

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses  
über die Einleitung eines  
Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der  
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung  
Benzodiazepin-verwandte Mittel, Gruppe 1, in  
Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V**

Vom 7. Mai 2013

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Verfahrensablauf.....	3
4. Anlage.....	6

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

- (1) denselben Wirkstoffen,
- (2) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
- (3) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Mai 2013 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Benzodiazepin-verwandte Mittel, Gruppe 1“ in Stufe 2 einzuleiten.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Benzodiazepin-verwandte Mittel, Gruppe 1“ in Stufe 2 wie folgt gefasst:

„Stufe:	2
Wirkstoff:	Benzodiazepin-verwandte Mittel
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	abgeteilte orale Darreichungsformen
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Sublingualtabletten, Hartkapseln, Kapseln“

Mit vorliegender aktualisierter Fassung der Festbetragsgruppe wird daher die Darreichungsform „Sublingualtabletten“ eingruppiert.

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Danach erweisen sich die in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon nach wie vor als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Alle einbezogenen Wirkstoffe gehören zur Substanzklasse der Benzodiazepin-verwandten Mittel (ATC-Code N05CF).

Sie binden an die Benzodiazepin-Bindungsstellen des GABA<sub>A</sub> – Rezeptors und zeigen das gleiche Wirkprofil wie die Benzodiazepine (sedativ-hypnotisch, anxiolytisch,

muskelrelaxierend. antikonvulsiv). Den Wirkstoffen ist damit ein die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmender gleicher Wirkmechanismus gemein.

Darüber hinaus haben alle von der Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoffe aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in dem Anwendungsgebiet „Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Nach 4. Kapitel § 29 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V die ordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 1 Anlage I zum 4. Kapitel VerfO des G-BA beschriebenen Methodik bestimmt.

### 3. Verfahrensablauf

In seiner Sitzung am 7. Mai 2013 hat der Unterausschuss Arzneimittel über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Der Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde zugestimmt und der Beschlussentwurf zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens konsentiert. Der Unterausschuss hat nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2013	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

### **Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Abs. 2 SGB V**

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

<b>Stellungnahmeberechtigte Organisation</b>	<b>Adresse</b>
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1 10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH)	Udierstraße 73 53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI)	EurimPark 8 83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstraße 148 10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34 10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin
Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a CH – 8091 Zürich
Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c 69502 Hemsbach

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 7. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

#### **4. Anlage**

**Arzneimittel-Festbeträge**

**Eingruppierung einer neuen Darreichungsform**

**Stufe: 2**

<b>Festbetragsgruppe</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Wirkstärke</b>	<b>Packungsgröße</b>	<b>Präparatename</b>	<b>Hersteller</b>
Benzodiazepin-verwandte Mittel Gruppe: 1 <u><b>Wirkstoff</b></u> Zolpidem	<b>Sublingualtabletten</b>	4,02 mg = 0,5 wvg 8,04 mg = 1,0 wvg (wvg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	20 20	Edluar	MEDA Pharma

Anlage

**Festbetragsgruppe:**

**Benzodiazepin-verwandte Mittel**

**Gruppe 1**

**Gruppenbeschreibung:**

abgeteilte orale Darreichungsformen  
verschreibungspflichtig  
Filmtabletten, **Sublingualtabletten**, Hartkapseln, Kapseln \*

<u>Wirkstoff</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Zaleplon	8,6
Zolpidem Zolpidem tartrat	7,9
Zopiclon	7,2

Wirkstoff	Zolpidem
Präparat	Edluar
Hersteller	MEDA Pharma
<b>Darreichungsform</b>	<b>Sublingualtabletten</b>
Einzelwirkstärke	4,02 mg = 0,5 wvg 8,04 mg = 1,0 wvg
Packungsgröße	20

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

**Benzodiazepin-verwandte Mittel****Gruppe: 1**

verschreibungspflichtig

abgeteilte orale Darreichungsformen

Filmtabletten, Hartkapseln, Kapseln

<u>Einzelwirkstoff</u>	<u>Kürzel</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Zaleplon	ZLPN	8,6
Zolpidem Zolpidem tartrat	ZLPD	7,9
Zopiclon	ZPCL	7,2

<b>Wirkstärken- vergleichsgröße</b>	<b>Packungs- größe</b>	<b>Festbetrag*</b>	<b>Zuzahlungs- freistellungsgrenzen*</b>
0,5	10	12,35	
0,5	20	13,63	
0,6	14	13,09	
1	10	13,04	
1	20	14,91	
1,2	14	14,08	
6	6	14,46	

\*gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 01.01.2013 geltenden Fassung

PZN	Artikelname	Menge	DRF	Anbieter	NG	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
01457227	EDLUAR 5 mg Sublingualtabletten	20	SUT	Meda Pharma	N1	7,25	18,83	-,-
01457500	EDLUAR 10 mg Sublingualtabletten	20	SUT	Meda Pharma	N1	11,97	24,61	-,-

<b>EDLUAR 5 mg Sublingualtabletten</b>	20 St	MEDAP
P 01 457 227    Arzneimittel, Verschr.pflicht		im Handel

**Inhaltsstoffe:****1 Tabl. enthält:**

-  Zolpidem hemitartrat 5 mg (Wirkstoff)
-  entspricht: Zolpidem 4,02 mg
-  Mannitol (Hilfsstoff)
-  Cellulose, mikrokristallin, silifiziert (Hilfsstoff)
-  Siliciumdioxid, hochdisperses (Hilfsstoff)
-  Croscarmellose natrium (Hilfsstoff)
-  Saccharin natrium (Hilfsstoff)
-  Magnesiumdistearat (Hilfsstoff)

EDLUAR 5 mg Sublingualtabletten

20 St MEDAP

P 01 457 227 Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

**Anbieter:**

Anbiaternummer	928
Name	MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Kurzbezeichnung (LF)	MEDAP
Listen-/Etikettenbez. (LF)	Meda Pharma

Bereich	Hauptadresse
Straße	Benzstr. 1
Ort	61352 Bad Homburg
Land	Deutschland (D)
Telefon	0 61 72/ 8 88-01
Telefax	0 61 72/ 8 88-29 02
E-Mail	medinfo@medapharma.de
Internet	www.meda.se www.medapharma.de

Bereich	Kunden-Service Klinikgeschäft
Telefon	0 61 72/ 8 88-24 40/ -24 41

Bereich	Kunden-Service Marcumar-Hotline
Telefon	08 00/ 6 27 28 62

Bereich	Kunden-Service OTC (Überweisungs-/Strecken-Geschäft)
Telefon	0 61 72/ 8 88-22 22/ -22 23

Bereich	Kunden-Service Reklamationen/Sonstiges
Telefon	0 61 72/ 8 88-22 28

Bereich	Kunden-Service Retouren / Lieferfähigkeit
Telefon	0 61 72/ 8 88-22 25

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Edluar 5 mg Sublingualtabletten  
Edluar 10 mg Sublingualtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG****Edluar 5 mg Sublingualtabletten**

Jede Sublingualtablette enthält 5 mg Zolpidemtartrat.

**Edluar 10 mg Sublingualtabletten**

Jede Sublingualtablette enthält 10 mg Zolpidemtartrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Sublingualtablette.

**Edluar 5 mg Sublingualtabletten**

Weiß, runde, flache Tablette mit abgerundeten Kanten, einem Durchmesser von etwa 7,5 mm und der Prägung „V“ auf einer Seite.

**Edluar 10 mg Sublingualtabletten**

Weiß, runde, flache Tablette mit abgerundeten Kanten, einem Durchmesser von etwa 7,5 mm und der Prägung „X“ auf einer Seite.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.

Hypnotika/Sedativa sind nur angezeigt, wenn die Schlafstörung schwer ist oder für den Patienten ein übermäßiges Leiden bedingt.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung****Dauer der Anwendung**

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Im Allgemeinen sollte sie wenige Tage bis zu zwei Wochen betragen und, einschließlich der Absetzphase, vier Wochen nicht übersteigen. Die Absetzphase sollte auf den einzelnen Patienten abgestimmt sein.

Wie bei allen Hypnotika wird eine Langzeitbehandlung nicht empfohlen, und ein Behandlungszyklus sollte nicht länger als vier Wochen dauern. In bestimmten Fällen kann eine über diese maximale Behandlungsdauer hinausgehende Behandlung erforderlich sein. Sie sollte jedoch nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandes des Patienten erfolgen.

