Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zolpidem dura 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Zolpidemtartrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 47 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiße bis cremefarbene, kapselförmige, ca. 9,6 x 3,9 mm große Filmtablette mit Prägung „ZM“ - Bruchrille - „10“ auf der einen Seite und „G“ auf der anderen Seite.

Die Filmtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen.
Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Arzneistoffe sind nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad anzuwenden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dauer der Behandlung

Die Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Im Allgemeinen beträgt die Dauer der Behandlung wenige Tage bis zu zwei Wochen bei einer maximalen Behandlungsdauer von vier Wochen, einschließlich der Absetzphase. Die Absetzphase sollte auf den einzelnen Patienten abgestimmt sein.

Wie bei allen Hypnotika wird eine Langzeitanwendung nicht empfohlen und die Behandlungsdauer sollte 4 Wochen nicht überschreiten. In bestimmten Fällen kann eine Behandlung über die maximale Behandlungsdauer hinaus notwendig sein; in diesen Fällen ist eine erneute Beurteilung des Zustandsbildes des Patienten erforderlich.

Zolpidem dura 10 mg Filmtabletten wirken schnell und sollten deshalb unmittelbar vor dem Schlafengehen oder im Bett 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 (über 65 Jahre) oder geschwächte Patienten:
Ältere oder geschwächte Patienten können besonders empfindlich auf die Wirkungen von Zolpidem reagieren, daher, wird eine Dosis von 5 mg empfohlen. Die empfohlene Dosis sollte nicht erhöht werden.

Lebererkrankungen
Patienten mit Leberinsuffizienz können den Wirkstoff nicht so schnell eliminieren wie Patienten mit normaler Leberfunktion, daher sollte mit einer Anfangsdosis von 5 mg bei diesen Patienten begonnen werden, wobei besondere Vorsicht bei älteren Patienten gilt. Bei Erwachsenen (unter 65 Jahre) kann die Dosis auf 10 mg erhöht werden, wenn das klinische Ansprechen unzureichend ist und das Arzneimittel gut vertragen wird.

Bei jedem Patienten sollte die Gesamtdosis 10 mg Zolpidemtartrat nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche
Es liegen keine hinreichenden klinischen Daten zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor. Zolpidem sollte daher in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden. Die verfügbaren Daten aus plazebokontrollierten klinischen Studien sind in Abschnitt 5.1 dargestellt.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Zolpidem Mylan ist kontraindiziert bei Patienten:
- mit Überempfindlichkeit gegen Zolpidemtartrat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- mit schwerer Leberinsuffizienz
- mit Schlafapnoe-Syndrom
- mit Myasthenia gravis
- mit akuter und/oder schwerer respiratorischer Insuffizienz
- die nach Einnahme von Zolpidem unter komplexen Schlafverhalten gelitten haben; siehe Abschnitt 4.4

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Bevor ein Schlafmittel verschrieben wird, sollte die Ursache für die Schlafstörungen, wenn möglich, festgestellt und die zugrundeliegenden Störungen behandelt werden. Halten die Schlafstörungen nach einer Behandlung von 7-14 Tagen weiter an, kann dies ein Hinweis auf das Vorliegen einer primär psychiatrischen oder physischen Störung sein, die beurteilt werden sollte.

Allgemeine Informationen bezüglich der Wirkungen, die nach Gabe von Benzodiazepinen oder anderen schlaffördernden Mitteln beobachtet werden und die vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden sollten, sind nachfolgend aufgeführt.

Wie andere Sedativa/Hypnotika hat auch Zolpidem zentral dämpfende Wirkungen, wie Schläfrigkeit und Schwindelgefühl.

Toleranz

Nach wiederholter Anwendung kurz wirkender Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnlicher Arzneistoffe über wenige Wochen kann es zu einer Verringerung der schlaffördernden Wirkung kommen.

Abhängigkeit

Die Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Arzneistoffen kann zur Entwicklung einer physischen und psychischen Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung und ist bei Patienten mit Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmissbrauch in der Vergangenheit erhöht.

Diese Patienten sollten bei der Behandlung mit Hypnotika sorgfältig beobachtet werden. Eine Abhängigkeit kann auch bei Anwendung der üblichen therapeutischen Dosierungen und/oder bei Patienten auftreten, die keine individuellen Risikomerkmale aufweisen. Nach Entwicklung einer physischen Abhängigkeit ist das plötzliche Absetzen der Behandlung mit Entzugssymptomen verbunden. Diese können sich in Kopf- oder Muskelschmerzen, extremer Angst und Spannungszuständen, Ruhelosigkeit, Verwirrung, Reizbarkeit und Schlaflosigkeit äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Derealisation, Depersonalisation, Hyperakusis, Taubheit und Kribbeln der Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und Berührung, Halluzinationen, Delirium oder epileptische Anfälle.

Rebound-Schlaflosigkeit

Nach Absetzen der Behandlung kann ein vorübergehendes Syndrom auftreten, bei dem die Symptome, die zu einer Behandlung mit dem Benzodiazepin oder Benzodiazepin-ähnlichen Arzneistoff führten, in verstärkter Form wieder auftreten. Das Syndrom kann von anderen Reaktionen, darunter Stimmungsschwankungen, Angst und Ruhelosigkeit begleitet sein.

Es ist wichtig, dass der Patient sich möglicher Reboundphänomene bewusst ist, um so die Angst vor solchen Symptomen zu verringern, falls diese nach Absetzen der Behandlung auftreten sollten. Es gibt Anzeichen dafür, dass sich bei Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Arzneistoffen mit kurzer Wirkdauer insbesondere bei hoher Dosierung Entzugserscheinungen auch innerhalb des Dosierungsintervalls manifestieren können.

Da das Risiko für die Entwicklung von Entzugs-/Rebounderscheinungen nach plötzlichem Absetzen der Behandlung wahrscheinlicher ist, wird eine allmähliche Reduktion der Dosis empfohlen.

Dauer der Behandlung

Die Behandlungsdauer 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 eine erneute Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen.

Es empfiehlt sich, den Patienten zu Beginn der Behandlung darüber zu informieren, dass diese nur von begrenzter Dauer sein wird.

Amnesie

Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Arzneistoffe können eine anterograde Amnesie auslösen, die normalerweise einige Stunden nach Einnahme des Arzneimittels auftritt. Um das Risiko zu verringern, sollten Patienten sicherstellen, dass sie 8 Stunden ununterbrochen schlafen können (siehe Abschnitt 4.8).

Psychische und „paradoxe“ Reaktionen

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Arzneistoffen kann es zu Reaktionen wie Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit, aggressives Verhalten, Wahnvorstellungen, Wutanfällen, Albträume, Halluzinationen, Delirium, Psychosen, Schlafwandeln und anderen nächtlichen unbewussten Verhaltensweisen wie essen, Autofahren, unangemessenes Verhalten, verstärkte Schlaflosigkeit und andere unerwünschte Verhaltenseffekte kommen. Bei Auftreten dieser Reaktionen, die bei älteren Patienten wahrscheinlicher sind, sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Schlafwandeln und damit verbundenes Verhalten

Komplexe Schlafverhalten einschließlich Schlafwandeln und damit verbundenes Verhalten wie „Schlaffahren“, Zubereitung und essen von Nahrungsmitteln, Telefongespräche führen oder Geschlechtsverkehr mit Amnesie gegenüber diesen Ereignissen wurde in Patienten beobachtet, die Zolpidem eingenommen haben und nicht vollständig wach waren. Diese Ereignisse können sowohl nach der ersten Einnahme von Zolpidem als auch während der Therapie auftreten. Die Behandlung muss aufgrund des Risikos für den Patienten und seine Mitmenschen sofort beendet werden, wenn solche komplexen Schlafverhalten auftreten (siehe Abschnitt 4.3). Das Risiko solcher Verhaltensweisen ist höher in Verbindung mit Alkohol und anderen ZNS-Beruhigungsmitteln und Zolpidem, ebenso wie eine höhere Dosis von Zolpidem als der empfohlenen Höchstdosis.

Schwere Verletzungen

Auf Grund seiner pharmakologischen Eigenschaften kann Zolpidem zu Verschlafenheit und verminderter Aufmerksamkeit führen. Dadurch kann es zu Stürzen kommen, die zu schweren Verletzungen führen können.

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.

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Zolpidem dura und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel wie Zolpidem dura zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Zolpidem dura zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlung in Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und deren Bezugspersonen (falls zutreffend) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Ältere oder geschwächte Patienten sollten eine geringere Dosis erhalten: siehe empfohlene Dosierung (Abschnitt 4.2).

Aufgrund der muskelrelaxierenden und sedierenden Wirkung besteht, insbesondere bei älteren Patienten, wenn diese nachts aufstehen, Sturzgefahr und daraus resultierend ein Risiko für Verletzungen.

Nierenerkrankungen
Obwohl eine Dosisanpassung nicht notwendig ist, ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Erkrankungen der Atemwege
Da Benzodiazepine den Atemantrieb beeinträchtigen, ist bei der Verschreibung von Zolpidem an Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Vorsicht geboten. Es sollte auch berücksichtigt werden, dass Angst oder Agitiertheit als Zeichen einer Verschlechterung der respiratorischen Insuffizienz beschrieben wurden.

Lebererkrankungen
Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Arzneistoffe sind nicht angezeigt zur Behandlung von Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, da diese eine Enzephalopathie auslösen könnten.

Anwendung bei Patienten mit psychotischer Erkrankung
Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Arzneistoffe werden nicht für die Primärbehandlung empfohlen.

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

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Arzneistoffe sollten nicht allein zur Behandlung von Depressionen oder Angst verbunden mit Depressionen angewendet werden (bei diesen Patienten kann Suizid ausgelöst werden).

Zolpidem sollte bei Patienten, die Symptome einer Depression zeigen, mit Vorsicht angewendet werden. Suizidale Tendenzen könnten vorliegen. Wegen der Möglichkeit einer beabsichtigten Überdosierung sollte an diese Patienten die geringst mögliche Menge abgegeben werden. Eine bestehende Depression kann durch die Behandlung mit Zolpidem offensichtlich werden. Da Schlaflosigkeit ein Symptom einer Depression sein kann sollte der Patient neu bewertet werden, wenn die Schlaflosigkeit anhält.

Anwendung bei Patienten mit Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholmissbrauch in der Vorgeschichte
Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Arzneistoffe sollten bei Patienten mit Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmissbrauch in der Vorgeschichte mit äußerster Vorsicht angewendet werden. Aufgrund des Risikos einer Gewöhnung und psychischen Abhängigkeit sollten diese Patienten während der Behandlung sorgfältig überwacht werden.

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Zolpidem dura nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zolpidem sollte nicht in Kombination mit Alkohol eingenommen werden, denn durch den gleichzeitigen Konsum von Alkohol kann die sedierende Wirkung verstärkt werden. Auch die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder zum Bedienen von Maschinen wird durch diese Kombination zusätzlich beeinträchtigt.

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. Daher sollte die gleichzeitige Einnahme von Zolpidem zusammen mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln nur mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

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

Die Kombination mit Narkoanalgetika kann zu einer Verstärkung der euphorisierenden Wirkung und damit zu beschleunigter Abhängigkeitsentwicklung führen.

Opioide

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimitteln wie Zolpidem dura mit Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Inhibitoren und Induktoren von CYP450

Zolpidem wird von einigen Enzymen des Cytochrom P450 Systems, vor allem dem CYP3A4 und CYP1A2, metabolisiert. Da CYP3A4 eine wichtige Rolle im Stoffwechsel von Zolpidemtartrat spielt, sollten mögliche Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die Induktoren oder Substrate von CYP3A4 sind, in Betracht gezogen werden. CYP3A4-Induktoren, wie Rifampicin und Johanniskraut, können die Plasmaspiegel senken und so die Wirkung abschwächen (siehe unten).

Es zeigte sich, dass die maximale Plasmakonzentration und AUC von Zolpidem verringert sind, wenn Zolpidem zusammen mit Johanniskraut eingenommen wird, im Vergleich zur Gabe von Zolpidem allein. Die gleichzeitige Gabe von Johanniskraut kann den Zolpidemspiegel im Blut verringern und wird daher nicht empfohlen.

Rifampicin (ein CYP3A4-Induktor) induziert die Metabolisierung von Zolpidem und vermindert so die maximale Plasmakonzentration von Zolpidem um ca. 60 % und möglicherweise dessen Wirksamkeit. Ähnliche Wirkungen sind auch von anderen starken Cytochrom P450 Induktoren zu erwarten. Wenn Zolpidem jedoch zusammen mit Itraconazol (einem CYP3A4-Hemmer) verabreicht wurde, gab es keine signifikanten Veränderungen von Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik. Die klinische Relevanz dieser Resultate ist unklar.

Die gleichzeitige Gabe von Zolpidem und Ketoconazol (200 mg zweimal täglich), einem potenten CYP3A4-Hemmer, verlängerte die Eliminationshalbwertszeit von Zolpidem, erhöhte dessen Gesamt-AUC und erniedrigte die Clearance, im Vergleich zur gleichzeitigen Gabe von Zolpidem und Placebo. Bei gleichzeitiger Gabe von Zolpidem und Ketoconazol war die Gesamt-AUC im Vergleich zu alleiniger Gabe von Zolpidem um den Faktor 1,83 leicht erhöht. Eine routinemäßige Dosisanpassung

für Zolpidem wird im Zusammenhang mit diesen Ergebnissen nicht für nötig erachtet, die Patienten sollten allerdings darauf hingewiesen werden, dass die gleichzeitige Einnahme von Ketoconazol den sedativen Effekt von Zolpidem verstärken kann.

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

Weitere Arzneimittel

Vorsicht ist angebracht, wenn andere psychoaktive Arzneimittel eingenommen werden.

Es wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Zolpidemtartrat und Ranitidin beobachtet.

Zolpidem beeinflusst nicht Warfarin, Haloperidol, Chlorpromazin, Itraconazol oder Digoxin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Einnahme von Zolpidem wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität.

Zolpidem passiert die Plazenta.

Eine große Datenmenge über schwangere Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge), die aus Kohortenstudien stammt, hat 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 2. und/oder 3. Trimesters der Schwangerschaft beschrieben.

Falls Zolpidem aus zwingenden medizinischen Gründen in der späten Phase einer Schwangerschaft oder während der Wehen angewendet wird, ist aufgrund des pharmakologischen Wirkprofils von Zolpidem mit Wirkungen auf das Neugeborene wie Hypothermie, herabgesetzter Muskeltonus, Ernährungsschwierigkeiten („Floppy-Infant-Syndrom“) oder Atemdepression zu rechnen. Insbesondere nach Einnahme von Zolpidem in Kombination mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln in der Spätphase der Schwangerschaft wurden schwere Fälle von Atemdepression bei Neugeborenen berichtet.

Säuglinge, deren Mütter in der späten Phase der Schwangerschaft Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Arzneistoffe chronisch eingenommen haben, können infolge einer physischen Abhängigkeit in der Zeit nach der Geburt Entzugssymptome entwickeln. Nach der Geburt wird eine angemessene Überwachung des Neugeborenen empfohlen.

Bei einer Verschreibung von Zolpidem an Frauen im gebärfähigen Alter, die eine Schwangerschaft wünschen oder bei sich vermuten, sollten diese angehalten werden, wegen eines Absetzens der Behandlung ihren Arzt aufzusuchen.

Stillzeit

Es gibt nur unzureichende Daten, um die Sicherheit von Zolpidem während der Stillzeit zu bewerten. Zolpidem geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Es sollte deshalb nicht von stillenden Müttern angewendet werden, da die Wirkungen auf den Säugling nicht untersucht wurden.

Fertilität

Die beobachteten Effekte waren auf unregelmäßige Östrus-Zyklen und verlängerte präkoitale Intervalle bei hohen Dosierungen begrenzt.

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

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

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen scheinen mit der individuellen Empfindlichkeit in Zusammenhang zu stehen und häufiger innerhalb der ersten Stunden nach Einnahme des Arzneimittels aufzutreten, wenn der Patient nicht zu Bett geht oder nicht sofort einschläft (siehe Abschnitt 4.2).

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: 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 Hinweise für einen Dosis-Zusammenhang für Reaktionen in Verbindung mit der Einnahme von Zolpidem, vor allem bestimmte ZNS-Reaktionen und gastrointestinale Ereignisse. Diese sollten geringer ausfallen, wenn Zolpidem direkt vor dem Schlafengehen eingenommen wird. Sie sind häufiger bei älteren Patienten.

MedDRA Systemorgan-klasse (SOC)	Häufigkeit				
	Häufig	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**	**Nicht bekannt**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion des oberen Respirationstraktes, Infektion des unteren Respirationstraktes				
Erkrankungen des Immunsystems					angioneurotische Störungen
Psychiatrische Erkrankungen *	Halluzination, Agitiertheit, Albträume, Depression (siehe Abschnitt 4.4)	Verwirrtheit, Reizbarkeit, Ruhelosigkeit, Aggression, komplexe Schlafverhalten (siehe Abschnitt 4.4)	Libidostörung	Wahn, Abhängigkeit (Absetzsymptome oder Rebound-Effekte können nach Abbrechen der Behandlung auftreten)	Wut, Psychosen, abnormales Verhalten, Delirium (siehe Abschnitt 4.4), euphorische Stimmung
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, verstärkte Schlaflosigkeit, kognitive Störungen wie anterograde Amnesie (Amnesien können mit unangemessenem Verhalten assoziiert sein), Verschlafenheit am folgenden Tag, verminderte Wachsamkeit		getrübter Bewusstseinszustand		Ataxie, Parästhesie, Tremor, Sprechstörung
Augenkrankheiten	Doppeltsehen	Verschwommenes Sehen			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Atemdepression (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz				

MedDRA Systemorgan-klasse (SOC)	Häufigkeit				
	Häufig	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**	**Nicht bekannt**
Leber- und Gallenerkrankungen		erhöhte Leber-enzymwerte	hepatozelluläre, cholestatische oder gemischte Leberschädigung		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Pruritus, Hyperhidrosis	Urtikaria		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	Muskelschwäche, Arthralgie, Myalgie, Muskelspasmen, Nackenschmerzen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung		Gangstörungen, Sturz (insbesondere bei älteren Patienten oder wenn Zolpidem nicht nach Vorschrift eingenommen wurde) (siehe Abschnitt 4.4)		Toleranzentwicklung

***** Die meisten dieser psychiatrischen Störungen gehören zu den „paradoxen“ Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die folgenden Phänomene treten vornehmlich zu Beginn der Therapie oder bei älteren Patienten auf und verschwinden bei wiederholter Anwendung.

Amnesie
Anterograde Amnesien können bereits bei therapeutischer Dosierung auftreten, das Risiko steigt bei höherer Dosierung. Um das Risiko für eine anterograde Amnesie zu verringern, sollte nach Einnahme ein ununterbrochener Schlaf von 8 Stunden gewährleistet sein. Amnestische Wirkungen können mit Verhaltensstörungen verbunden sein (siehe Abschnitt 4.4).

Depression
Eine bereits latent bestehende Depression kann während der Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Arzneistoffen manifest werden (siehe Abschnitt 4.4).

Psychische und „paradoxe” Reaktionen
Reaktionen wie Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit, aggressives Verhalten, Wahnvorstellungen, Wutanfälle, Albträume, verstärkte Schlaflosigkeit, Halluzinationen, Psychosen, Verhaltensstörungen und damit assoziierte Verhaltensweisen können unter der Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Arzneistoffen auftreten. Diese Reaktionen treten häufiger bei älteren Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Abhängigkeit

Die Anwendung kann (auch bei therapeutischer Dosierung) zu physischer Abhängigkeit führen: das Absetzen der Behandlung kann zu Entzugs- oder Rebounderscheinungen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Eine psychische Abhängigkeit kann auftreten. Missbrauch wurde bei Mehrfachabhängigen (Politoxikomanen) beschrieben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Nach Überdosierungen mit bis zu 400 mg Zolpidem, dem vierzigfachen der empfohlenen Dosis, erholten sich die Betroffenen vollständig.

Bei schwerer Überdosierung können Patienten Atemdepression und Koma entwickeln. Eine Überdosierung von Benzodiazepinen zusammen mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen (einschließlich Alkohol und Opioide) kann zum Tod führen.

Maßnahmen

Im Falle einer Überdosierung sollten allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Eine sofortige Magenspülung sollte, falls notwendig, durchgeführt werden. Intravenöse Infusionen sollten nach Bedarf gegeben werden. Falls eine Magenentleerung keinen Vorteil verspricht, sollte zur Resorptionsreduktion Aktivkohle gegeben werden. Eine Überwachung der Atmung und der kardiovaskulären Funktionen wird empfohlen. Sedativa sollten auch bei auftretender Erregung nicht gegeben werden.

Treten schwerwiegende Symptome auf, kann die Gabe von Flumazenil in Erwägung gezogen werden. Flumazenil hat eine Eliminations-Halbwertszeit von 40-80 Minuten. Auf Grund dieser kurzen Halbwertszeit sollten die Patienten engmaschig überwacht werden, da zusätzliche Gaben von Flumazenil notwendig werden könnten. Die Gabe von Flumazenil kann allerdings zum Auftreten von neurologischen Symptomen (Krämpfe) beitragen.

Aufgrund des hohen Verteilungsvolumens und der hohen Proteinbindung von Zolpidem sind Hämodialyse und forcierte Diurese keine wirksamen Maßnahmen.

Niedriger Blutdruck und ZNS-Depression sollten überwacht und mit geeigneten Mitteln medizinisch behandelt werden.

Bei der Behandlung einer Überdosierung sollte immer daran gedacht werden, dass möglicherweise mehrere Stoffe eingenommen wurden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa, Benzodiazepin-verwandte Substanzen.

ATC Code: N05C F02

Zolpidem, ein Imidazopyridin, ist ein Benzodiazepin-ähnliches Hypnotikum. In experimentellen Untersuchungen zeigte Zolpidem sedierende Eigenschaften bei niedrigeren Dosierungen als dies für eine antikonvulsive, muskelrelaxierende oder anxiolytische Wirkung notwendig ist. Diese Wirkungen beruhen auf einer spezifischen Aktivität an zentralen Rezeptoren, die zu dem „makromolekularen GABA-omega (BZ1 und BZ2) Rezeptorkomplex“ gehören und das Öffnen der Chloridionenkanäle modulieren. Zolpidem wirkt dabei vorwiegend auf die Omega BZ1 Rezeptor-Subtypen.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Zolpidem wird schnell resorbiert und die hypnotische Wirkung setzt rasch ein. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Anwendung beträgt 70 %. Zolpidem 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 Einnahme erreicht.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen bei Erwachsenen beträgt 0,54 l/kg und sinkt bei älteren Patienten auf 0,34 l/kg.

Die Plasmaproteinbindung beträgt 92 %. Der hepatische First Pass-Metabolismus beträgt ca. 35 %. Eine wiederholte Anwendung wirkt sich nicht verändernd auf die Proteinbindung aus. Dies weist darauf hin, dass Zolpidem und seine Metaboliten nicht miteinander um die Rezeptorbindung konkurrieren.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ist kurz und beträgt im Mittel 2,4 Stunden bei einer Wirkdauer von bis zu 6 Stunden.

Alle Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv und werden über den Urin (56 %) und den Stuhl (37 %) ausgeschieden.

Studien haben gezeigt, dass Zolpidem nicht dialysierbar ist.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, einschließlich Dialysepatienten, ist die Clearance leicht verringert. Die anderen pharmakokinetischen Parameter bleiben unbeeinflusst.

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

Bei Patienten mit Leberzirrhose wurden ein Anstieg der AUC um das Fünffache und ein Anstieg der Halbwertszeit um das Dreifache beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Fertilität

Die orale Anwendung von Zolpidem in Dosierungen von 4 mg, 20 mg und 100 mg der Base/kg oder ca. dem 5, 24 und 120-Fachen der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen auf mg/m^2 Basis führte bei Ratten, verabreicht vor und während der Paarungszeit, fortgeführt bei Weibchen bis Ende Tag 25 postpartum, zu unregelmäßigen Östrus-Zyklen und verlängerten präkoitalen Intervallen, jedoch nicht zu einer verringerten Fertilität. Es wurden keine Auswirkungen auf andere Fertilitätsparameter beobachtet. Die no-effect dose war 20 mg der Base/kg/Tag, dies entspricht etwa dem 24-Fachen der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen auf mg/m^2 Basis.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
mikrokristalline Cellulose
vorverkleisterte Maisstärke
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Hypromellose
Polysorbat 80
Macrogol 400
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen oder HDPE-Flaschen mit Polypropylen Schraubverschluss mit 10 oder 20 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

55984.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Mai 2003
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. September 2007

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig