

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zolpidem ratiopharm® 10 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 10 mg Zolpidemtartrat

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 86 mg Lactose/Filmtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, ovale, bikonvexe Filmtablette mit einer Bruchkerbe 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

Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen.

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Arzneistoffe sind nur angezeigt, wenn die Schlafstörung schwer ist oder für den Patienten ein übermäßiges Leiden bedingt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte im Allgemeinen wenige Tage bis zu 2 Wochen betragen und, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen. Die Absetzphase sollte auf den einzelnen Patienten abgestimmt sein.

In bestimmten Fällen kann eine über die maximale Behandlungsdauer hinausgehende Behandlung erforderlich sein. Sie sollte jedoch nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes des Patienten erfolgen, da das Risiko von Missbrauch und Abhängigkeit mit der Dauer der Behandlung zunimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Die verordnete Dosis sollte als Einmalgabe verabreicht werden. In derselben Nacht sollte keine erneute Verabreichung erfolgen.

Erwachsene

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

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

Hepatische Beeinträchtigungen

Schwere Leberfunktionsstörungen

Zolpidem ist bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert, da es zu einer Enzephalopathie beitragen kann (siehe Abschnitt 4.3)

Leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörungen

Da die Clearance und der Metabolismus von Zolpidemtartrat bei Leberfunktionsstörungen verringert sind, wird eine Dosis von 5 mg empfohlen, wobei bei älteren Patienten besondere Vorsicht geboten ist. Bei Erwachsenen (unter 65 Jahren) kann die Dosis nur dann auf 10 mg erhöht werden, wenn die klinische Reaktion unzureichend ist und das Arzneimittel gut vertragen wird.

Die Gesamtdosis von Zolpidem sollte bei keinem Patienten 10 mg überschreiten.

Pädiatrische Population Aufgrund der fehlenden Daten in dieser Altersgruppe, ist die Anwendung von Zolpidem für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen. Die verfügbare Evidenz von Placebo-kontrollierten klinischen Studien ist in Abschnitt 5.1 angeführt.

Art der Anwendung

Orale Einnahme.

Das Arzneimittel soll mit Flüssigkeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Die Ursache für die Schlafstörung soll, wenn möglich, festgestellt werden. Zugrunde liegende Störungen sollten vor Verschreibung eines Hypnotikums behandelt werden. Wenn die Schlafstörungen 7-14 Tage nach Behandlungsbeginn noch immer andauern, kann dies ein Hinweis auf das Vorliegen einer primären psychiatrischen oder somatischen Erkrankung sein, die untersucht werden sollte.

Allgemeine Informationen zu den vom Arzt zu berücksichtigenden möglichen Folgen einer Behandlung mit Benzodiazepinen oder anderen Hypnotika werden nachfolgend aufgeführt.

Toleranzentwicklung

Nach wiederholter Einnahme von kurz wirksamen Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen über wenige Wochen kann es zu einem Verlust an Wirksamkeit der hypnotischen Effekte kommen.

Abhängigkeit

Die Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen kann zur Entwicklung von Missbrauch und/oder physischer und psychischer Abhängigkeit von diesen Substanzen führen. Das Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung und ist bei Patienten mit psychiatrischen Störungen und/oder Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese erhöht. Diese Patienten sind sorgfältig zu überwachen, wenn sie Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Substanzen erhalten.

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung von Entzugserscheinungen begleitet. Diese können sich in Kopfschmerzen oder Muskelschmerzen, außergewöhnlicher Angst und Spannungszuständen, innerer Unruhe, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können die folgenden Symptome auftreten: Realitätsverlust, Persönlichkeitsstörungen, Hyperakusis, Taubheitsgefühl und Kribbelgefühl in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Halluzinationen, Delirium oder epileptische Anfälle.

Rebound-Schlaflosigkeit

Beim Beenden der Hypnotika-Behandlung kann es vorübergehend zu Absetzerscheinungen kommen, wobei die Symptome, die zur Behandlung mit Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen führten, in verstärkter Form wieder auftreten können. Als Begleitreaktionen sind Stimmungswechsel, Angstzustände und innere Unruhe möglich.

Es ist wichtig, dass sich die Patienten der Möglichkeit von Rebound-Phänomenen bewusst sind, 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, insbesondere bei hoher Dosierung.

Da das Risiko von Entzugserscheinungen/Rebound-Phänomenen nach plötzlichem Beenden der Behandlung höher ist, wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu reduzieren.

Schlafwandeln und damit assoziierte Verhaltensweisen

Schlafwandeln und anderer damit assoziierter Verhaltensweisen, wie schlafwandelndes oder übermüdetes Führen eines Fahrzeugs („Schlaffahren“), Zubereiten und Verzehren von Mahlzeiten, Telefonieren, Geschlechtsverkehr, ohne dass sich die Betroffenen später daran erinnern konnten (Amnesie), wurden von Patienten berichtet, die Zolpidem eingenommen hatten und nicht vollständig wach waren. Diese Ereignisse können nach der ersten oder jeder nachfolgenden Anwendung von Zolpidem auftreten. Alkohol und andere zentraldämpfende Arzneimittel scheinen das Risiko für solches Verhalten im Zusammenwirken mit Zolpidem zu erhöhen. Gleiches gilt für die Anwendung von Zolpidem in Dosierungen, die über der empfohlenen Maximaldosis liegen. Das Absetzen von Zolpidem sollte bei Patienten, die über solche Verhaltensweisen berichten, aufgrund des Risikos für den Patienten und andere Personen dringend erwogen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Psychomotorische Störungen am Tag nach der Einnahme

Wie andere Hypnotika/Sedativa hat auch Zolpidem eine zentraldämpfende Wirkung. Am Tag nach der Einnahme ist das Risiko von psychomotorischen Störungen, einschließlich eingeschränkter Verkehrstüchtigkeit, erhöht, wenn:

- Zolpidem weniger als 8 Stunden vor Aktivitäten eingenommen wird, die erhöhte Aufmerksamkeit erfordern (siehe Abschnitt 4.7);
- eine höhere als die empfohlene Dosis eingenommen wird;
- Zolpidem zusammen mit anderen 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 ist als Einmalgabe unmittelbar vor dem Schlafengehen einzunehmen und in derselben Nacht nicht erneut zu verabreichen.

Behandlungsdauer

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.2). 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 des Patienten erfolgen.

Es ist sinnvoll, den Patienten zu Beginn der Behandlung über die begrenzte Behandlungsdauer zu informieren.

Amnesie

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Stoffe können anterograde Amnesien verursachen. Dieser Zustand tritt meist in den ersten Stunden nach der Einnahme auf. Um dieses Risiko zu verringern, sollten die Patienten sicherstellen, dass sie eine ununterbrochene Schlafdauer von 8 Stunden haben (siehe Abschnitt 4.8).

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen kann es zu Reaktionen wie innerer Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wutanfällen, Alpträumen, Halluzinationen, Psychosen, Schlafwandeln, unangemessenem Verhalten, zunehmender Schlaflosigkeit, Delirium und anderen unerwünschten Verhaltensänderungen kommen. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit dem Arzneimittel beendet werden. Diese Störungen treten meist bei älteren Menschen auf.

Risiko bei der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden:

Die gleichzeitige Anwendung von Zolpidem und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und zum Tod führen. Aufgrund dieser Risiken soll die gleichzeitige Verschreibung mit diesen Opioiden nur Patienten vorbehalten sein, für die alternative Behandlungsmöglichkeiten nicht in Frage kommen. Falls entschieden wird, Zolpidem gleichzeitig mit Opioiden zu verschreiben, soll die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlung in Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung beobachtet werden. Insofern wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Betreuer (wenn notwendig) zu informieren, sich dieser Symptome bewusst zu sein (siehe Abschnitt 4.5).

Schwere Verletzungen

Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften kann Zolpidem Schläfrigkeit und eine verminderte Bewusstseinslage verursachen, was zu Stürzen und in der Folge zu schweren Verletzungen führen kann, siehe auch Abschnitt 4.8.

Patienten mit Long-QT-Syndrom

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

Spezielle Patientengruppen

Ältere oder geschwächte Patienten

Sollten eine niedrigere Dosis erhalten: siehe empfohlene Dosierung (Abschnitt 4.2):
Bedingt durch die muskelrelaxierende Wirkung besteht insbesondere für ältere Patienten beim nächtlichen Aufstehen das Risiko für Stürze und daraus resultierende Verletzungen.

Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 5.2)

Obwohl eine Dosisanpassung nicht notwendig ist, ist Vorsicht geboten.

Chronische Ateminsuffizienz

Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung von Zolpidem an Patienten, da nachgewiesen wurde, dass Benzodiazepine das Atemzentrum dämpfen. Es sollte auch berücksichtigt werden, dass Angst oder Agitiertheit als Zeichen einer dekompensierten Ateminsuffizienz beschrieben wurden.

Leberinsuffizienz

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Stoffe sind nicht zur Behandlung von Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz angezeigt, da bei ihnen die Gefahr des Auftretens einer Enzephalopathie besteht.

Psychotische Erkrankung

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Stoffe werden zur primären Behandlung nicht empfohlen. Leichte bis mäßige Leberbeeinträchtigung/-insuffizienz - siehe Dosisempfehlungen (siehe Abschnitt 4.2, 4.3 und Abschnitt 4.8).

Depressionen und Suizidalität

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

Obwohl relevante klinische, pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen mit SSRI nicht gefunden wurden, sollte Zolpidem bei Patienten, die Symptome einer Depression zeigen, mit Vorsicht angewendet werden. Suizidale Tendenzen können vorliegen. Da bei diesen Patienten die Möglichkeit einer absichtlichen Überdosierung gegeben ist, sollte ihnen nur die unbedingt notwendige Menge an Zolpidem gegeben werden.

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

Bestehende Depressionen können während der Anwendung von Zolpidem demaskiert werden. Da Schlaflosigkeit ein Symptom von Depressionen sein kann, ist der Patient erneut zu beurteilen, wenn die Schlaflosigkeit weiter besteht.

Vorgeschichte von Drogen- oder Alkoholmissbrauch

Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Stoffe sollten bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden. Diese Patienten sollten aufgrund des Risikos der Gewöhnung und psychischen Abhängigkeit während der Behandlung mit Zolpidem sorgfältig überwacht werden.

Sonstige Bestandteile

Lactose

Patienten mit seltenen hereditären Problemen wie Galactose-Intoleranz, völliger Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

Gleichzeitige Einnahme mit Alkohol wird nicht empfohlen. Die sedierende Wirkung kann verstärkt werden, wenn das Arzneimittel zusammen mit Alkohol eingenommen wird. Dies beeinträchtigt die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Zentral dämpfende Arzneimittel

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung anderer zentral dämpfender Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.4).

Die Kombination mit Antipsychotika (Neuroleptika), Hypnotika, Anxiolytika/Sedativa, Muskelrelaxanzien, Antidepressiva, Narkoanalgetika, Antiepileptika, Anästhetika und sedierenden Antihistaminika kann zu einer Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung führen (siehe Abschnitt 4.8 und Abschnitt 5.1).

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 Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandte Arzneimittel wie Zolpidem mit Opioiden erhöht aufgrund der dämpfenden Wirkung auf das ZNS das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollen begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Fluvoxamin 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 Zunahme der psychischen Abhängigkeit führen.

Inhibitoren und Induktoren von CYP450

Zolpidem wird in vitro von Enzymen der Cytochrom P450-Familie metabolisiert. Das Hauptenzym ist CYP3A4 mit einer partiellen Beteiligung von CYP1A2.

Rifampicin induziert die Metabolisierung von Zolpidem und führt zu einer Senkung der Spitzenplasmakonzentration um ca. 60 % und zu einer möglichen eingeschränkten Wirksamkeit. Ähnliche Effekte sind auch bei anderen starken Enzyminduktoren der Cytochrom P450-Enzyme zu erwarten wie z. B. Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut. Die gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut kann den Blutspiegel von Zolpidem erniedrigen; es wird empfohlen, diese nicht zusammen anzuwenden.

Substanzen, die die Leberenzyme hemmen (besonders CYP3A4) können zu einer Steigerung der Plasmakonzentrationen und einer Verstärkung der Aktivität von Zolpidem führen.

Die gleichzeitige Gabe von Zolpidem und Itraconazol (CYP3A4-Hemmer) führt jedoch nicht zu signifikanten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Veränderungen. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Eine gleichzeitige Verabreichung von Zolpidem und Ketoconazol, das ein starker CYP3A4-Hemmer ist, verlängerte die Halbwertszeit von Zolpidem. Die Gesamtexposition zu 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.

Weitere Arzneimittel

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Wenn das Arzneimittel Frauen im gebärfähigen Alter verschrieben wird, sollten sie darauf aufmerksam gemacht werden, ihren Arzt wegen eines Abbruchs der Behandlung des Arzneimittels zu konsultieren, wenn sie eine Schwangerschaft planen oder vermuten, schwanger zu sein.

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur wenige Daten über die Anwendung von Zolpidem bei schwangeren Frauen vor.

Zolpidem passiert die Plazenta.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1 000 Schwangerschaftsergebnisse), die aus Kohortenstudien stammen, haben keinen Beleg für das Auftreten von Fehlbildungen bei Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen während des ersten Trimesters der Schwangerschaft erbracht. Allerdings wurde in bestimmten Fall-Kontroll-Studien über eine erhöhte Inzidenz von Lippen- und Gaumenspalten berichtet, die mit der Anwendung von Benzodiazepinen während der Schwangerschaft in Zusammenhang standen.

Fälle von verminderter fetaler Bewegung und fetaler Herzfrequenzvariabilität wurden bei Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen während des zweiten und/oder dritten Trimesters der Schwangerschaft beschrieben. Eine Anwendung von Zolpidem in der Spätphase der Schwangerschaft oder während der Geburt wird aufgrund seiner pharmakologischen Wirkung beim Neugeborenen mit Effekten wie Hypothermie, erniedrigtem Muskeltonus, Ernährungsschwierigkeiten („Floppy-Infant-Syndrom“) und Atemdepression in Verbindung gebracht. Es wurde über Fälle von schwerwiegender Atemdepression beim Neugeborenen berichtet.

Säuglinge von Müttern, die in der letzten Phase der Schwangerschaft chronisch Benzodiazepine oder benzodiazepinähnliche Wirkstoffe eingenommen haben, können in der postnatalen Phase Entzugserscheinungen als Folge einer physischen Abhängigkeit entwickeln. Eine angemessene Überwachung des Neugeborenen in der postnatalen Phase wird empfohlen.

Zolpidem sollte während der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimester, nicht angewendet werden.

Stillzeit

Zolpidem geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Zolpidem sollte daher während der Stillzeit nicht eingenommen werden, da die Auswirkungen auf den Säugling bisher nicht untersucht wurden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung auf die Fertilität vor.

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

Zolpidem ratiopharm 10 mg Filtabletten haben großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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

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

Darüber hinaus ist das Risiko für solche Verhaltensweisen bei gleichzeitigem Alkoholkonsum und bei Einnahme von Zolpidem zusammen mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln erhöht (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5). Patienten sollen gewarnt werden, während der Anwendung von Zolpidem keinesfalls Alkohol zu trinken oder andere psychoaktive Substanzen einzunehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Tagesschläfrigkeit, Gefühlsstörungen, verminderte Wachsamkeit, Verwirrtheit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Muskelschwäche, Ataxie und Doppeltsehen sind Nebenwirkungen, die vor allem zu Beginn der Behandlung auftreten und bei wiederholter Einnahme meist wieder verschwinden. Auch andere Nebenwirkungen wie Magen-Darm-Beschwerden, Libidoveränderungen und Hautreaktionen werden berichtet.

Es gibt Hinweise darauf, dass das Auftreten von Nebenwirkungen, die mit der Einnahme von Zolpidem in Verbindung gebracht wurden, dosisabhängig ist; dies gilt insbesondere für einige Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit dem zentralen Nervensystem auftreten.

Die folgenden Häufigkeitsdaten sind die Basis für die Bewertung von Nebenwirkungen:

Sehr häufig ($\geq 1/10$);

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);

Sehr selten ($< 1/10.000$);

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Es gibt Nachweise einer Dosis-Beziehung von Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Zolpidemtartrat in Zusammenhang stehen, insbesondere bei bestimmten Ereignissen des ZNS und des Gastrointestinaltrakts.

Diese Nebenwirkungen treten am häufigsten bei älteren Patienten auf.

Diese Nebenwirkungen scheinen mit der individuellen Empfindlichkeit verbunden zu sein und erscheinen häufiger innerhalb der Stunde nach der Einnahme des Arzneimittels, wenn der Patient nicht zu Bett geht oder nicht sofort einschlft (siehe Abschnitt 4.2).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Infektion des oberen Respirationstrakts, Infektion des unteren Respirationstrakts

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Angioneurotisches Ödem

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Appetitstörung

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Halluzinationen³, Agitation³, Albträume³, Depression² (siehe Abschnitt 4.4)

Gelegentlich: Verwirrheitszustände, Reizbarkeit, innere Unruhe, Aggression, Schlafwandeln (siehe Abschnitt 4.4), euphorische Stimmung, Parasomnie (siehe Abschnitt 4.4)

Selten: Störungen der Libido

Sehr selten: Wahnvorstellungen, Abhängigkeit⁴

Nicht bekannt: Missbrauch⁴, „paradoxe“ Reaktionen³, anormales Verhalten³, Psychose³, Wut, Delirium (Siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Somnolenz, Benommenheit während des folgenden Tages, gedämpfte Emotionen, verminderte Aufmerksamkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxie, verschlimmerte Schlaflosigkeit, kognitive Störung¹, Amnesie¹

Gelegentlich: Parästhesie, Tremor, Aufmerksamkeitsstörung, Sprechstörung

Nicht bekannt: gedämpfter Bewusstseinsgrad

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Diplopie, verschwommenes Sehen

Sehr selten: Sehverschlechterung

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Vertigo

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Atemdepression (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Diarrhö, Nausea, Erbrechen, Bauchschmerzen

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhte Leberenzymwerte

Selten: hepatozelluläre, cholestatische oder gemischte Leberschädigung (siehe Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.5)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: Ausschlag, Pruritus, Hyperhidrose

Selten: Urticaria

Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Rückenschmerzen

Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie, Muskelspasmen, Nackenschmerzen, Muskelschwäche

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Fatigue

Selten: Gangunsicherheit

Nicht bekannt: Arzneimitteltoleranz, Stürze (vorwiegend bei älteren Patienten und wenn Zolpidemtartrat nicht in Übereinstimmung mit den Verschreibungsempfehlungen eingenommen wurde).

¹*Amnesie*

Bei therapeutischen Dosen kann eine anterograde Amnesie auftreten, deren Risiko bei höheren Dosen zunimmt. Die Amnesie kann mit unangemessenem Verhalten einhergehen (siehe Abschnitt 4.4).

²*Depression*

Bereits bestehende Depressionen können durch die Anwendung von Benzodiazepinen oder benzodiazepinähnlichen Substanzen demaskiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

³*Psychiatrische und "paradoxe" Reaktionen*

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen oder benzodiazepinähnlichen Substanzen können Reaktionen wie Unruhe, Erregung, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Ärger, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, abnormales Verhalten und andere Verhaltensstörungen auftreten. In seltenen Fällen können diese Reaktionen sehr schwerwiegend sein. Das Risiko für diese Reaktionen ist bei älteren Menschen höher.

⁴*Abhängigkeit*

Die Einnahme von Benzodiazepinen (auch in therapeutischen Dosen) kann zu einer körperlichen Abhängigkeit führen: Das Absetzen der Behandlung kann zu Entzugs- oder "Rebound"-Symptomen führen (siehe Abschnitt 4.4). Auch eine psychische Abhängigkeit ist möglich. Es wurde über Missbrauch 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 direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

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

4.9 Überdosierung

Symptome

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

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

Management

Bei Überdosierung sollten die üblichen symptomatischen und unterstützenden Maßnahmen durchgeführt werden. Wenn erforderlich, sollte eine sofortige Magenspülung durchgeführt werden. Bei Bedarf sollen intravenöse Flüssigkeiten gegeben werden. Falls eine Magenentleerung keinen Erfolg verspricht, sollte zur Resorptionsverringerung Aktivkohle gegeben werden. Die Überwachung respiratorischer und kardiovaskulärer Funktionen sollte in Betracht gezogen werden. Sedierende Arzneimittel sollten selbst bei Auftreten von Erregung nicht gegeben werden.

Die Anwendung von Flumazenil kann beim Auftreten schwerer Symptome in Betracht gezogen werden. Eine Verabreichung von Flumazenil kann zum Auftreten von neurologischen Symptomen (Krampfanfällen) beitragen. Bei der Behandlung einer Überdosierung mit Arzneimitteln sollte generell an die Möglichkeit einer Mehrfachintoxikation gedacht werden.

Aufgrund des großen Verteilungsvolumens und der hohen Eiweißbindung von Zolpidem sind Hämodialyse und forcierte Diurese keine wirksamen Maßnahmen. Hämodialyseuntersuchungen bei Patienten mit Nierenversagen, die therapeutische Dosierungen erhielten, haben gezeigt, dass Zolpidem nicht dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa, Benzodiazepin-ähnliche Stoffe
ATC-Code: N05CF02

Zolpidem, ein Imidazopyridin, ist ein Benzodiazepin-ähnliches Hypnotikum. In experimentellen Untersuchungen zeigte es sedierende Eigenschaften bei niedrigeren Dosierungen als dies für eine antikonvulsive, muskelrelaxierende oder anxiolytische Wirkung notwendig ist. Diese Wirkungen beruhen auf einer spezifischen, agonistischen Aktivität an zentralen Rezeptoren, die zu dem „makromolekularen GABA-omega (BZ₁ & BZ₂) Rezeptorkomplex“ gehören und das Öffnen der Chloridionenkanäle modulieren. Zolpidem wirkt dabei vorwiegend auf die Omega BZ₁-Rezeptor-Subtypen. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung 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 wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Zolpidem noch nicht ausreichend belegt. Eine randomisierte placebokontrollierte Studie an 201 pädiatrischen Patienten im Alter von 6–17 Jahre mit Schlaflosigkeit in Verbindung mit ADHD („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 schnell resorbiert und die hypnotische Wirkung setzt rasch ein. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Verabreichung beträgt 70 %. Es zeigt im therapeutischen Dosisbereich eine lineare Kinetik. Der therapeutische Plasmaspiegel liegt zwischen 80 und 200 ng/ml. Die Spitzenplasmakonzentration wird 0,5 bis 3 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die interindividuelle Variabilität ist hoch (CV% der AUC beträgt 60-70 % und für C_{max} 40-50 %).

Verteilung

Das Verteilungsvolumen bei Erwachsenen beträgt 0,54 L/kg und ist bei älteren Patienten auf 0,34 L/kg verringert.

Die Proteinbindung beträgt 92 %. Der First-pass-Metabolismus in der Leber beträgt ungefähr 35 %. Bei wiederholter Gabe zeigte sich keine Veränderung der Proteinbindung. Dies deutet darauf hin, dass die Metaboliten Zolpidem nicht aus der Proteinbindung verdrängen.

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 im Harn (56 %) und über den Stuhl (37 %) ausgeschieden.

In Studien wurde gezeigt, dass Zolpidem nicht dialysierbar ist.

Die Clearance beträgt etwa 300 ml/min.

Spezielle Patientengruppen

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wurde eine moderate Reduktion der Clearance beobachtet (unabhängig von einer möglichen Dialyse). Andere pharmakokinetische Parameter bleiben unverändert.

Bei älteren Patienten ist die Bioverfügbarkeit von Zolpidem erhöht.

Bei älteren Menschen wurde eine verringerte Clearance (etwa 100 ml/min) beobachtet. Die maximale Plasmakonzentration ist bei einer Patientengruppe im Alter von 81-95 Jahren um etwa 80 % erhöht, ohne dass sich die Halbwertszeit (etwa 3 Stunden) signifikant verlängert.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Bioverfügbarkeit von Zolpidem um 80 % erhöht, und die Halbwertszeit steigt von 2,4 Stunden bei gesunden Personen auf 9,9 Stunden bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen.

Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde ein Anstieg der AUC auf das 5-Fache und der Halbwertszeit auf das 3-Fache beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur bei Dosierungen beobachtet, die weit über dem Maximum der humantherapeutischen Expositionswerten liegen. Sie sind daher für den klinischen Gebrauch von geringer Bedeutung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Magnesiumstearat
Hypromellose

Tablettenhülle:

Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (Farbstoff 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

Umkarton mit 4, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 100, 500 Tabletten, die in PVC/PVDC/Al-Blisterpackungen verpackt sind.
30, 100 oder 500 Tabletten sind in HDPE-Tablettenbehältnisse verpackt, versiegelt mit einem kindersicheren PP-Verschluss.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-24238

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

16. Oktober 2001 / 26. Juli 2006

10. STAND DER INFORMATION

04.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten