen Abständen sorgfältig neu beurteilt werden.

Ältere oder geschwächte Patienten
Siehe empfohlene Dosis.

Psychotische Erkrankungen
Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel werden für die primäre Behandlung einer psychotischen Erkrankung nicht empfohlen.

Amnesie
Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Arzneistoffe können anterograde Amnesie induzieren. Der Zustand tritt am häufigsten mehrere Stunden nach Einnahme des Produkts auf. Um das Risiko zu verringern, sollten die Patienten sicherstellen, dass sie einen ununterbrochenen Schlaf von 8 Stunden haben können (siehe Abschnitt 4.8).

Depression
Wie bei anderen sedierenden/hypnotischen Arzneimitteln sollte Zolpidem bei Patienten mit Symptomen einer Depression mit Vorsicht angewendet werden. Da bei diesen Patienten die Möglichkeit einer absichtlichen Überdosierung gegeben ist, sollte ihnen nur die geringste notwendige Menge an Zolpidem gegeben werden. Eine vorbestehende Depression kann während der Anwendung von Zolpidem demaskiert werden.
Da Schlaflosigkeit ein Symptom für eine Depression sein kann, sollte der Patient erneut beurteilt werden, wenn die Schlaflosigkeit anhält.

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

Andere psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen
Bei der Anwendung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Arzneistoffen wie Zolpidem kann es zu Reaktionen wie Ruhelosigkeit, zunehmender Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität,

Wahnvorstellungen, Wutanfällen, Albträumen, Halluzinationen, Psychosen, Schlafwandeln, unangemessenem Verhalten und anderen unerwünschten Verhaltensänderungen kommen. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Arzneimittel beendet werden. Diese Störungen treten meist bei älteren Patienten auf (und Kindern).

Somnambulismus und assoziiertes Verhalten
Schlafwandeln und andere damit zusammenhängende Verhaltensweisen, wie „Schlaffahren“, Essen zubereiten und essen, telefonieren oder Sex haben, mit Amnesie für das Ereignis, wurden bei Patienten berichtet, die Zolpidem eingenommen hatten und nicht vollständig wach waren. Die Einnahme von Alkohol und anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln mit Zolpidem scheint das Risiko für ein solches Verhalten zu erhöhen, ebenso wie die Anwendung von Zolpidem in Dosen, die die empfohlene Höchstdosis überschreiten. Das Absetzen von Zolpidem sollte bei Patienten, die solche Verhaltensweisen (z.B. Schlaffahren) berichten, aufgrund des Risikos für den Patienten und andere (siehe auch Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.8) ernsthaft in Betracht gezogen werden.

Toleranzentwicklung
Nach wiederholter Einnahme von kurz wirksamen Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Arzneistoffen wie Zolpidem über wenige Wochen kann es zu einer Abschwächung der hypnotischen Wirkung kommen.

Abhängigkeit
Die Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Arzneistoffen wie Zolpidem kann zur Entwicklung von physischer und psychischer Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung und ist bei Patienten mit psychischen Erkrankungen und/oder Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese erhöht. Zolpidem sollte bei Patienten mit aktuellem Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenmissbrauch oder solchem in der Anamnese mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

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

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

Rebound-Insomnie
Beim Beenden der Hypnotika-Behandlung kann es vorübergehend zu Absetzerscheinungen kommen, wobei die Symptome, die zu einer Behandlung mit Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen führten, in verstärkter Form wieder auftreten können. Als Begleitreaktionen sind Stimmungsschwankungen, Angstzustände und Unruhe möglich. Patienten sollten auf mögliche „Rebound-Phänomene“ hingewiesen werden, um die Angst vor den Symptomen, die bei Absetzen der Behandlung auftreten können, zu minimieren.

Es gibt Hinweise dafür, dass es bei kurz wirksamen Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen auch innerhalb des Dosierungsintervalls zu Entzugserscheinungen kommen kann.
Da das Risiko von Entzugs- bzw. Absetz-Phänomenen nach plötzlichem Beenden der Behandlung höher ist, wird empfohlen, die Behandlung durch schrittweise Reduktion der Dosis zu beenden.

Psychomotorische Störungen am Tag nach der Einnahme
Wie auch andere Sedativa/Hypnotika hat auch Zolpidem eine dämpfende Wirkung auf das ZNS. 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.

Sturzrisiko

Die Verwendung von Benzodiazepinen wie Zolpidem ist mit einem erhöhten Sturzrisiko verbunden. Ein Sturz kann die Folge von Nebenwirkungen von Benzodiazepinen wie Ataxie, Muskelschwäche, Schwindel, Schläfrigkeit und Müdigkeit sein. Das Sturzrisiko ist bei älteren Patienten höher und wenn eine höhere Dosis als empfohlen angewendet wird.

Patienten mit langem QT-Syndrom

Eine kardiale elektrophysiologische in-vitro Studie zeigte unter experimentellen Bedingungen und Verwendung sehr hoher Konzentrationen und pluripotenter Stammzellen, dass Zolpidem die hERG-bezogenen Kaliumströme reduzieren kann. Die möglichen Konsequenzen für Patienten mit langem QT-Syndrom sind unbekannt. Als Vorsichtsmaßnahme sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Zolpidem bei Patienten mit bekanntem kongenitalem langem QT-Syndrom vorsichtig abgewogen werden.

Behandlungsdauer

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.

Der Patient sollte zu Beginn der Behandlung über die begrenzte Behandlungsdauer informiert werden und genau erklärt bekommen, wie die Dosis schrittweise reduziert wird, wenn die Behandlung beendet wird.

Hilfsstoffe

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption

sion, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alkohol

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

Kombination mit zentraldämpfenden Arzneimitteln

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 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.

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

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

Opiode

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Zolpidem mit Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression,

CYP450 Inhibitoren und Induktoren

Zolpidem wird von Enzymen des Cytochrom-P450-Systems, vor allem dem CYP3A4, metabolisiert, aber auch CYP1A2 ist beteiligt.

CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin und Johanniskraut induzieren die Metabolisierung von Zolpidem und führen zu einer Senkung der Plasmakonzentration und einer möglicherweise eingeschränkten Wirksamkeit.

Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Ähnliche Effekte sind ebenfalls bei anderen starken CYP3A4-Enzyminduktoren wie Carbamazepin und Phenytoin zu erwarten.

Die Zolpidem- Spiegel steigen nach einem abrupten Absetzen von CYP-Induktoren wieder an, und es können Überdosierungssymptome auftreten.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Zolpidem mit Ketoconazol (200 mg zweimal täglich), einem starken CYP3A4-Inhibitor, erhöhte die AUC (Gesamtexposition) für Zolpidem um einen Faktor von 1,83 im Vergleich zu Zolpidem allein. Eine routinemäßige Dosisanpassung von Zolpidem wird nicht als notwendig erachtet. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Anwendung von Zolpidem mit Ketoconazol die sedative Wirkung verstärken kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Ciprofloxacin kann die Blutspiegel von Zolpidem erhöhen, eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von Muskelrelaxantien mit Zolpidem kann die muskelrelaxierende Wirkung ver-

stärken und das Risiko von Stürzen erhöhen, vor allem bei älteren Patienten und in höherer Dosierung (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Arzneimittel

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Einnahme von Zolpidem wird in der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Tierstudien weisen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität hin.

Zolpidem ist plazentagängig.

Zahlreiche Daten zu schwangeren Frauen (mehr als 1000 Schwangerschaftsergebnisse), die aus Kohortenstudien zusammengetragen wurden, haben keinen Nachweis für das Auftreten von Missbildungen nach Einwirkung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen während des ersten Schwangerschaftstrimesters gezeigt. Bestimmte Fall-Kontroll-Studien berichteten jedoch über ein erhöhtes Auftreten von Lippen- und Gaumenspalten, die mit der Anwendung von Benzodiazepinen während der Schwangerschaft einhergingen.

Nach der Verabreichung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen während des zweiten und/oder dritten Schwangerschaftstrimesters wurden Fälle von verminderter Bewegung des Fötus und fetalen Herzfrequenzschwankungen beschrieben. Die Verabreichung von Zolpidem während der späten Phase der Schwangerschaft oder während der Wehen wurde aufgrund der pharmakologischen Wirkung des Produkts mit Auswirkungen auf das Neugeborene wie Hypothermie, Hypotonie, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme (Floppy-Infant-Syndrom) und Atemdepression in Verbindung gebracht. Fälle von schwerer Atemdepression bei Neugeborenen wurden berichtet.

Darüber hinaus haben Säuglinge, die von Müttern geboren wurden, die in den letzten Stadien der Schwangerschaft chronisch Sedativa/Hypnotika eingenommen hatten, möglicherweise eine körperliche Abhängigkeit entwickelt und könnten in der postnatalen Phase Entzugserscheinungen entwickeln. Es wird empfohlen, das Neugeborene in der postnatalen Phase angemessen zu überwachen.

Wenn einer Frau im gebärfähigen Alter Zolpidem verschrieben wird, sollte sie aufgefordert werden, sich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, um das Produkt abzusetzen, wenn sie beabsichtigt, schwanger zu werden oder den Verdacht hat, dass sie schwanger ist.

Stillzeit

Geringe Mengen von Zolpidem gehen in die Muttermilch über. Zolpidem sollte daher während der Stillzeit nicht eingenommen werden

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

Zolpidem hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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

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

Darüber hinaus ist das Risiko für solche Verhaltensweisen bei gleichzeitigem Alkoholkonsum und bei Ein-

nahme von Zolpidem zusammen mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln erhöht (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5). Patienten sollten gewarnt werden, während der Anwendung von Zolpidem keinesfalls Alkohol zu trinken oder andere psychoaktive Substanzen einzunehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Tagesschläfrigkeit, gedämpfte Emotionen, verminderte Aufmerksamkeit, Verwirrung, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Muskelschwäche, Ataxie und Doppeltsehen sind Nebenwirkungen, die vor allem zu Beginn der Behandlung auftreten und bei wiederholtem Gebrauch wieder verschwinden. Andere Nebenwirkungen, wie gastrointestinale Beschwerden, Veränderungen der Libido und Hautreaktionen, werden ebenfalls berichtet.

Es gibt Hinweise darauf, dass das Auftreten von Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Zolpidem in Zusammenhang stehen, dosisabhängig ist; dies gilt insbesondere für einige Nebenwirkungen, die in Bezug auf das zentrale Nervensystem auftreten.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden beobachtet und sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet:

- Sehr häufig (≤ 1/10)
- Häufig (≤ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≤ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≤ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Infektion der oberen Atemwege, Infektion der unteren Atemwege.

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: angioneurotisches (Quincke) Ödem.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Appetitstörungen.

Psychische Störungen

Häufig: Halluzinationen³, Agitiertheit³, Alpträume³, Verschlimmerung von Schlaflosigkeit, Depression² (siehe Abschnitt 4.4).

Gelegentlich: Verwirrtheit, Reizbarkeit³, Ruhelosigkeit, Aggressivität, Somnambulismus (Schlafwandeln oder Schlawaffahren, siehe auch Abschnitt 4.4), euphorische Stimmung. Selten: Libido-Störung. Sehr selten: Wahnvorstellungen, Abhängigkeit⁴.
Nicht bekannt: paradoxe Reaktionen³ wie Wut, abnormales Verhalten und Psychose, Missbrauch⁴.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Somnolenz, gedämpfte Emotionen, Kopfschmerzen, Schwindel, kognitive Störungen, wie Amnesie¹. Gelegentlich: Parästhesien, Tremor, Aufmerksamkeitsstörungen, Sprachstörungen. Selten: reduzierte Aufmerksamkeit, Ataxie.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Doppeltsehen, verschwommenes Sehen. Sehr selten: Sehstörung.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Atemdepression (siehe Abschnitt 4.4).

Gastrointestinale Störungen

Häufig: Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen.

Hepatobiliäre Störungen

Gelegentlich: Erhöhung der Leberenzyme. Selten: hepatozelluläre, cholestatische oder gemischte Leberschädigung (siehe Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag, Pruritus, Hyperhidrose. Selten: Urtikaria (Nesselsucht).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Rückenschmerzen. Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie, Muskelkrämpfe, Nackenschmerzen, Muskelschwäche.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit. Selten: Gangstörung. Nicht bekannt: Arzneimitteltoleranz (Toleranzentwicklung).

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Nicht bekannt: Sturz (vorwiegend bei älteren Patienten und wenn Zolpidem nicht gemäß der Verschreibungsempfehlung eingenommen wurde) (siehe Abschnitt 4.4).

1) Amnesie

Anterograde Amnesie kann unter therapeutischen Dosen auftreten; das Risiko steigt mit höheren Dosen. Amnesie kann mit unangemessenem Verhalten einhergehen (siehe Abschnitt 4.4).

2) Depression

Eine vorbestehende Depression kann durch die Verwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen demaskiert werden.

3) Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Reaktionen wie Unruhe, Erregung, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahn, Wut, Albtraum, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen können auftreten, wenn Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Substanzen angewendet werden. In seltenen Fällen können diese Reaktionen sehr schwerwiegend sein. Die Wahrscheinlichkeit dieser Reaktionen ist bei Kindern und älteren Menschen größer.

4) Abhängigkeit

Die Anwendung (auch in therapeutischen Dosen) kann zu körperlicher Abhängigkeit führen: Wenn die Behandlung abgebrochen wird, können Entzugs- oder Rebound-Symptome auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Psychologische Abhängigkeit ist auch möglich. Missbrauch wurde bei Drogenabhängigen berichtet, die von verschiedenen Drogen abhängig sind.

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

Symptome einer Überdosierung

Bei Fällen von Überdosierungen, bei denen Zolpidem allein oder zusätzlich mit anderen zentral dämpfenden Substanzen (wie auch Alkohol) eingenommen wurde, sind Beeinträchtigungen des Bewusstseins von Benommenheit bis hin zum Koma, einschließlich tödlicher Ereignisse berichtet worden.

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

Maßnahmen bei einer Überdosierung

Es sollten allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen, zusammen mit resorptionsreduzierenden Maßnahmen, Erbrechen oder Magenspülung (nur kurz nach der Einnahme; innerhalb einer Stunde und bei potenziell schweren Intoxikationen) durchgeführt werden, sowie Aktivkohle und Laxantien gegeben werden. Die Anwendung von Flumazenil kann in Erwägung gezogen werden, obwohl aufgrund einer kurzen Eliminationshalbwertszeit dieses Produkts eine genaue Beobachtung erforderlich ist, weil es zum Auftreten neurologischer Symptome (Krämpfe) beitragen kann. Außerdem müssen Entzugssymptome berücksichtigt werden. Bei der Behandlung einer Überdosierung mit einem Arzneimittel sollte berücksichtigt werden, dass möglicherweise mehrere Wirkstoffe eingenommen wurden. Zolpidem ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Benzodiazepin-verwandte Arzneimittel.
ATC-Code: N05CFO2

Zolpidem, ein Imidazopyridin, ist ein Benzodiazepin-ähnliches Hypnotikum. In experimentellen Untersuchungen zeigte Zolpidem sedierende Eigenschaften bei niedrigeren Dosierungen als jenen, die für eine antikonvulsive, muskelrelaxierende oder anxiolytische Wirkung notwendig sind. Diese Wirkungen beruhen auf einer spezifischen agonistischen Aktivität an zentralen Rezeptoren, die zu dem

makromolekularen GABA-Omega BZ1 und BZ2 Rezeptorkomplex gehören und das Öffnen der Chloridionenkanäle modulieren. Zolpidem wirkt dabei vorwiegend auf die Omega BZ1 Rezeptor-Subtypen. Die klinische Bedeutung davon ist nicht bekannt.

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren konnte die Sicherheit und Wirksamkeit von Zolpidem nicht ausreichend belegt werden. In einer randomisierten placebokontrollierten 8-wöchigen Studie an 201 Patienten im Alter von 6 – 17 Jahren mit Schlafstörungen in Verbindung mit Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) konnte die Wirksamkeit von Zolpidem bei 0,25 mg/kg/Tag (mit maximal 10 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo nicht nachgewiesen werden. Psychiatrische Störungen und Störungen des Nervensystems wurden unter der Behandlung mit Zolpidem im Vergleich zu Placebo als häufigste therapiebedingte Nebenwirkungen beobachtet. Dazu gehörten Schwindel (23,5 % gegenüber 1,5 %), Kopfschmerzen (12,5 % gegenüber 9,2 %) und Halluzinationen (7,4 % gegenüber 0 %) (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Zolpidem wird schnell resorbiert und die hypnotische Wirkung setzt rasch ein. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Verabreichung beträgt 70 %. Zolpidem zeigt im therapeutischen Dosisbereich eine lineare Kinetik. Die Spitzenplasmakonzentration wird nach 0,5 bis 3 Stunden erreicht.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen bei Erwachsenen beträgt 0,54 l/kg und ist bei älteren Personen auf 0,34 l/kg verringert. Die Plasmaproteinbindung beträgt 92 %. Der First-pass-Metabolismus in der Leber beträgt ungefähr 35%. Bei wiederholter Gabe zeigte sich keine Veränderung der Proteinbindung, was darauf hindeutet, dass ein kompetitiver Effekt zwischen Zolpidem und dessen Metaboliten an den Bindungsstellen fehlt. Der therapeutische Plasmaspiegel liegt zwischen 80 und 200 ng/ml.

Elimination

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

Eine mäßige Verringerung der Clearance wird beobachtet (unabhängig von einer möglichen Dialyse). Die anderen pharmakokinetischen Parameter bleiben davon unberührt.

Klinische Studien ergaben, dass Zolpidem nicht dialysierbar ist.

Spezielle Patientengruppen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten zeigten keine besondere Gefahr für Menschen auf der Basis von konventionellen Studien der Arzneimittelsicherheits-Pharmakologie, Toxizität wiederholter Dosierungen, Genotoxizität, karzinogenem Potenzial und Reproduktions- sowie Entwicklungstoxizität. Präklinische Effekte wurden nur bei Dosierungen beobachtet, die deutlich über dem

Maximum der humantherapeutischen Exposition liegen und daher von geringer Relevanz für die klinische Anwendung und Entwicklung sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)(Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.)(pflanzlich), Hypromellose.

Filmüberzug:

Hypromellose, Titandioxid (E 171) und Macrogol 400.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht bekannt.

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-Blisters

10 Filmtabletten (N1)

20 Filmtabletten (N2)

Anstaltspackung mit 100 Filmtabletten

Anstaltspackung mit 200 Filmtabletten

Anstaltspackung mit 250 Filmtabletten

Anstaltspackung mit 500 Filmtabletten

Anstaltspackung mit 1000

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

Holsten Pharma GmbH
Hahnstraße 31-35
60528 Frankfurt am Main
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

51956.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.12.2001 / 26.01.2006

10. STAND DER INFORMATION

März 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig