ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Zolpidem G.L. 10 mg-Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
1 Filmtablette enthält 10 mg Zolpidem-Hemitartrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Filmtablette enthält 90,40 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Filmtablette

Weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchkerbe auf beiden Seiten und den Prägungen "ZIM" und "10" auf einer Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete
Kurz dauernde symptomatische Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen mit Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad oder bei massiver Belastung für den Patienten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Erwachsene (< 65 Jahre)
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 eingeschränkter Leberfunktion
Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg (½ Filmtablette). Ausnahmsweise kann die Dosierung auf 10 mg gesteigert werden. Eine Tagesdosis von 10 mg darf nicht überschritten werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Eine Dosisanpassung ist in der Regel nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2.)

Kinder und Jugendliche
Zolpidem wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund fehlender Daten in dieser Altersgruppe nicht empfohlen. Die verfügbaren Daten aus placebokontrollierten klinischen Studien siehe Abschnitt 5.1.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten werden unmittelbar vor dem Zubettgehen mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) eingenommen. Nach der Einnahme muss eine Schlafdauer von 8 Stunden gewährleistet sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.7).

Dauer der Anwendung
Die Behandlungsdauer ist nach der Indikation festzulegen:
- 2 bis 5 Tage bei gelegentlicher Schlaflosigkeit (z.B. auf Reisen)
- 2 bis 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. Ist eine längere Behandlung medizinisch angezeigt, muss zuvor der Patientenstatus sorgfältig erhoben werden.

4.3 Gegenanzeigen
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Leberinsuffizienz
- Schlafapnoe-Syndrom
- Myasthenia gravis
- akute und/oder schwere respiratorische Insuffizienz

Zolpidem wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund fehlender Daten in dieser Altersgruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein
Die Behandlung einer chronischen Schlaflosigkeit ist nur nach Konsultation eines Neurologen in Betracht zu ziehen. Besteht eine Schlaflosigkeit länger als 6 Wochen, ist deren Ursache durch Zusatzuntersuchungen abzuklären und gegebenenfalls zu behandeln, bevor ein Hypnotikum verordnet wird. Bleibt eine Behandlung mit Zolpidem über einen Zeitraum von 7 bis 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.

Psychiatrische Erkrankungen
Hypnotika wie Zolpidem werden nicht zur primären Behandlung psychotischer Erkrankungen empfohlen.

Besondere Patientengruppen

- *Ältere oder geschwächte Patienten*
  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).

- *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*
  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. Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen dürfen nicht mit Zolpidem behandelt werden, da bei ihnen die Gefahr einer Enzephalopathie besteht (siehe auch Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.8).

- *Patienten mit Drogen-, Arzneimittel- oder Alkoholmissbrauch in der Anamnese*
  Zolpidem soll bei Patienten mit Alkohol- und Drogenmissbrauch in der Anamnese nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

- *Patienten mit 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 Abschnitt 4.8). Eine niedrigere Dosis wird empfohlen.

- *Patienten mit Depressionen*
  Zolpidem darf nicht als Monotherapie bei Depressionen angewendet werden. Obwohl keine klinisch signifikanten pharmakologischen Wechselwirkungen mit SSRIs 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 niedrigst möglichen Dosierung angewendet werden, um eine absichtliche Überdosierung zu vermeiden. Eine vorbestehende Depression kann durch die Anwendung von Zolpidem demaskiert werden (siehe Abschnitt 4.8).

<u>Toleranz</u>
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.

<u>Abhängigkeit</u>
Insbesondere bei Patienten mit Alkoholabusus, Drogenabhängigkeit oder sonstigen psychiatrischen Erkrankungen in der Anamnese wurde bei Anwendung von Hypnotika/Sedativa die Entwicklung psychischer und physischer Abhängigkeit beobachtet. Das Risiko steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung.
Diese Patienten sollten bei einer Behandlung mit Hypnotika unter sorgsamer Beobachtung stehen. 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 gegen Licht, Geräusche und körperlichen Kontakt, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Halluzinationen 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.

<u>Risiko bei gleichzeitiger Einnahme von Opioiden</u>
Die gleichzeitige Anwendung von Zolpidem G.L. mit Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken hat die gemeinsame Verordnung sedativer Arzneimittel wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Zolpidem G.L. mit Opioiden nur bei solchen Patienten zu erfolgen, bei denen alternative Behandlungsoptionen nicht zur Verfügung stehen. Wenn die Entscheidung getroffen wird, Zolpidem G.L. gleichzeitig mit Opioiden zu verschreiben, muss die niedrigste wirksame Dosis zum Einsatz kommen und die Dauer der Behandlung muss so kurz wie möglich gehalten werden.

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. Es wird diesbezüglich unbedingt empfohlen, die Patienten und ihr Pflegepersonal zu informieren, auf derartige Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

Rebound-Insomnie
Auch beim Beenden einer kürzeren Behandlung kann es vorübergehend zu Rebound-Phänomenen kommen, wobei die Symptome, die zu einer Behandlung mit Zolpidem führten, in verstärkter Form wieder auftreten können. 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.

Amnesie
Hypnotika/Sedativa können bereits in therapeutischer Dosierung anterograde Amnesien verursachen, insbesondere während der ersten Stunden nach der Einnahme, wobei das Risiko mit höherer Dosierung zunimmt. Um das Risiko zu verringern, sollten Patienten sicherstellen, dass sie 8 Stunden ununterbrochen schlafen können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen
Bei der Anwendung von Hypnotika/Sedativa kann es, insbesondere bei älteren Patienten, zum Auftreten psychiatrischer oder paradoxer Reaktionen, wie innere Unruhe, verstärkte Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit, aggressivem Verhalten, Wahnvorstellungen, Wutanfällen, Albträumen, Halluzinationen, anormalem Verhalten 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
Schlafwandeln und andere damit verbundene Verhaltensweisen, wie Autofahren, telefonieren,
Geschlechtsverkehr oder essen im Schlaf, zusammen mit mangelnder Erinnerung an diese Ereignisse, wurden bei Patienten, die Zolpidem einnahmen und nicht vollständig wach waren, berichtet. 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. Auto fahren im Schlaf) berichten, die die Patienten selber oder andere gefährden, sollte dringend ein Absetzen der Zolpidem-Behandlung erwogen werden (siehe Abschnitte 4.5, 4.7 und 4.8).

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.

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).

Psychomotorische Störungen am Tag nach der Einnahme

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, ober 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.

Lactosehinweis
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alkohol
Von der gleichzeitigen Einnahme von Alkohol wird abgeraten, da die Wirkung von Zolpidem in nicht vorhersehbarer Weise verändert werden kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.7).

Opioide
Die gleichzeitige Anwendung von sedativen Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen wie Zolpidem mit Opioiden erhöht aufgrund der additiven sedativen Wirkung auf das ZNS das Risiko einer Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Die Dosis und Dauer einer gemeinsamen Anwendung sind zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung zusammen mit zentral dämpfenden 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 Abschnitte 4.4 und 4.7).

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

Bei Kombination mit Narkoanalgetika kann es zu verstärkter Euphorie kommen, was zu einer beschleunigten psychischen Abhängigkeit führen kann.

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

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

Inhibitoren und Induktoren von CYP450
Substanzen, die das Cytochrom-P450-System hemmen, können die Wirkung von Zolpidem verstärken (Azol-Antimykotika, Makrolid-Antibiotika, Grapefruitsaft). Substanzen, die das

Cytochrom-P450-Isoenzym CYP3A4 induzieren, können den hypnotischen Effekt von Zolpidem reduzieren (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin).

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

Weitere Arzneimittel
Bei gemeinsamer Anwendung mit SSRIs (Fluoxetin und Sertralin), Warfarin, Digoxin oder Ranitidin wurden keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Da Zolpidem nicht ausreichend an Schwangeren untersucht wurde, darf das Präparat während der Schwangerschaft – insbesondere im ersten Trimenon – nicht angewendet werden. Präklinische Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf teratogene oder embryotoxische Wirkungen.
Alle Frauen im gebärfähigen Alter sollten speziell beraten werden. Die Notwendigkeit einer Behandlung mit Zolpidem muss neu bewertet werden, wenn eine Patientin eine Schwangerschaft plant oder eine Schwangerschaft eingetreten ist.

Wenn Zolpidem aus zwingenden medizinischen Gründen in der späten Phase der Schwangerschaft oder während der Wehen angewendet wird, kann es aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften Auswirkungen auf das Neugeborene haben (z.B. Hypothermie, herabgesetzter Muskeltonus und eine schwache Atemdepression). Es wurden schwere Fälle von Atemdepression bei Neugeborenen berichtet, wenn Zolpidem mit anderen ZNS-Sedativa am Ende der Schwangerschaft angewendet wurde. Bei Kindern von Müttern, die während der Spätphase der Schwangerschaft chronisch Sedativa/Hypnotika anwendeten, kann sich eine physische Abhängigkeit entwickelt haben. Es besteht daher das Risiko postnataler Entzugserscheinungen.

Stillzeit
Zolpidem tritt in geringem Umfang in die Muttermilch über.
Bei stillenden Müttern wird die Gabe von Zolpidem nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Zolpidem G.L. hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten, die Fahrzeuge lenken oder Maschinen bedienen, sollten gewarnt werden, dass, wie bei anderen Hypnotika, am Morgen nach der Einnahme ein mögliches Risiko von Benommenheit, verlängerter Reaktionszeit, Schwindel, Schläfrigkeit, verschwommenem Sehen/Doppeltsehen und verminderter Aufmerksamkeit sowie beeinträchtigter Verkehrstüchtigkeit bestehen kann (siehe Abschnitt 4.8). Um dieses Risiko zu minimieren wird empfohlen, dass zwischen der Einnahme von Zolpidem und dem Lenken 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 Lenken 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 Abschnitte 4.4 und 4.5). Patienten sollten gewarnt werden, während der

Anwendung von Zolpidem keinesfalls Alkohol zu trinken oder andere psychoaktive Substanzen einzunehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
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, verminderte Reaktionsvermögen, Verwirrtheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Muskelschwäche, Ataxie, Bewegungsunsicherheit, Sehstörungen (Doppeltsehen). Insbesondere für ZNS-Nebenwirkungen besteht eine Dosisabhängigkeit. Sie kann durch Beachtung der in Abschnitt 4.2 gegebenen Hinweise vermindert werden. Im Allgemeinen verringern sich diese Symptome im Lauf der Behandlung.

Nebenwirkungen werden nach folgenden Häufigkeiten eingeteilt:

Sehr häufig: ≥ 1/10
Häufig: ≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich: ≥ 1/1.000, < 1/100
Selten: ≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten: < 1/10.000
Häufigkeit nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Häufig: Infektionen des Respirationstraktes

Erkrankungen des Immunsystems
Häufigkeit nicht bekannt: Angioödem

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Halluzination, Agitation, Albträume, anterograde Amnesie*,
Gelegentlich: Konfusion, Reizbarkeit, Ruhelosigkeit, Aggressivität, Wahn- und Wutanfälle, Psychosen, Verhaltensstörungen, Somnambulismus
Häufigkeit nicht bekannt: Ärger, Abhängigkeit und Toleranzentwicklung*****, Demaskierung einer bereits vorhandenen Depression*****, Veränderung der Libido

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Somnolenz, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Verschlechterung der Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit am folgenden Tag, verringerte Aufmerksamkeit, Verwirrtheit, Ermüdung
Häufigkeit nicht bekannt: Bewusstseinsstörung, Störungen beim Gehen, Sprachstörungen

Augenerkrankungen
Häufig: Doppeltsehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Häufig: Vertigo, Ataxie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Häufigkeit nicht bekannt: Atemdepression (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen

Leber- und Gallenerkrankungen
Häufigkeit nicht bekannt: erhöhte Leberenzyme, hepatozelluläre, cholestatische oder gemischte Leberschädigung (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufigkeit nicht bekannt: Rash, Juckreiz, Urtikaria, Hyperhidrose, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Rückenschmerzen, Muskelschwäche

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Müdigkeit
Häufigkeit nicht bekannt: Sturz*****

*** 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)
Häufigkeit nicht bekannt: Abhängigkeit und Toleranzentwicklung (Entzugserscheinungen oder Rebound-Effekte können nach Beendigung der Behandlung auftreten), Demaskierung einer bereits vorhandenen Depression (siehe Abschnitt 4.4)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufigkeit nicht bekannt: Sturz (v.a. bei älteren Patienten und wenn Zolpidem nicht entsprechend der Anwendungsempfehlungen eingenommen wird, siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 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 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
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 hin zu 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.

Therapie
Zolpidem ist nicht dialysierbar.
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).
Sedierende Arzneimittel sollen selbst bei Auftreten von Erregung nicht gegeben werden.
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 sind forcierte Diurese und Hämodialyse keine geeigneten Maßnahmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa, Benzodiazepin-verwandte Substanzen
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 nicht ausreichend belegt. Eine randomisierte placebokontrollierte Studie an 201 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 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 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 Plasmaeiweiße 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 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.

Spezielle Patientengruppen
Bei älteren Personen ist die Gesamtclearance vermindert, bei Kindern erhöht.
Bei eingeschränkter Leberfunktion ist die Zolpidem-Plasmakonzentration erhöht, die Eliminationshalbwertszeit verlängert (bis auf 10 Stunden) und die Plasmaclearance deutlich vermindert. Dies sollte bei der Dosierung entsprechend berücksichtigt werden.
Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (einschließlich dialysepflichtigen Patienten) ist die Clearance nur geringfügig verringert und eine Dosisanpassung im Allgemeinen 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

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Magnesiumstearat
Hypromellose

Filmüberzug:
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

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
Die Filmtabletten sind verpackt in:
- PVC/PE/PVDC/Al-Blisterpackungen in Faltschachteln
- Einzeldosis-Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC/Al)

Packungsgrößen:
- 10, 14, 15, 20, 28, 30 und 100 Filmtabletten in Blisterpackungen
- 50 Filmtabletten als Krankenhauspackung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG
G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER
1-29269

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG
Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Juni 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Mai 2015

10. STAND DER INFORMATION
Juni 2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig.
Wiederholte Abgabe verboten.