



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Zolpidem HEXAL® 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
1 Filmtablette enthält 10 mg Zolpidemtartrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: enthält 54 mg Lactose pro Filmtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Filmtablette

weiß, oblong, bikonvex mit Bruchkerbe

Die Tablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete
Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen.

Eine Behandlung ist nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad indiziert oder wenn diese für den Patienten zu einer massiven Belastung führen.

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

In bestimmten Situationen kann eine Verlängerung über die maximale Behandlungszeit hinaus erforderlich sein; diese sollte jedoch nur nach einer erneuten Beurteilung des Zustandsbildes des Patienten erfolgen.

Das Arzneimittel sollte unmittelbar vor dem Schlafengehen mit Flüssigkeit eingenommen werden.

Dosierung
Erwachsene

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

Die empfohlene Tagesdosis für Erwachsene beträgt 10 mg und wird abends unmittelbar vor dem Schlafengehen eingenommen. Es sollte die niedrigste wirksame

Dosis von Zolpidem verwendet werden. Eine Tagesdosis von 10 mg darf nicht überschritten werden.

Ältere Patienten
Bei älteren oder geschwächten Patienten, die besonders empfindlich auf das Arzneimittel reagieren können, wird eine Dosis von 5 mg empfohlen. Diese Dosis sollte nur dann auf 10 mg erhöht werden, wenn die Wirkung unzureichend ist und das Arzneimittel gut vertragen wird. Die Gesamtdosis sollte 10 mg Zolpidem pro Tag nicht übersteigen.

Patienten mit Leberinsuffizienz
Bei Patienten mit Leberinsuffizienz, bei denen das Arzneimittel nicht so schnell metabolisiert wird wie bei Gesunden, wird eine Dosis von 5 mg empfohlen. Diese Dosis sollte nur dann auf 10 mg erhöht werden, wenn die Wirkung unzureichend ist und das Arzneimittel gut vertragen wird.

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

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

- 4.3 Gegenanzeigen**
- schwere Leberinsuffizienz
 - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
 - Schlaf-Apnoe-Syndrom
 - Myasthenia gravis
 - akute und/oder schwere Ateminsuffizienz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Allgemein

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

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

Toleranzentwicklung
Nach wiederholter Einnahme von kurzwirksamen Benzodiazepinen und Benzo-

diazepin-ähnlichen Stoffen über mehrere Wochen kann die hypnotische Wirkung etwas abgeschwächt werden.

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

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung von Entzugssymptomen begleitet. Diese können aus Kopf- oder Muskelschmerzen, extremer Angst und Anspannung, Ruhelosigkeit, Verwirrung und Reizbarkeit bestehen. In schweren Fällen können folgende Symptome auftreten: Derealisation, Depersonalisation, Hyperakusis, Taubheit und Kribbeln der Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Lärm und physischem Kontakt, Halluzinationen oder epileptische Anfälle.

Rebound-Insomnie
Nach Beendigung der Hypnotika-Behandlung kann ein vorübergehendes Syndrom auftreten, bei dem die Symptome, die zu einer Behandlung mit Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen führten, in verstärkter Form wieder auftreten können. Es kann von anderen Reaktionen - darunter Stimmungsschwankungen, Angst und Unruhe - begleitet sein. Es ist wichtig, dass die Patienten sich der Möglichkeit eines Rebound-Phänomens bewusst sind, um ihre Angst vor solchen Symptomen zu minimieren, falls diese nach Absetzen des Arzneimittels auftreten sollten. Es gibt Hinweise dafür, dass es bei kurzwirksamen Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen auch innerhalb des Dosierungsintervalls zu Entzugsserscheinungen kommen kann, insbesondere bei hoher Dosierung. Da das Risiko von Entzugsserscheinungen/Rebound-Phänomenen nach plötzlicher Beendigung der Therapie höher ist, wird eine schrittweise Reduzierung der Dosis empfohlen.

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



Es kann sinnvoll sein, den Patienten zu Beginn der Therapie über die begrenzte Dauer der Behandlung zu informieren.

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, oder bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol oder Drogen (siehe Abschnitt 4.5).

Zolpidem sollte als Einmalgabe unmittelbar vor dem Schlafengehen eingenommen werden und in derselben Nacht nicht erneut verabreicht werden.

Amnesie

Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Stoffe können eine anterograde Amnesie auslösen. Diese Erscheinung tritt gewöhnlich einige Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels auf. Um das Risiko zu verringern, sollten Patienten sicherstellen, dass sie 8 Stunden ununterbrochen schlafen können (siehe Abschnitt 4.8).

Schlafwandeln und damit assoziierte Verhaltensweisen

Schlafwandeln und damit assoziierte Verhaltensweisen wurden von Patienten berichtet, die Zolpidem eingenommen hatten und nicht vollständig wach waren. Dazu zählten u. a. Autofahren im Schlaf, Zubereiten und Verzehren von Mahlzeiten, Telefonieren, Geschlechtsverkehr, ohne dass sich die Betroffenen später daran erinnern konnten (Amnesie). Alkohol und andere zentral dämpfende Arzneimittel scheinen das Risiko für solches Verhalten im Zusammenwirken mit Zolpidem zu erhöhen. Gleiches gilt für die Anwendung von Zolpidem in Dosierungen, die über der empfohlenen Maximaldosis liegen. Bei Patienten, die solche Reaktionen (z. B. Autofahren im Schlaf) berichten, sollte aufgrund des Risikos für den Patienten und andere Personen ein Absetzen von Zolpidem ernsthaft erwogen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Weitere psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Es ist bekannt, dass bei der Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen Reaktionen wie z. B. Ru-

helosigkeit, Agitation, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wutanfälle, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, Schlafwandeln, unangebrachtes Verhalten, vermehrte Schlafstörungen und andere Verhaltensstörungen auftreten. In diesem Fall sollte das Arzneimittel abgesetzt werden. Diese Reaktionen treten wahrscheinlich häufiger bei älteren Menschen auf.

Spezielle Patientengruppen

Ältere oder geschwächte Patienten
 Ältere oder geschwächte Patienten sollten eine niedrigere Dosis erhalten: siehe empfohlene Dosierung (Abschnitt 4.2). Zolpidem hat eine muskelrelaxierende Wirkung. Daher besteht insbesondere bei älteren Patienten bei nächtlichem Aufstehen die Gefahr von Stürzen und infolgedessen von Hüftgelenksfrakturen.

Patienten mit Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 5.2)

Obwohl eine Dosisanpassung nicht notwendig ist, ist Vorsicht geboten.

Patienten mit Ateminsuffizienz

Zolpidem sollte bei Patienten mit Ateminsuffizienz nur mit Vorsicht verschrieben werden, da Benzodiazepine nachweislich die Atmung beeinträchtigen können. Es sollte ebenfalls berücksichtigt werden, dass Angst oder Agitation als Zeichen einer dekompensierten Ateminsuffizienz beschrieben wurden.

Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz

Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten nicht mit Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen behandelt werden, da bei ihnen die Gefahr einer Enzephalopathie besteht.

Anwendung bei Patienten mit Psychosen

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe werden zur primären Behandlung nicht empfohlen.

Anwendung bei Depressionen

Obwohl keine klinisch relevanten, pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) nachgewiesen sind (siehe Abschnitt 4.5), sollte Zolpidem bei Patienten, die depressive Symptome zeigen, mit Vorsicht angewendet werden. Suizidale Tendenzen können vorliegen. Wegen der Möglichkeit einer beabsichtigten Überdosierung sollte diesen Patienten die geringste notwendige Menge gegeben werden.

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe sollten nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen oder Angst, die von Depressionen begleitet ist, angewendet werden (bei solchen Patienten kann ein Suizid herbeigeführt werden).

Eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Zolpidem demaskiert werden. Da Schlaflosigkeit als Symptom einer Depression auftreten kann, sollte bei der Behandlung von Patienten mit anhaltender Schlaflosigkeit die Therapie mit Zolpidem neu bewertet werden.

Anwendung bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- und Drogenmissbrauch in der Anamnese

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Alkohol

Der gleichzeitige Genuss von Alkohol wird nicht empfohlen. Der sedierende Effekt kann durch den gleichzeitigen Genuss von Alkohol verstärkt werden. Die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, wird beeinträchtigt.

Anwendung zusammen mit zentral dämpfenden Arzneimitteln

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Antipsychotika (Neuroleptika), Hypnotika, Anxiolytika/Sedativa, Muskelrelaxanzien, Antidepressiva, Narkoanalgetika, Antiepileptika, Narkotika und sedierenden Antihistaminika kann es zu einer Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung kommen.

Daher kann es bei einer gleichzeitigen Einnahme von Zolpidem mit diesen Arzneimitteln verstärkt zu Benommenheit und am folgenden Tag zu psychomotorischen Störungen einschließlich einer eingeschränkten Verkehrstüchtigkeit kommen (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.7).

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

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



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

Inhibitoren und Induktoren von CYP450
Zolpidem wird durch einige Enzyme der Cytochrom-P450-Gruppe metabolisiert. Das Hauptenzym ist CYP3A4 unter Mitwirkung von CYP1A2.

Rifampicin induziert die Metabolisierung von Zolpidem; dies führt zu einer 60 %igen Abnahme der Spitzenplasmakonzentrationen und möglicherweise zu einer verminderten Wirksamkeit. Ähnliche Wirkungen könnten auch mit anderen starken Induktoren der Cytochrom-P450-Enzyme erwartet werden.

Wirkstoffe, die die Leberenzyme hemmen (insbesondere CYP3A4), können die Plasmakonzentrationen erhöhen und die Wirkung von Zolpidem verstärken. Wird jedoch Zolpidem mit Itraconazol (CYP3A4-Inhibitor) verwendet, sind die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wirkungen nur unwesentlich verändert. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

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

Eine gleichzeitige Verabreichung von Zolpidem und Ketoconazol, das ein starker CYP3A4-Hemmer ist, verlängerte die Halbwertszeit von Zolpidem. Die Gesamtexposition von Zolpidem stieg um 83 % und die augenscheinliche 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.

Es gibt klinische Nachweise, dass Sertralin, ein CYP3A4-Hemmer, mit Zolpidem in Wechselwirkung tritt, was zu verstärkter Benommenheit führt. Ebenso wurden Einzelfälle von visuellen Halluzinationen berichtet.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

Zur Einschätzung der Sicherheit für die Anwendung von Zolpidem während der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine

ausreichenden Daten vor. Obwohl Zolpidem bei Untersuchungen am Tier keine teratogenen oder embryotoxischen Wirkungen zeigte, wurde die Sicherheit während der Schwangerschaft beim Menschen nicht nachgewiesen. Deshalb sollte Zolpidem während der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimester, nicht eingenommen werden.

Wenn Zolpidem Frauen im gebärfähigen Alter verordnet wird, sollten diese darauf hingewiesen werden, ihren Arzt wegen einer Beendigung der Behandlung über eine geplante oder vermutete Schwangerschaft zu informieren.

Wenn Zolpidem aus zwingenden medizinischen Gründen gegen Ende der Schwangerschaft oder während der Entbindung angewendet wird, können beim Neugeborenen aufgrund des pharmakologischen Wirkprofils des Arzneimittels Wirkungen wie z. B. Hypothermie, Hypotonie und mäßige Atemdepression erwartet werden. Nach Einnahme von Zolpidem in Kombination mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln in der Spätphase der Schwangerschaft wurden schwere Fälle von Atemdepression bei Neugeborenen berichtet.

Bei längerer Einnahme von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen während der letzten Schwangerschaftsmonate können beim Neugeborenen postnatal Entzugserscheinungen als Ergebnis einer physischen Abhängigkeit auftreten.

Stillzeit

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

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

Zolpidem HEXAL 10 mg hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

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 Effekte 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 einschläft (siehe Abschnitt 4.2).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Infektion des oberen Respirationstraktes, Infektion des unteren Respirationstraktes

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Angioödem

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Halluzinationen, Agitation, Alpträume

Gelegentlich: Verwirrheitszustände, Reizbarkeit

Nicht bekannt: Ruhelosigkeit, Aggressionen, Wahnvorstellungen, Ärger, Psychosen, Schlafwandeln (siehe Abschnitt 4.4), unpassendes Verhalten und andere unerwünschte Verhaltenseffekte (solche Re-



aktionen treten mit höherer Wahrscheinlichkeit bei älteren Patienten auf, (siehe Abschnitt 4.4), Abhängigkeit (Entzugserscheinungen oder Rebound-Effekte können nach Absetzen der Behandlung auftreten), Störung der Libido, Depression (siehe Abschnitt 4.4).

Die meisten der psychischen Störungen gehören zu den „paradoxen“ Reaktionen.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Somnolenz, Benommenheit während des folgenden Tages, gedämpfte Emotionen, verminderte Aufmerksamkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, anterograde Amnesie, die mit unpassendem Verhalten in Zusammenhang stehen kann, Ataxie, verschlimmerte Schlaflosigkeit

Nicht bekannt: gedämpfter Bewusstseinsgrad

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Doppeltsehen

Erkrankungen der Atemwege und Mediastinums

Nicht bekannt: Atemdepression (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinth

Häufig: Vertigo, Ataxie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: gastrointestinale Störungen (Diarrhö, Nausea, Erbrechen, Bauchschmerzen)

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: erhöhte Leberenzymwerte

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Hyperhidrose

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Rückenschmerzen

Nicht bekannt: Muskelschwäche

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Fatigue

Nicht bekannt: Störungen des Gangs, Arzneimitteltoleranz, Stürze (vorwiegend bei älteren Patienten und wenn Zolpidemtartrat nicht in Übereinstimmung mit den Verordnungsempfehlungen eingenommen wurde)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-

Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Bei Überdosierung von Zolpidem als Monotherapie oder mit anderen zentraldämpfenden Substanzen (wie auch Alkohol) wurde über Bewusstseinsbeeinträchtigung, die von Schläfrigkeit bis zu leichtem Koma reichte und weiteren schwerwiegenden Symptomen, einschließlich tödlicher Ereignisse, berichtet.

Diese Erscheinungen waren bei Überdosierungen bis zu 400 mg Zolpidem, d. h. dem Vierzigfachen der empfohlenen Dosis, vollständig reversibel.

Maßnahmen

Allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen sollten eingeleitet werden; wenn erforderlich, sofortige Magenspülung durchführen und wenn notwendig, intravenöse Lösungen geben. Falls eine Magenentleerung keinen Vorteil verspricht, sollte zur Resorptionsverminderung Aktivkohle gegeben werden. Eine Überwachung der Atem- und Herzkreislauffunktionen sollte in Erwägung gezogen werden. Sedierende Mittel sollten auch bei bestehender Erregung nicht gegeben werden.

Wenn ernsthafte Symptome beobachtet werden, kann die Gabe von Flumazenil in Betracht gezogen werden. Allerdings kann die Gabe von Flumazenil zum Auftreten neurologischer Symptome (Krämpfe) beitragen. Bei der Behandlung einer Überdosierung mit irgendeinem Arzneimittel sollte die Möglichkeit der Einnahme mehrerer Wirkstoffe bedacht werden.

Wegen des hohen Verteilungsvolumens und der hohen Proteinbindung von Zolpidem stellen Hämodialyse und forcierte Diurese keine wirksamen Maßnahmen dar. Hämodialyse-Studien bei Patienten mit Nierenversagen, die therapeutische Dosen erhielten, zeigten, dass Zolpidem nicht dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa, Benzodiazepin-verwandte Arzneimittel
ATC-Code: N05C F02

Zolpidem, ein Imidazopyridin, ist ein Benzodiazepin-ähnlicher Wirkstoff mit hypnotischen Eigenschaften. In Tierstudien wurde gezeigt, dass Zolpidem in niedrigeren Dosen sedierende Eigenschaften hat, während höhere Dosen erforderlich waren, um antikonvulsive, muskelrelaxierende oder anxiolytische Wirkungen zu erzielen. Diese Effekte basieren auf einer spezifischen agonistischen Wirkung auf zentrale Rezeptoren, die zum Komplex des „GABA-Omega (BZ1 und BZ2)-Makromolekular-Rezeptors“ gehören und die Öffnung des Chloridionenkanals regulieren. Zolpidem wirkt vorwiegend auf die Omega-(BZ1)-Rezeptor-Untereinheit. Die klinische Bedeutung davon ist nicht bekannt.

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften Resorption

Zolpidem wird rasch resorbiert und ent-



faltet eine schnelle hypnotische Wirkung. Die Bioverfügbarkeit liegt nach oraler Gabe bei 70 %. Die Kinetik verhält sich im therapeutischen Dosisbereich linear. Der therapeutische Plasmaspiegel liegt zwischen 80 und 200 ng/ml. Die höchste Konzentration im Plasma wird 0,5-3 Stunden nach der Anwendung erreicht. Die interindividuelle Schwankung ist hoch (AUC 60-70 %, C_{max} 40-50 %).

Verteilung

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

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ist kurz und beträgt im Mittel 2,4 Stunden, während die Wirkung bis zu 6 Stunden anhält. Alle Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv und werden über den Urin (56 %) und den Stuhl (37 %) ausgeschieden. Klinische Studien ergaben, dass Zolpidem nicht dialysierbar ist. Die Clearancerate beträgt in etwa 300 ml/min.

Spezielle Populationen

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wird eine leichte Verringerung der Clearance beobachtet (unabhängig von einer möglichen Dialysebehandlung). Die anderen pharmakokinetischen Parameter bleiben unbeeinflusst.

Bei älteren Patienten ist die Bioverfügbarkeit von Zolpidem erhöht. Bei älteren Patienten wurde eine verminderte Clearance, annähernd 100 ml/min, beobachtet. Bei einer Patientengruppe im Alter von 81-95 Jahren ist die maximale Plasmakonzentration um annähernd 80 % erhöht und zwar ohne eine signifikante Zunahme der Halbwertszeit (ungefähr 3 Stunden).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
hochdisperses Siliciumdioxid

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

Filmüberzug:
Lactose-Monohydrat
Macrogol 4000
Hypermellose
Titandioxid (Farbstoff E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten werden in Polyvinylchlorid/Aluminium-Bliester verpackt, die in eine Faltschachtel eingeschoben werden.

Packungen mit 10, 20, 28 und 50 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Tel.: (08024) 908-0
Fax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

52171.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
14. November 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
04. Mai 2011

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig