

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bikalm
10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette Bikalm enthält 10 mg Zolpidemtartrat (entsprechend 8,03 mg Zolpidem).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Enthält Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weiß, oblonge Filmtabletten mit Bruchkerbe und der Prägung „SN 10“ auf einer Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zolpidem wird angewendet zur 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 AnwendungDosierung

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.

Bei älteren und geschwächten Patienten, die unter Umständen besonders empfindlich auf Zolpidem reagieren, wird eine Tagesdosis von ½ Filmtablette (entsprechend 5 mg Zolpidemtartrat) empfohlen. Diese Dosierung sollte nur im Ausnahmefall überschritten werden und nicht mehr als 10 mg Zolpidemtartrat (1 Filmtablette) betragen.

Auch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Dosierung wegen einer verringerten Clearance und verzögerter Metabolisierung nur 5 mg Zolpidemtartrat betragen (siehe Abschnitt 4.3). Besondere Vorsicht gilt hier bei älteren Patienten.

Art und Dauer der Anwendung

Die Filmtablette wird abends direkt vor dem Schlafengehen oder im Bett mit etwas Flüssigkeit (Wasser) eingenommen.

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht überschreiten. In bestimmten Fällen kann eine über diesen Zeitraum hinausgehende Behandlung erforderlich sein. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne eine er-

neute Beurteilung des Zustandsbildes des Patienten erfolgen, da das Risiko des Missbrauchs und der Abhängigkeit mit zunehmender Behandlungsdauer steigt (siehe Abschnitt 4.4).

Spezifische PatientengruppenKinder 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.

Ältere und geschwächte Patienten

Ältere und geschwächte Patienten sollten eine reduzierte Dosis erhalten (siehe unter „Dosierung“ zu Beginn des Abschnitts 4.2).

Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz
Für Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz wird aufgrund des Risikos einer Atemdepression eine niedrigere Dosis empfohlen.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten eine niedrigere Dosis erhalten (siehe unter „Dosierung“ zu Beginn des Abschnitts 4.2).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Warnhinweise**Atemfunktionsstörungen

Da Hypnotika zu einer Atemdepression führen können, sollte Zolpidem bei Patienten mit beeinträchtigter Lungenfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Dosierungshinweise im Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz sind die Dosierungshinweise in Abschnitt 4.2 zu beachten. Bei schwerer Leberinsuffizienz darf Bikalm aufgrund des Risikos einer Enzephalopathie nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Vorsichtsmaßnahmen

Vor Beginn einer Behandlung mit Zolpidem sollten spezifisch zu behandelnde Ursachen der Schlaflosigkeit abgeklärt und behandelt werden. Wenn nach 7–14 Tagen Behandlung mit Zolpidem keine Besserung der Schlafstörung zu verzeichnen ist, sollte der Patient (ggf. wiederholt) auf mögliche primäre psychiatrische oder physische Erkrankungen untersucht werden.

Ältere und geschwächte Patienten

Bei älteren und geschwächten Patienten sind die Dosierungshinweise in Abschnitt 4.2 zu beachten. Bei älteren Patienten ist we-

gen der Sturzgefahr, insbesondere bei nächtlichem Aufstehen, Vorsicht geboten.

Schwere Verletzungen

Bei der Anwendung von Zolpidem kann es zu Stürzen kommen, die zu schweren Verletzungen führen können.

Psychiatrische Erkrankungen

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

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung mit Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Bikalm und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gemeinsame Verordnung von Hypnotika/Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen wie Bikalm zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die keine geeigneten alternativen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Wird die Entscheidung für eine gemeinsame Verordnung von Bikalm und einem Opioid getroffen, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlungen in Abschnitt 4.2). Die Patienten sind engmaschig in Hinblick auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. In dieser Hinsicht wird dringend empfohlen, die Patienten und deren Umfeld zu informieren, auf derartige Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

Suizidgedanken/Suizidversuch/Suizid und Depression

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.

Bei gleichzeitiger Gabe von SSRI zeigten sich keine klinisch relevanten pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Interaktionen (siehe Abschnitt 4.5). Trotzdem sollte die Anwendung von Zolpidem, wie auch die Anwendung anderer Hypnotika/Sedativa, bei Patienten mit Symptomen einer Depression mit Vorsicht erfolgen. Da bei diesen Patienten eine erhöhte Suizidgefahr vorhanden sein kann, sollte ihnen die geringstmögliche Menge ausgehändigt werden, um eine eventuelle vorsätzliche Überdosierung zu verhindern.

Eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Hypnotika/Sedativa wie 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.

Wie andere sedativ/hypnotisch wirkende Stoffe sollte Zolpidem nicht ohne geeignete Behandlung von bestehenden Depressionen oder Angstzuständen, die von Depressionen begleitet sind, angewandt werden (bei diesen Patienten kann hierdurch die Suizidgefahr erhöht werden).

Psychomotorische Störungen am Tag nach der Einnahme

Wie andere Hypnotika/Sedativa hat auch Zolpidem eine zentraldämpfende Wirkung.

Am Tag nach der Einnahme ist das Risiko von psychomotorischen Störungen, einschließlich eingeschränkter Verkehrstüchtigkeit, erhöht, wenn:

- Zolpidem weniger als 8 Stunden vor Aktivitäten eingenommen wird, die erhöhte Aufmerksamkeit erfordern (siehe Abschnitt 4.7);
- eine höhere als die empfohlene Dosis eingenommen wird;
- Zolpidem zusammen mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln oder mit anderen Arzneimitteln, die die Blutspiegel von Zolpidem erhöhen, verabreicht wird, oder bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol oder Drogen (siehe Abschnitt 4.5).

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

Amnesie

Hypnotika/Sedativa wie Zolpidem können anterograde Amnesien (Gedächtnislücken über einen bestimmten Zeitraum) verursachen, insbesondere während der ersten Stunden nach der Einnahme. Um das Risiko zu verringern, sollten Patienten sicherstellen, dass sie 8 Stunden ununterbrochen schlafen können (siehe Abschnitt 4.8).

Schlafwandeln und damit assoziierte Verhaltensweisen

Ungewöhnliches Schlafverhalten, einschließlich Schlafwandeln und anderer damit assoziierter Verhaltensweisen, wie schlafwandelndes oder übermüdetes Führen eines Fahrzeugs („Schlafahren“), Zubereiten und Verzehren von Mahlzeiten, Telefonieren, Geschlechtsverkehr, ohne dass sich die Betroffenen später daran erinnern konnten (Amnesie), wurden von Patienten berichtet, die Zolpidem eingenommen hatten und nicht vollständig wach waren. Diese Ereignisse können nach der ersten oder jeder nachfolgenden Anwendung von Zolpidem auftreten. Brechen Sie die Behandlung sofort ab, wenn der Patient ein ungewöhnliches Schlafverhalten entwickelt, aufgrund des Risikos für den Patienten selbst und für andere Personen (siehe Abschnitt 4.3). Alkohol und andere zentraldämpfende Arzneimittel scheinen das Risiko für solches Verhalten im Zusammenwirken mit Zolpidem zu erhöhen. Gleiches gilt für die Anwendung von Zolpidem in Dosierungen, die über der empfohlenen Maximaldosis liegen.

Weitere psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Bei der Anwendung von Hypnotika/Sedativa wie Zolpidem kann es, insbesondere bei älteren Patienten, zu psychiatrischen sowie sogenannten „paradoxen“ Reaktionen, wie innerer Unruhe, verstärkter Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggression, Wahnvorstellungen, Wutanfällen, Albträumen, Halluzinationen, anormalem Verhalten, Delirium und anderen Verhaltensstörungen, kommen (siehe auch unter Abschnitt 4.8, „Psychiatrische Erkrankungen“). In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden.

Toleranzentwicklung

Nach wiederholter Einnahme von Hypnotika/Sedativa über wenige Wochen kann es zu einem Verlust an Wirksamkeit (Toleranz) kommen. Während einer Behandlung mit Zolpidem von bis zu 4 Wochen ist jedoch bisher keine ausgeprägte Toleranz aufgetreten.

Abhängigkeit

Die Anwendung von Zolpidem kann zur Entwicklung von Missbrauch und/oder physischer und psychischer Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung. Das Risiko von Missbrauch und Abhängigkeit ist zudem größer bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung und/oder Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch in der Anamnese. Zolpidem sollte bei Patienten, die missbräuchlich Alkohol, Drogen oder Medikamente anwenden bzw. angewendet haben oder davon abhängig sind oder waren, nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung von Entzugssymptomen begleitet. Diese können sich in Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, außergewöhnlicher Angst, Anspannung, Unruhe, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern.

In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Realitätsverlust, Persönlichkeitsstörungen, Hyperakusis, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Halluzinationen, Delirium oder epileptische Anfälle.

Bei kurzwirksamen Hypnotika/Sedativa wie Zolpidem kann es auch innerhalb des Dosierungsintervalls zu Entzugerscheinungen kommen.

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

Zolpidem sollte bei Patienten mit Alkohol-, Drogen- und/oder Medikamentenmissbrauch in der Anamnese nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Rebound-Schlaflosigkeit

Beim Beenden einer Behandlung kann es vorübergehend zu Absetzerscheinungen (Rebound-Phänomenen) kommen, wobei die Symptome, die zu einer Behandlung mit Bikalm führten, in verstärkter Form wieder auftreten können. Als Begleitreaktionen sind Stimmungswechsel, Angstzustände und Unruhe möglich.

Da das Risiko von Entzugs- bzw. Absetzphänomenen nach plötzlichem Beenden der Therapie höher ist, wird empfohlen, die Behandlung durch schrittweise Reduktion der Dosis zu beenden.

Darüber hinaus ist es wichtig, dass dem Patienten die Möglichkeit von Rebound-Phänomenen bewusst ist, wodurch die Angst vor solchen Symptomen – falls sie nach Absetzen des Medikaments auftreten sollten – verringert werden kann.

Patienten mit Long-QT-Syndrom

Eine kardiale elektrophysiologische *In-vitro*-Studie zeigte, dass Zolpidem bei Verwendung einer sehr hohen Konzentration und

pluripotenter Stammzellen die Kaliumströme über hERG-Kanäle reduzieren kann. Die mögliche Konsequenz für Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom ist nicht bekannt. Aus Vorsichtsgründen sollte bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung der Behandlung mit Zolpidem erfolgen.

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 (siehe Abschnitt 4.2). Es wird empfohlen, den Patienten zu Beginn der Therapie über die begrenzte Dauer der Behandlung zu informieren und ihm ausführlich die allmähliche Verringerung der Dosis zu erklären.

Die Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Bikalm nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige WechselwirkungenAlkohol

Während der Behandlung mit Zolpidem sollte kein Alkohol getrunken werden, da hierdurch die Wirkung von Zolpidem in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt wird. Auch die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, werden durch diese Kombination zusätzlich beeinträchtigt.

Anwendung zusammen mit zentraldämpfenden 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 einnehmen, 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 anzuwenden.

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

Opiode

Bei Anwendung von Hypnotika/Sedativa wie Benzodiazepinen und verwandten Substanzen wie Bikalm zusammen mit Opioiden ist das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund der gegenseitigen Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung erhöht. Sowohl die Dosen als auch die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sind zu beschränken (siehe Abschnitt 4.4).

Inhibitoren und Induktoren von CYP450

Zolpidem wird über mehrere hepatische Cytochrom-P450-Enzyme, hauptsächlich über das Enzym CYP3A4 unter Mitwirkung von CYP1A2, verstoffwechselt. Substanzen, die das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP3A4 induzieren, können den hypnotischen Effekt von Zolpidem reduzieren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut). Die gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut kann den Blutspiegel von Zolpidem erniedrigen; es wird empfohlen, diese nicht zusammen anzuwenden.

CYP3A4-Hemmer (Azol-Antimykotika, Makrolid-Antibiotika, Grapefruitsaft) können die Zolpidem-Wirkung verstärken. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Zolpidem wurden jedoch bei gleichzeitiger Gabe von Itraconazol nicht signifikant verändert. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unbekannt.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

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.

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge), die aus Kohortenstudien stammen, haben keinen Beleg für das Auftreten von Fehlbildungen bei Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen während des ersten Trimesters der Schwangerschaft erbracht. Allerdings wurde in bestimmten Fall-Kontroll-Studien über eine erhöhte Inzidenz von Lippen- und Gaumenspalten berichtet, die mit der Anwendung von Benzodiazepinen während der Schwangerschaft in Zusammenhang standen.

Fälle von verminderter fetaler Bewegung und fetaler Herzfrequenzvariabilität wurden bei Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen während des 2. und/oder 3. Trimesters der Schwangerschaft beschrieben. Eine Anwendung von Zolpidem in der Spätphase der Schwangerschaft oder während der Geburt wird aufgrund seiner pharmakologischen Wirkung beim Neugeborenen mit Effekten wie Hypothermie, erniedrigtem Muskeltonus, Ernährungsschwierigkeiten („Floppy-Infant-Syndrom“) und Atemdepression in Verbindung gebracht. Es wurde über Fälle von schwerwiegender Atemdepression beim Neugeborenen berichtet.

Zudem können Kinder, deren Mütter während späterer Schwangerschaftsstadien längerfristig Hypnotika/Sedativa anwenden, eine physische Abhängigkeit entwickeln und somit nach der Geburt ein gewisses Risiko für das Auftreten von Entzugssymptomen haben. Nach der Geburt wird eine geeignete Überwachung des Neugeborenen empfohlen.

Wenn Bikalm einer Frau im gebärfähigen Alter verschrieben wird, sollte sie aufgefordert werden, ihren Arzt hinsichtlich einer Beendigung der Behandlung mit Zolpidem zu kontaktieren, wenn sie schwanger werden möchte oder eine Schwangerschaft vermutet.

Stillzeit

Obwohl Zolpidem nur in geringen Mengen in die Muttermilch übergeht, sollten stillende Mütter Bikalm nicht einnehmen, da mögliche Auswirkungen auf den gestillten Säugling bislang nicht untersucht wurden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung auf die Fertilität vor.

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

Bikalm 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 Fahrzeugs („Schlaffahren“) auf.

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Es gibt Hinweise für eine Dosisabhängigkeit der auftretenden Nebenwirkungen, insbesondere für solche, die das zentrale Nervensystem betreffen. Zur Verringerung dieser Nebenwirkungen sollte Zolpidem, wie empfohlen, direkt vor dem Schlafengehen oder im Bett eingenommen werden. Nebenwirkungen treten häufiger bei älteren Patienten auf.

Siehe Tabelle.

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig:	Infektion des oberen Respirationstrakts, Infektion des unteren Respirationstrakts.
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt:	angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem).
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich:	Appetitstörung.

Fortsetzung Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Halluzinationen, Agitiertheit, Alpträume, Depression (siehe unter Abschnitt 4.4 „Depressionen“).
Gelegentlich:	Verwirrheitszustand, Reizbarkeit, innere Unruhe, Aggression, Schlafwandeln, ungewöhnliches Schlafverhalten (siehe unter Abschnitt 4.4 „Schlafwandeln und damit assoziierte Verhaltensweisen“), euphorische Stimmung.
Selten:	Störungen der Libido.
Sehr selten:	Wahnvorstellungen, Abhängigkeit (Entzugerscheinungen oder Rebound-Effekte können nach Absetzen der Behandlung auftreten).
Nicht bekannt:	Wutanfälle, anormales Verhalten, Delirium (siehe Abschnitt 4.4). Die meisten der psychiatrischen Störungen gehören zu den „paradoxen“ Reaktionen.
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, verstärkte Schlaflosigkeit, kognitive Störungen wie anterograde Amnesie (Amnesien können mit unangemessenem Verhalten assoziiert sein).
Gelegentlich:	Parästhesie, Tremor, Aufmerksamkeitsstörung, Sprechstörung.
Selten:	Bewusstseinseintrübung.
Augenerkrankungen	
Gelegentlich:	Doppeltsehen, verschwommenes Sehen.
Selten:	Sehverschlechterung.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr selten:	Atemdepression (siehe unter Abschnitt 4.4 „Atemfunktionsstörungen“).
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen.
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	erhöhte Leberenzymwerte.
Selten:	hepatozelluläre, cholestatische oder gemischte Leberschädigung (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich:	Hautausschlag, Pruritus, Hyperhidrosis.
Selten:	Urtikaria (Nesselsucht).
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig:	Rückenschmerzen.
Gelegentlich:	Arthralgie, Myalgie, Muskelspasmen, Nackenschmerzen, Muskelschwäche.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Erschöpfung.
Selten:	Gangunsicherheit, Sturzgefahr (insbesondere bei älteren Patienten oder wenn Zolpidem nicht nach Vorschrift eingenommen wurde) (siehe Abschnitt 4.4).
Nicht bekannt:	Toleranzentwicklung.

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 ÜberdosierungAnzeichen und Symptome

Intoxikationen mit Hypnotika/Sedativa sind gewöhnlich – in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis – durch verschiedene Stadien der zentralen Dämpfung gekennzeichnet, die von Somnolenz, Lethargie und geistiger Verwirrung bis hin zu Bewusstlosigkeit, zentraler Atem- und Kreislaufdepression und Koma reichen können. Außerdem kann es zu Sehstörungen, undeutlichem Sprechen, Dystonie, Ataxie und Muskelschwäche sowie auch zu „paradoxen“ Reaktionen (Unruhezustände, Halluzinationen) kommen.

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

Maßnahmen bei Überdosierung mit Zolpidem

Zolpidem ist nicht dialysierbar.

Bei der Therapie stehen symptomatische und unterstützende Maßnahmen im Vordergrund. Patienten mit leichteren Vergiftungserscheinungen sollten unter Atem- und Kreislaufkontrolle ausschlafen.

In schwereren Fällen können weitere Maßnahmen (Magenspülung, Gabe von Aktivkohle, Kreislaufstabilisierung, Intensivüberwachung) erforderlich werden. Die Gabe von sedativ wirksamen Arzneimitteln sollte unterbleiben, selbst beim Auftreten von Erregungszuständen. Erforderlichenfalls kann als Antidot der spezifische Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil verwendet werden. Allerdings kann die Gabe von Flumazenil zum Auftreten neurologischer Symptome (Krämpfe) beitragen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Zolpidem ist ein kurzwirksames Hypnotikum aus der Gruppe der Imidazopyridine mit sedierenden und hypnotischen Eigen-

schaften. Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass die sedative Wirkung von Zolpidem bereits bei einer niedrigeren Dosierung eintritt als antikonvulsive, muskelrelaxierende oder anxiolytische Wirkungen. Als spezifischer GABA-Agonist entfaltet es seine Wirkung vor allem über den GABA_A- α_1 -(BZ₁-)Rezeptor-Komplex und Modulation des Chloridionen-Kanals.

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 placebo-kontrollierten 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

Nach oraler Gabe wird Zolpidem schnell und nahezu vollständig resorbiert, maximale Plasmaspiegel werden zwischen 0,5 und 3 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt aufgrund eines First-Pass-Effektes ca. 70 %.

Verteilung

Aus dem zentralen Kompartiment wird Zolpidem rasch im Organismus verteilt. Bei therapeutischer Dosierung verläuft die Pharmakokinetik linear. Zolpidem wird stark an Plasmaproteine gebunden (92 %); das Verteilungsvolumen beträgt 0,54 l/kg. Therapeutische Plasmaspiegel liegen zwischen 80 und 200 ng/ml.

Biotransformation

Zolpidem wird in der Leber nahezu vollständig oxidativ metabolisiert (CYP3A4). Die Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ist relativ kurz und beträgt ca. 2,4 (2–4) Stunden. Zolpidem wird in Form seiner Metaboliten sowohl renal (ca. 56 %) als auch mit den Faeces (ca. 37 %) ausgeschieden. Lediglich ca. 1 % wird unverändert eliminiert.

Pathophysiologische Variationen

Bei älteren Patienten sind Clearance und Verteilungsvolumen (0,34 l/kg) reduziert, die Dosierung sollte entsprechend angepasst werden.

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist die Zolpidem-Plasmakonzentration erhöht, die Eliminationshalbwertszeit verlängert und die Plasmaclearance deutlich verringert. Deshalb sollte auch bei diesen Patienten die Dosierung reduziert werden.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (einschließlich dialysepflichtiger Patienten) ist die Clearance nur geringfügig verringert und eine Dosisanpassung in der Regel 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.

In Dosierungen, die weit über dem Maximum der humantherapeutischen Dosierung lagen, zeigten sich bei Ratten und Kaninchen fetale Entwicklungsverzögerungen und fetotoxische Wirkungen. Es ergaben sich keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial des Arzneimittels.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Titandioxid (E 171), Macrogol 400.

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister aus weißem, undurchsichtigem PVC-Film und bedrucktem Aluminium/Papier-Komplex.

Packungen mit 10, 14 und 20 Filmtabletten. Klinikpackung mit 100 (5 × 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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 52 52 010
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

25938.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. November 1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Januar 2002

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2021_2

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt