

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ivadal Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 10 mg Zolpidem-Hemitartrat (entsprechend 8,03 mg Zolpidem).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 90,4 mg Lactose-Monohydrat und Spuren an Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß, oblonge Tabletten mit Bruchrille. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ivadal Filmtabletten werden zur kurz dauernden symptomatischen Behandlung von Schlaflosigkeit bei Erwachsenen angewendet.

Hypnotika/Sedativa sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad oder bei massiver Belastung für den Patienten angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (< 65 Jahre)

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 10 mg und wird abends unmittelbar vor dem Schlafengehen eingenommen. Es ist die niedrigste wirksame Dosis von Zolpidem zu verwenden. Eine Tagesdosis von 10 mg darf nicht überschritten werden.

Kinder und Jugendliche

Zolpidem wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund fehlender Daten in dieser Altersgruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Die empfohlene Dosis für ältere oder geschwächte Patienten beträgt 5 mg (½ Tablette), da diese Patienten besonders empfindlich auf Zolpidem reagieren können. Ausnahmsweise kann die Dosierung auf 10 mg gesteigert werden. Eine Tagesdosis von 10 mg darf nicht überschritten werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Wegen einer verringerten Clearance und verzögerter Metabolisierung soll die Dosierung bei diesen Patienten nur 5 mg (½ Tablette) betragen, unter besonderer Berücksichtigung bei älteren Patienten. Bei Erwachsenen (< 65 Jahre) kann die Dosierung im Fall einer unzureichenden Wirkung und bei Vertragen des Arzneimittels auf 10 mg erhöht werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist in der Regel nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten werden zusammen mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) unmittelbar vor dem Zubettgehen oder direkt im Bett liegend eingenommen. Die verordnete Dosis ist als Einmalgabe zu verabreichen. In derselben Nacht soll keine erneute Verabreichung erfolgen.

Nach der Einnahme muss eine Schlafdauer von mindestens 7–8 Stunden gewährleistet sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.7).

Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer ist nach der Indikation festzulegen:

- 2–5 Tage bei gelegentlicher Schlaflosigkeit (z. B. auf Reisen),
- 2–3 Wochen bei vorübergehender Schlaflosigkeit (z. B. bei schwerwiegenden Vorkommnissen).

Zolpidem wird nicht für die Langzeitanwendung empfohlen. Schlafmittelbehandlungen müssen so kurz wie möglich sein und dürfen, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, höchstens 4 Wochen dauern. In bestimmten Fällen kann eine Verlängerung über die maximale Behandlungsdauer hinaus notwendig sein. Eine Verlängerung über die maximale Behandlungsdauer hinaus, darf nicht ohne Re-Evaluierung des Patientenstatus erfolgen, da sich das Risiko von Missbrauch und Abhängigkeit mit der Dauer der Behandlung erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Myasthenia gravis,
- schwere Leberinsuffizienz,
- akute und/oder schwere respiratorische Insuffizienz,
- Schlaf-Apnoe-Syndrom,
- bei bekanntem ungewöhnlichem 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 eine atemdepressive Wirkung haben können, darf Zolpidem bei Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung) nur nach strenger Indikationsstellung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Eine niedrigere Dosis wird empfohlen.

Risiken bei gleichzeitiger Anwendung von Opioiden

Gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit Benzodiazepinen oder anderen Sedativa/Hypnotika (Zolpidem eingeschlossen) kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma oder Tod führen. Aufgrund dieser Risiken, sollte die gleichzeitige Verordnung von sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Arzneimitteln mit Opioiden Patienten vorbehalten sein, für die eine alternative Behandlung nicht möglich ist.

Wenn die Entscheidung zur Verschreibung von Zolpidem gemeinsam mit Opioiden gefällt wurde, sollte die niedrigste effektive Dosis und die kürzests mögliche Behandlungsdauer gewählt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten sollen sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen darauf hinzuweisen, dass Patienten und deren Umfeld auf diese Symptome achten (siehe Abschnitt 4.5).

Leberinsuffizienz

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion haben möglicherweise eine verringerte Clearance und verzögerte Metabolisierung. Deshalb sind bei diesen Personen die Dosierungsempfehlungen genau zu beachten und die Behandlung ist regelmäßig zu kontrollieren. Zolpidem darf bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht angewendet werden, da es zur Entstehung einer Enzephalopathie beitragen kann (siehe auch Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.8).

Vorsichtsmaßnahmen

Vor Beginn einer Behandlung mit Zolpidem sind spezifisch zu behandelnde Ursachen der Schlaflosigkeit abzuklären und zu behandeln. Wann immer eine Schlaflosigkeit länger als 6 Wochen besteht, sind deren Ursache und die zugrundeliegenden Faktoren durch Zusatzuntersuchungen abzuklären und gegebenenfalls zu behandeln, bevor ein Hypnotikum verordnet wird. Bleibt eine Behandlung mit Zolpidem über einen Zeitraum von 7–14 Tagen ohne Erfolg, kann das auf das Vorliegen einer primär psychiatrischen oder physischen Störung hinweisen. In diesem Fall muss die Behandlung des Patienten in regelmäßigen Abständen sorgfältig reevaluiert werden.

Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 5.1.

Ältere und geschwächte Personen

Ältere und geschwächte Personen können eine besondere Empfindlichkeit gegenüber Zolpidem aufweisen. Nach dem Erwachen sind Überhangeffekte möglich.

Bei älteren Patienten ist wegen Sturzgefahr, insbesondere bei nächtlichem Aufstehen, Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Psychosen

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

Amnesie

Hypnotika/Sedativa können bereits in therapeutischer Dosierung anterograde Amnesien verursachen, insbesondere während der ersten Stunden nach der Einnahme, wobei das Risiko mit der Dosierung zunimmt. Um das Risiko zu verringern, sollten Patienten sicherstellen, dass sie 7–8 Stunden ununterbrochen schlafen können (siehe Abschnitt 4.8).

Suizidalität und Depression

Einige epidemiologische Studien zeigen eine erhöhte Inzidenz von Suizid und Suizidversuch bei Patienten mit oder ohne Depression, die mit Benzodiazepinen oder anderen Hypnotika, einschließlich Zolpidem, behandelt wurden. Ein Kausalzusammenhang wurde jedoch nicht festgestellt.

Zolpidem darf nicht als Monotherapie bei Depressionen angewendet werden. Obwohl keine klinisch signifikanten pharmakologischen Wechselwirkungen mit SSRI nachgewiesen wurden, muss Zolpidem, wie auch andere Sedativa/Hypnotika, bei Patienten mit Symptomen einer Depression vorsichtig angewendet werden. Suizidale Gedanken können auftreten, daher darf Zolpidem nur in der geringstmöglichen Menge an diese Patienten abgegeben werden, um eine absichtliche Überdosierung zu vermeiden. Eine vorbestehende Depression kann durch die Anwendung von Zolpidem demaskiert werden (siehe Abschnitt 4.8). Da Schlaflosigkeit ein Zeichen einer Depression sein kann, müssen diese Patienten regelmäßig kontrolliert werden, wenn die Schlaflosigkeit weiter besteht.

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Bei Anwendung von Hypnotika/Sedativa wie Zolpidem kann es, insbesondere bei älteren Patienten, zum Auftreten psychiatrischer oder „paradoxe“ Reaktionen, wie innerer Unruhe, verstärkter Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit, aggressivem Verhalten, Wahnvorstellungen, Wutanfällen, Alpträumen, Halluzinationen, anormalem Verhalten, Delirium und anderen Verhaltensstörungen, kommen (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn es zum Auftreten von paradoxen Reaktionen kommt, soll Zolpidem abgesetzt werden.

Somnambulismus und damit assoziierte Verhaltensweisen

Ungewöhnliches Schlafverhalten, einschließlich Schlafwandeln und andere damit verbundene Verhaltensweisen, wie „Schlaffahren“, Zubereitung von Essen oder Essen, Telefonieren oder Geschlechtsverkehr im Schlaf, zusammen mit Amnesie für diese Ereignisse wurden bei Patienten, die Zolpidem einnahmen und nicht vollständig wach waren, berichtet. Diese Ereignisse können nach der ersten oder jeder nachfolgenden Anwendung von Zolpidem auftreten. Brechen Sie die Behandlung sofort ab, wenn der Patient ein ungewöhnliches Schlafverhalten entwickelt, aufgrund des Risikos für den Patienten selbst und für andere Personen (siehe Abschnitt 4.3). Der Konsum von Alkohol und anderen ZNS-dämpfenden Substanzen scheint das Risiko für ein derartiges Verhalten zu verstärken. Gleiches gilt für ein Überschreiten der empfohlenen Maximaldosis. Bei Patienten, die über derartige Vorfälle (z. B. Autofahren im Schlaf) berichten, die die Patienten selbst oder andere gefährden, sollte dringend ein Absetzen der Zolpidem-Behandlung erwogen werden (siehe Abschnitte 4.5, 4.7 und 4.8).

Psychomotorische Störungen am Tag nach der Einnahme

Wie andere sedative/hypnotische Arzneimittel 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.

Toleranzentwicklung

Nach wiederholter Anwendung von Hypnotika/Sedativa über einige Wochen kann es zur Entwicklung einer Toleranz kommen. Während einer Behandlung mit Zolpidem von bis zu 4 Wochen ist jedoch bisher keine ausgeprägte Toleranz aufgetreten.

Abhängigkeit

Die Einnahme von Sedativa/Hypnotika wie Zolpidem kann zur Entwicklung von Missbrauch und/oder einer physischen und psychischen Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung. Insbesondere bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen und/oder Alkoholabusus und Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch ist das Risiko von Missbrauch und Abhängigkeit erhöht. Zolpidem sollte mit extremer Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die eine Anamnese mit Alkohol, Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch oder Abhängigkeit aufweisen.

Wenn sich eine physische Abhängigkeit entwickelt hat, kann ein plötzliches Abbrechen der Behandlung zu Entzugserscheinungen führen. Diese können sich als Kopf- oder Muskelschmerzen, starke Angst und Anspannung, Ruhelosigkeit, Verwirrung und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können außerdem Realitätsverlust, Persönlichkeitsstörung, Hyperakusis, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Halluzinationen, Delirium oder epileptische Anfälle auftreten.

Bei kurz wirksamen Sedative/Hypnotika kann es auch innerhalb des Dosierungsintervalls bereits zu Entzugserscheinungen kommen, insbesondere bei hoher Dosierung.

Wird Zolpidem in der vorgeschriebenen Dosierung und entsprechend den Empfehlungen bezüglich Behandlungsdauer und Vorsichtsmaßnahmen eingenommen, ist das Risiko des Auftretens von physischer und/oder psychischer Abhängigkeit gering. Das Risiko steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung.

Patienten mit Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmissbrauch in der Anamnese

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

Rebound-Schlaflosigkeit

Ein vorübergehendes Syndrom, bei dem die Symptome, die zur Behandlung mit dem Sedativum/Hypnotikum geführt haben, in einer verstärkten Form wieder auftreten, kann, auch nach kürzerer Behandlungsdauer, beim Absetzen der Schlafmitteltherapie auftreten. Als Begleitreaktionen sind Stimmungswechsel, Angst und Unruhe möglich.

Um das Risiko von Entzugs- oder Absetzphänomenen zu verringern, wird empfohlen, die Behandlung durch schrittweises Absenken der Dosis zu beenden.

Schwere Verletzungen

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften kann Zolpidem Benommenheit und ein verringertes Bewusstsein verursachen, wodurch Stürze und infolgedessen schwere Verletzungen verursacht werden können (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit Long-QT-Syndrom

Eine kardiale elektrophysiologische *In-vitro*-Studie zeigte unter experimentellen Bedingungen, 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 einer Zolpidem-Behandlung 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.

Es ist angebracht, den Patienten zu Beginn der Therapie über die begrenzte Dauer der Behandlung zu informieren und ihm ausführlich die allmähliche Verringerung der Dosis zu erklären.

Ivadal enthält Lactose.

Eine Filmtablette enthält ca. 90 mg Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Ivadal enthält Natrium.

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

Von der gleichzeitigen Einnahme mit Alkohol wird abgeraten, da die sedierende Wirkung von Zolpidem verstärkt werden kann (siehe auch Abschnitt 4.7).

Anwendung zusammen mit zentraldämpfenden Arzneimitteln (ZNS-Depressiva)

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Antipsychotika (Neuroleptika), Hypnotika, Anxiolytika/Sedativa, Antidepressiva, Narkoanalgetika, Antiepileptika, zentralen Muskelrelaxanzien, Anästhetika und sedativen Antihistaminika kann es zu einer Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung kommen und daher sollte diese kritisch erwogen werden. 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 Kombination mit Narkoanalgetika kann es zu verstärkter Euphorie kommen, was zu einer beschleunigten psychischen Abhängigkeit führen kann.

Bei Patienten, die Zolpidem zusammen mit Antidepressiva wie Bupropion, Desipramin, Fluoxetin, Sertralin und Venlafaxin einnahmen, wurde zudem über vereinzelte Fälle von visuellen Halluzinationen berichtet.

Bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxanzien kann die muskelrelaxierende Wirkung verstärkt werden, insbesondere bei älteren Patienten und bei höherer Dosierung (cave: Sturzgefahr!).

Opioide

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimitteln, wie Zolpidem mit Opioiden, erhöht das Risiko der Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod wegen der zusätzlichen ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosierung und die Dauer der Behandlung sollte begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Inhibitoren und Induktoren von CYP450

Substanzen, die das Cytochrom-P450-System hemmen, können die Wirkung von einigen Hypnotika wie Zolpidem verstärken (Azol-Antimykotika, Makrolid-Antibiotika, Grapefruitsaft). Zolpidem wird über mehrere hepatische Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert, hauptsächlich über das Enzym CYP3A4 unter Mitwirkung von CYP1A2. Die pharmakodynamische Wirkung von Zolpidem ist vermindert, wenn es gleichzeitig mit Substanzen verabreicht wird, die das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP3A4 induzieren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenytoin).

Johanniskraut hat eine pharmakokinetische Interaktion mit Zolpidem gezeigt. Die mittlere C_{max} und AUC von Zolpidem waren bei gleichzeitiger Einnahme mit Johanniskraut vermindert (33,7 % und 30,0 % niedriger) verglichen mit der alleinigen Gabe von Zolpidem. Die gleichzeitige Einnahme von Johanniskraut kann die Blutspiegel von Zolpidem vermindern, daher wird die gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen. Wenn Zolpidem gleichzeitig mit Itraconazol (CYP3A4-Inhibitor) verabreicht wurde, waren weder Pharmakokinetik noch Pharmakodynamik signifikant verändert. Die klinische Relevanz dieser Resultate ist unklar.

Die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol (200 mg täglich), einem potenten CYP3A4-Inhibitor, führt zu einer verlängerten Halbwertszeit, erhöhter Gesamt-AUC und zu einer offensichtlich verminderten oralen Clearance von Zolpidem verglichen mit Placebo. Die Gesamt-AUC für Zolpidem erhöht sich um den Faktor 1,83 bei gleichzeitiger Einnahme mit Ketoconazol verglichen mit der alleinigen Gabe von Zolpidem. Eine routinemäßige Dosisanpassung für Zolpidem wird im Zusammenhang mit diesen Ergebnissen als nicht erforderlich erachtet; die Patienten sollten allerdings darauf hingewiesen werden, dass die gleichzeitige Einnahme von Zolpidem mit Ketoconazol den sedativen Effekt verstärken kann.

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

Ciprofloxacin ist ein moderater Inhibitor von CYP1A2 und CYP3A4. Die gleichzeitige Anwendung von Ciprofloxacin kann die Blutspiegel erhöhen; es wird empfohlen, diese nicht zusammen mit Zolpidem anzuwenden.

Weitere Arzneimittel

Bei gemeinsamer Anwendung mit Warfarin, Digoxin, oder 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 lassen nicht auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen hinsichtlich Reproduktionstoxizität schließen.

Zolpidem ist plazentagängig.

Eine große in Kohortenstudien an schwangeren Frauen gesammelte Datenmenge (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge) hat keinen Beleg für das vermehrte Auftreten von Fehlbildungen bei der 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 nach der Einnahme von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft beschrieben.

Die Einnahme von Zolpidem in einer späten Phase der Schwangerschaft oder während der Geburt wurde mit Auswirkungen auf das Neugeborene (z. B. Hypothermie, herabgesetzter Muskeltonus, Ernährungsschwierigkeiten [„Floppy-Infant-Syndrom“], Atemdepression) in Zusammenhang gebracht, bedingt durch die pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffs. Schwere Fälle von Atemdepression wurden bei Neugeborenen berichtet.

Zudem können Kinder, deren Mütter während der Spätphase einer Schwangerschaft längerfristig Sedativa/Hypnotika angewendet haben, eine physische Abhängigkeit entwickeln und somit nach der Geburt ein gewisses Risiko für das Auftreten von Entzugserscheinungen haben. Eine angemessene postnatale Überwachung des Neugeborenen wird empfohlen.

Wenn Zolpidem einer Frau im gebärfähigen Alter verschrieben wird, sollte sie angewiesen werden, ihren Arzt hinsichtlich einer Beendigung der Behandlung mit Zolpidem zu kontaktieren, wenn sie beabsichtigt schwanger zu werden oder vermutet schwanger zu sein.

Stillzeit

Zolpidem tritt in geringem Umfang in die Muttermilch über.

Bei stillenden Müttern wird die Gabe von Zolpidem daher nicht empfohlen.

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

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

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

Darüber hinaus ist das Risiko für solche Verhaltensweisen bei gleichzeitigem Alkoholkonsum und bei Einnahme von Zolpidem zusammen mit anderen 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.

Ivadal kann durch das Auftreten von Sedierung, Amnesie, morgendlicher Benommenheit nach Arzneimiteleinnahe, verminderter Konzentrationsfähigkeit und Muskelschwäche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen stark beeinträchtigen. Dies gilt in besonderem Maß nach unzureichender Schlafdauer (< 7–8 Stunden) oder bei gleichzeitigem Alkoholkonsum (siehe Abschnitt 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Es gibt Hinweise für eine Dosisabhängigkeit der aufgetretenen Nebenwirkungen, insbesondere für Nebenwirkungen, die das zentrale Nervensystem betreffen. Dies kann in der Theorie durch Beachtung der in Abschnitt 4.2 gegebenen Hinweise vermindert werden, wenn Zolpidem unmittelbar vor dem Zubettgehen oder im Bett eingenommen wird. Diese Nebenwirkungen treten bei älteren Patienten häufiger auf.

Folgende Nebenwirkungen können, insbesondere bei älteren Patienten oder bei Therapiebeginn, auftreten: Müdigkeit, Benommenheit (am Tag nach der Einnahme, wenn keine ausreichende Schlafdauer erreicht wurde), emotionale Abstumpfung, vermindertes Reaktionsvermögen, Verwirrtheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Muskelschwäche, Ataxie, Bewegungsunsicherheit, Sehstörungen (Doppelsehen).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt

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

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion des oberen Respirationstrakts, Infektion des unteren Respirationstrakts				
Erkrankungen des Immunsystems					angioneurotisches Ödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitstörungen			
Psychiatrische Erkrankungen	Halluzination, Agitation, Alpträume, anterograde Amnesie, Depression	Konfusion, Reizbarkeit, Ruhelosigkeit, Aggressivität, Somnambulismus (Somnambulismus und assoziierte Verhalten), ungewöhnliches Schlafverhalten (siehe Abschnitt 4.4), euphorische Stimmungslage	Störungen der Libido	Sinnestäuschung, Abhängigkeit (Entzugssymptome, oder Auftreten von Rebound Effekten nach Beendigung der Behandlung)	Ärger, Verhaltensstörungen, Delirium (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Verschlechterung der Schlaflosigkeit, kognitive Störungen wie z. B. anterograde Amnesie (amnestische Effekte können mit unangemessenem Verhalten einhergehen)	Parästhesien, Tremor, verringerte Aufmerksamkeit, Sprachstörungen	Bewusstseinsstörung		

Augenerkrankungen		Diplopie, verschwommenes Sehen	Sehbeeinträchtigung		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Atemdepression (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Rash, Juckreiz, Hyperhidrose	Urtikaria		Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse
Leber- und Gallenerkrankungen		erhöhte Leberenzyme	hepatozelluläre, cholestatische oder gemischte Leberschädigung (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Rückenschmerzen	Arthralgie, Myalgie, Muskelspasmen, Nackenschmerzen , Muskelschwäche			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit		Gangstörung, Sturz		Toleranzentwicklung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Psychiatrische Erkrankungen

Die meisten psychiatrischen Nebenwirkungen stehen mit „paradoxen“ Reaktionen in Verbindung und kommen insbesondere bei älteren Personen vor.

Häufig:

anterograde Amnesie (Amnesie kann mit unangemessenem Verhalten verbunden sein, Risiko steigt mit Erhöhung der Dosis).

Sehr selten:

Abhängigkeit und Toleranzentwicklung (Entzugsserscheinungen oder Rebound-Effekte können nach Beendigung der Behandlung auftreten), Demaskierung einer bereits vorhandenen Depression (siehe Abschnitt 4.4).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten:

Sturz (v. a. bei älteren Patienten und wenn Zolpidem nicht entsprechend den Anwendungsempfehlungen eingenommen wird, siehe Abschnitte 4.2 sowie 4.5).

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 über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

Österreich

Fax: +43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Wie auch bei anderen Benzodiazepinen ist eine Überdosierung mit Zolpidem im Allgemeinen nicht lebensbedrohlich (cave: Kombination mit anderen ZNS-dämpfenden Mitteln, einschließlich Alkohol). Intoxikationen sind durch verschiedene Stadien der zentralen Dämpfung gekennzeichnet. Zeichen einer leichten Überdosierung können Schläfrigkeit, Benommenheit, Sehstörungen, undeutliches Sprechen, Blutdruckabfall, Gang- und Bewegungsunsicherheit und Muskelschwäche sein.

In Fällen einer hochgradigen Vergiftung kann es zu Tiefschlaf bis Bewusstlosigkeit, Erregungszuständen, Atemstörungen und Kreislaufkollaps kommen.

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

Therapiemaßnahmen

Bei der Therapie stehen symptomatische Maßnahmen im Vordergrund. Patienten mit leichten Vergiftungserscheinungen sollten unter Atem- und Kreislaufkontrolle ausschlafen. In schweren Fällen können weitere Maßnahmen (Magenspülung, Aktivkohle jeweils unter strengem Aspirationsschutz, Kreislaufstabilisierung, Intensivüberwachung) erforderlich werden. Als Antidot kann der Benzodiazepinantagonist Flumazenil verwendet werden. Allerdings kann die Verabreichung von Flumazenil zum Auftreten von neurologischen Symptomen beitragen (Krämpfen). Zolpidem ist nicht dialysierbar.

Bei der Behandlung einer Überdosierung sollte in Betracht gezogen werden, dass verschiedene Arzneimittel eingenommen worden sein könnten.

Aufgrund der starken Plasmaeiweißbindung und des relativ großen Verteilungsvolumens dürften forcierte Diurese oder Hämodialyse bei Zolpidem-Vergiftungen nur geringen Nutzen haben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Zolpidem ist ein kurz wirksames, benzodiazepinähnliches Hypnotikum aus der Gruppe der Imidazopyridine mit sedierenden und hypnotischen Eigenschaften. Darüber hinaus wirkt Zolpidem in geringerem Umfang auch anxiolytisch, antikonvulsiv und muskelrelaxierend.

Zolpidem moduliert die Öffnungsfrequenzen der Chloridkanäle durch spezifische agonistische Wirkung auf einen Rezeptor, der im Zentralnervensystem liegt und als Teil des GABA_A-Chloridkanal-Komplexes

betrachtet wird. Zolpidem hat jedoch keine Affinität zu peripheren Benzodiazepinrezeptoren und übt keinen Einfluss auf die Aktivität von monoaminergen Neuronen aus.

Zolpidem verkürzt die Einschlafzeit und vermindert die Häufigkeit des nächtlichen Aufwachens. Vor allem das Stadium II sowie die Tiefschlafstadien III und IV werden verlängert, während in der empfohlenen Dosis die Gesamtdauer des paradoxen Schlafes kaum beeinflusst wird.

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 wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Zolpidem noch nicht ausreichend belegt. Eine 8-wöchige randomisierte placebokontrollierte Studie an 201 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahre mit Schlaflosigkeit in Verbindung mit ADHS („attention deficit hyperactivity disorder“) konnte die Wirksamkeit von Zolpidem 0,25 mg/kg/Tag (mit maximal 10 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo nicht belegen. Psychiatrische und ZNS-Nebenwirkungen umfassten die häufigsten therapiebedingt beobachteten Nebenwirkungen mit Zolpidem versus Placebo einschließlich Schwindel (23,5 % vs. 1,5 %), Kopfschmerzen (12,5 % vs. 9,2 %) und Halluzinationen (7,4 % vs. 0 %) (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Zolpidem wird nach oraler Applikation rasch resorbiert und weist eine lineare und nicht sättigungsfähige Pharmakokinetik auf. Maximale Wirkstoffkonzentrationen treten innerhalb von 0,5 bis 3 Stunden auf. Die Bioverfügbarkeit liegt aufgrund eines First-Pass-Effekts bei ca. 70 %.

Verteilung

Aus dem zentralen Kompartiment wird Zolpidem rasch im Organismus verteilt. Zolpidem wird stark an Plasmaproteine gebunden (92 %). Therapeutische Plasmaspiegel liegen zwischen 80 und 200 ng/ml.

Biotransformation

Zolpidem wird nahezu vollständig in der Leber metabolisiert (CYP3A4). Die Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma liegt zwischen 0,7 und 3,5 Stunden. Es erfolgt keine Hemmung oder Induktion der Leberenzyme. Die Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt zu 56 % renal und zu 37 % über den Stuhl. Nur geringste Mengen an Zolpidem werden unverändert ausgeschieden.

Besonderheiten bei speziellen Patientengruppen

Bei älteren Personen ist die Gesamtklearance vermindert, bei Kindern erhöht.

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist die Zolpidem-Plasmakonzentration erhöht, die Eliminationshalbwertszeit verlängert (bis auf 10 Stunden) und die Plasmaklearance deutlich vermindert. Dies sollte bei der Dosierung entsprechend berücksichtigt werden.

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, akuten und chronischen Toxizität, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten kein spezielles Risiko für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Carboxymethylstärke-Natrium, Magnesiumstearat.

Tablettenfilm:

Hypromellose, Polyäthylenglykol, Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminiumblisterpackung zu 7, 10, 14 oder 30 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

sanofi-aventis GmbH
Turm A, 29. OG
Wienerbergstraße 11
1100 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-20472

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Mai 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Mai 2011

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.