**Dosierung****Erwachsene**

Für Erwachsene beträgt die empfohlene Tagesdosis 10 mg. Eine tägliche Gesamtdosis von 10 mg Zolpidem sollte bei keinem Patienten überschritten werden.

**Ältere Patienten (über 65 Jahre alt) oder geschwächte Patienten**

Ältere oder geschwächte Patienten können besonders empfindlich auf die Wirkungen von Zolpidem reagieren. Deshalb wird eine Tagesdosis von 5 mg empfohlen. Die empfohlenen Dosierungen sollten nicht überschritten werden.

**Eingeschränkte Leberfunktion**

Im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion ist die Clearance des Wirkstoffs bei Patienten mit Leberinsuffizienz verlangsamt. Aus diesem Grunde sollte die Behandlung bei diesen Patienten mit einer Dosis von 5 mg begonnen werden, wobei besondere Vorsicht bei älteren Patienten geboten ist. Bei Erwachsenen (unter 65 Jahre) sollte die Dosis nur bei klinisch unzureichender Wirkung und guter Verträglichkeit des Arzneimittels auf 10 mg erhöht werden. Schwere Leberinsuffizienz stellt eine Kontraindikation dar.

Siehe Abschnitt 5.2.

**Kinder und Jugendliche**

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren dürfen nicht mit Zolpidem behandelt werden.

**Art der Anwendung**

Zur sublingualen Anwendung.

Zolpidem wirkt sehr schnell und sollte deshalb unmittelbar vor dem Schlafengehen bzw. im Bett genommen werden. Die Tablette sollte unter die Zunge gelegt werden und dort verbleiben, bis sie sich aufgelöst hat. Edluar sollte nicht zusammen mit einer Mahlzeit oder kurz danach eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Zolpidemtartrat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Leberinsuffizienz
- Schlafapnoe-Syndrom
- Myasthenia gravis
- Akute und/oder schwere Ateminsuffizienz
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

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

Nach Möglichkeit sollten die Ursache der Schlafstörungen abgeklärt und die zugrunde liegenden Faktoren vor der Verschreibung eines Schlafmittels behandelt werden. Falls die Schlafstörungen nach einer Behandlungsdauer von 7 bis 14 Tagen noch andauern, könnte eine primäre psychiatrische oder physische Erkrankung vorliegen, die untersucht werden sollte.

Nachstehend sind allgemeine Informationen zu den möglichen Folgen einer Gabe von Benzodiazepinen oder anderen Hypnotika aufgeführt, die vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden sollten.

**Toleranzentwicklung**

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

**Abhängigkeit**

Die Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen kann zur Entwicklung einer physischen und psychischen Abhängigkeit von diesen Produkten führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt in aller Regel mit der Dosis und der Dauer der Behandlung und ist zudem bei Patienten mit Drogenabhängigkeit oder Al-

kohol-, Substanz- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese erhöht.

Diese Patienten sollten bei einer Behandlung mit Hypnotika sorgfältig überwacht werden. Allerdings kann auch bei der Anwendung therapeutischer Dosen und/oder bei Patienten, die keinen persönlichen Risikofaktor aufweisen, eine Abhängigkeit auftreten. Hat sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt, verursacht ein plötzlicher Abbruch der Behandlung Entzugserscheinungen. Diese können sich als Kopf- oder Muskelschmerzen, extreme Angst- und Spannungszustände, Ruhelosigkeit, Verwirrtheit, Reizbarkeit und Schlaflosigkeit äußern. In schweren Fällen können folgende Symptome auftreten: Realitätsverlust, Persönlichkeitsstörungen, Hyperakusis, Taubheitsgefühl und Kribbeln in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und Berührung, Halluzinationen oder epileptische Anfälle.

**Rebound-Schlaflosigkeit**

Beim Absetzen eines Hypnotikums kann es vorübergehend zu einem Syndrom kommen, bei dem eben die Symptome, die zur Behandlung mit den Benzodiazepinen oder der Benzodiazepin-ähnlichen Substanz führten, in verstärkter Form wieder auftreten können. Als Begleitreaktionen sind Stimmungswechsel, Angstzustände und Ruhelosigkeit möglich.

Es ist wichtig, den Patienten über die Möglichkeit von Rebound-Phänomenen zu informieren, um so Ängste im Falle des Auftretens solcher Symptome beim Absetzen des Arzneimittels zu minimieren. Es gibt Hinweise darauf, dass es bei kurz wirksamen Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen auch innerhalb des Dosierungsintervalls zu Entzugserscheinungen kommen kann, insbesondere bei hoher Dosierung.

Da das Risiko von Entzugserscheinungen/Rebound-Phänomenen nach einem plötzlichen Absetzen der Therapie wahrscheinlich höher ist, wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu reduzieren.

**Dauer der Behandlung**

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

Es wird empfohlen, den Patienten bereits zu Beginn der Behandlung über die begrenzte Anwendungsdauer zu informieren.

**Amnesie**

Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Substanzen können anterograde Amnesien verursachen, die zumeist einige Stunden nach Einnahme des Produkts auftreten. Um dieses Risiko zu vermindern, sollten die Patienten sicherstellen, dass ihnen eine ununterbrochene Schlafdauer von 7 bis 8 Stunden möglich sein wird (siehe Abschnitt 4.8).

**Psychische und „paradoxe“ Reaktionen**

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen kann es zu Reaktionen wie Ruhelosigkeit,

Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wutanfällen, Albträumen, Halluzinationen, Psychosen, Zunahme der Schlafstörungen und anderen unerwünschten Verhaltensreaktionen kommen. In solchen Fällen sollte das Produkt abgesetzt werden. Diese Reaktionen sind eher bei älteren Patienten zu erwarten.

#### **Sommnambulismus und andere damit im Zusammenhang stehende Verhaltensweisen**

Bei Patienten, die Zolpidem eingenommen hatten und nicht völlig wach waren, wurde über Schlafwandeln und andere damit im Zusammenhang stehende Verhaltensweisen wie Auto fahren im Schlaf, die Zubereitung und das Verspeisen von Nahrung, Telefonieren oder Geschlechtsverkehr, an die sie keine Erinnerung hatten, berichtet. Die Anwendung von Alkohol und anderen ZNS-Depressiva in Kombination mit Zolpidem sowie die Einnahme von Zolpidem in einer Dosis, die die empfohlene Maximaldosis übersteigt, scheint das Risiko für solche Verhaltensweisen zu erhöhen. Bei Patienten, die über solche Verhaltensweisen berichten, sollte ein Absetzen der Behandlung mit Zolpidem unbedingt in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.8).

#### **Spezifische Patientengruppen**

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

Aufgrund der muskelrelaxierenden und sedativen Wirkung besteht besonders für ältere Patienten bei nächtlichem Aufstehen ein Risiko für Stürze und damit verbundene Verletzungen.

Obwohl eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist, sollte die Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

Die Anwendung von Zolpidem bei Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz sollte unter besonderer Vorsicht erfolgen, da sich gezeigt hat, dass Benzodiazepine die Atemtätigkeit beeinträchtigen. Es sollte auch in Erwägung gezogen werden, dass Angst oder Agitiertheit als Zeichen einer dekompensierten Ateminsuffizienz beschrieben wurden.

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Substanzen sind nicht zur Behandlung von Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz indiziert, da sie eine Enzephalopathie auslösen können.

Anwendung bei Patienten mit psychotischen Störungen: Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Substanzen werden zur primären Behandlung nicht empfohlen.

#### **Depressionen**

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Substanzen sollten nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen oder von mit Depressionen begleiteten Angstzuständen eingesetzt werden (bei diesen Patienten besteht Suizidgefahr). Zolpidem sollte bei Patienten, die Symptome einer Depression zeigen, mit Vorsicht angewendet werden,

da suizidale Tendenzen vorliegen können. Da bei diesen Patienten die Möglichkeit einer absichtlichen Überdosierung bestehen könnte, sollte ihnen die geringstmögliche praktikable Menge ausgehändigt werden. Eine vorbestehende Depression kann durch die Anwendung von Zolpidem demaskiert werden. Da Schlaflosigkeit als Symptom einer Depression auftreten kann, sollte der Patient bei anhaltender Schlaflosigkeit neu beurteilt werden.

Anwendung bei Patienten mit Drogen- oder Alkoholmissbrauch in der Anamnese: Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Substanzen sollten bei Patienten mit Drogen- oder Alkoholmissbrauch in der Anamnese nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden. Aufgrund des Risikos der Gewöhnung und psychischen Abhängigkeit sollte bei diesen Patienten die Behandlung mit Zolpidem unter sorgfältiger Überwachung durchgeführt werden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Bei der Anwendung zusammen mit anderen psychotrop wirksamen Arzneimitteln ist Vorsicht geboten.

Zolpidem sollte nicht in Kombination mit Alkohol eingenommen werden. Die sedierende Wirkung des Arzneimittels kann sich in Kombination mit Alkohol verstärken. Dadurch kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Antipsychotika (Neuroleptika), Hypnotika, Anxiolytika/Sedativa/Muskelrelaxantien, Antidepressiva, Narkoanalgetika, Antiepileptika, Anästhetika und sedierenden Antihistaminika kann sich die zentral dämpfende Wirkung verstärken. Deshalb ist bei der Anwendung von Zolpidem in Kombination mit anderen ZNS-dämpfenden Mitteln Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Im Falle von Narkoanalgetika kann dies zu einer Verstärkung der euphorisierenden Wirkung und somit zu einer erhöhten psychischen Abhängigkeit führen.

Es wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Fluoxetin und Sertralin) beschrieben.

Zolpidem wird durch verschiedene Enzyme des Cytochrom-P450-Systems metabolisiert. Die wichtigste Rolle spielt hier das Enzym CYP3A4, aber auch CYP1A2 ist daran beteiligt.

Rifampicin induziert den Metabolismus von Zolpidem, was zu einer Abnahme der maximalen Plasmaspiegel um etwa 60% und möglicherweise zu einer verminderten Wirksamkeit führt. Ähnliche Effekte sind auch durch andere stark wirksame Induktoren der Cytochrom-P450-Enzyme zu erwarten.

Substanzen, die hepatische Enzyme hemmen (insbesondere CYP3A4), können die Plasmakonzentrationen erhöhen und die Aktivität von Zolpidem steigern. Wenn allerdings Zolpidem mit Ketoconazol, einem po-

tenten CYP3A4-Hemmer (200 mg zweimal täglich), verabreicht wird, steigt der AUC-Wert um 83%. Eine routinemäßige Anpassung der Zolpidem-Dosis ist nicht erforderlich; allerdings sollte der Patient darauf hingewiesen werden, dass eine gleichzeitige Anwendung von Zolpidem und Ketoconazol die sedative Wirkung verstärken kann. Andere: Bei der Gabe von Zolpidemtartrat mit Haloperidol, Chlorpromazin, Itraconazol, Digoxin, Ranitidin oder Cimetidin wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft**

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Beurteilung der Sicherheit von Zolpidem während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Obwohl tierexperimentelle Studien keine teratogenen oder embryotoxischen Wirkungen gezeigt haben, erlaubt dies keine Rückschlüsse auf die Sicherheit einer Anwendung während der Schwangerschaft beim Menschen. Daher sollte Zolpidem in der Schwangerschaft – insbesondere im ersten Trimenon – nicht angewendet werden.

Wenn Zolpidem einer Frau im gebärfähigen Alter verschrieben wird, ist darauf hinzuweisen, dass sie sich mit ihrem Arzt bezüglich der Einstellung der Einnahme in Verbindung setzen sollte, falls sie beabsichtigt, schwanger zu werden, oder vermutet, schwanger zu sein.

Wenn Zolpidem aus zwingenden medizinischen Gründen in der späten Phase der Schwangerschaft oder während der Wehen angewendet wird, sind aufgrund des pharmakologischen Wirkprofils des Produkts Auswirkungen auf das Neugeborene (wie Hypothermie, Hypotonie und mäßige Atemdepression) zu erwarten.

Säuglinge, deren Mütter in späteren Stadien der Schwangerschaft Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Substanzen über einen längeren Zeitraum eingenommen haben, können postnatal als Folge der physischen Abhängigkeit Entzugssymptome entwickeln.

##### **Stillzeit**

Zolpidem tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Aus diesem Grunde sollte Zolpidem von stillenden Müttern nicht angewendet werden, da die Wirkungen auf den Säugling nicht untersucht sind.

##### **Fertilität**

Die orale Gabe einer Dosis von 4, 20 und 100 mg Zolpidem pro kg (oder etwa das 5-, 24- bzw. 120-fache der für den Menschen empfohlenen maximalen Dosis (MRHD) auf der Basis mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) an Ratten vor und während der Paarung sowie an die weiblichen Tiere bis Tag 25 postpartum führte zu einem unregelmäßigen Östruszyklus und zu verlängerten präkoitalen Intervallen, aber nicht zu einem Rückgang der Fertilität. Bei anderen Fertilitätsparametern wurden keine Effekte festgestellt. Die "No effect"-Dosis belief sich auf 20 mg/kg/Tag (etwa das 24-fache der MRHD-Dosis auf der mg/m<sup>2</sup>-Basis).

Systemorganklasse	Häufigkeit			
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Angioödem
Psychiatrische Erkrankungen	Halluzinationen, Agitiertheit, Alpträume, gedämpfte Emotionen, Verwirrtheit	Reizbarkeit	Abnahme der Libido	Ruhelosigkeit, Aggression, Wahnvorstellungen, Wutanfälle, Psychosen, anomales Verhalten, Schlafwandeln (siehe Abschnitt 4.4), Abhängigkeit (nach Beendigung der Behandlung können Entzugssymptome oder Rebound-Effekte auftreten), Depressionen
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, verstärkte Schlafstörungen, anterograde Amnesie: (amnestische Effekte können mit unangemessenem Verhalten verbunden sein), Schläfrigkeit am folgenden Tag, verminderte Aufmerksamkeit	Ataxie		Bewusstseinseintrübungen
Augenerkrankungen	Doppeltsehen			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen			
Leber- und Gallenerkrankungen				Erhöhte Leberenzyme
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautreaktionen			Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelschwäche		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Abgeschlagenheit		Paradoxe Reaktionen	Gangstörungen, Toleranzentwicklung, Stürze (vorwiegend bei älteren Patienten und wenn Zolpidem nicht vorschriftsmäßig eingenommen wurde)

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

Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen können durch Sedierung, Amnesie, verminderte Konzentrationsfähigkeit und gestörte Muskelfunktionen beeinträchtigt sein. Bei unzureichender Schlafdauer (weniger als 7 bis 8 Stunden) kann die Wahrscheinlichkeit einer verminderten Aufmerksamkeit erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).

**4.8 Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen scheinen mit der individuellen Empfindlichkeit in Zusammenhang zu stehen und treten häufiger innerhalb einer Stunde nach der Arzneimittelaufnahme auf, wenn der Patient nicht sofort zu Bett geht oder 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).

Bei bestimmten Reaktionen (insbesondere ZNS-Reaktionen) im Zusammenhang mit der Anwendung von Zolpidem gibt es Hinweise auf dosisabhängige Effekte. Diese treten am häufigsten bei älteren Patienten

auf und sollten theoretisch geringer ausfallen, wenn Zolpidem unmittelbar vor dem Schlafengehen eingenommen wird.

Siehe Tabelle

Diese Erscheinungen treten vorwiegend zu Beginn der Behandlung bzw. bei älteren Patienten auf und verschwinden normalerweise bei wiederholter Verabreichung.

**Amnesie**

Eine anterograde Amnesie kann bei therapeutischen Dosierungen auftreten. Das Risiko des Auftretens dieser Nebenwirkung steigt mit höheren Dosierungen. Um dieses Risiko zu vermindern, sollten die Patienten eine ununterbrochene Schlafdauer von 7 bis 8 Stunden sicherstellen. Amnestische Effekte können mit unangemessenem Verhalten verbunden sein (siehe Abschnitt 4.4).

**Depressionen**

Eine vorbestehende Depression kann während der Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen demaskiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

**Psychische und „paradoxe“ Reaktionen**

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen kann es zu Reaktionen wie Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wutanfällen, Alpträumen, Zunahme der Schlafstörungen, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten und zu anderen unerwünschten Verhaltensänderungen kommen. Diese Reaktionen sind

eher bei älteren Patienten zu erwarten (siehe Abschnitt 4.4).

**Abhängigkeit**

Die Anwendung (auch in therapeutischen Dosen) kann zu physischer Abhängigkeit führen. Bei Beendigung der Therapie können deshalb Entzugs- oder Rebound-Erscheinungen auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Die Entwicklung einer psychischen Abhängigkeit ist möglich. Bei Patienten mit Polytoxikomanie (Mehrfachabhängigkeit) wurde über Missbrauch berichtet.

**4.9 Überdosierung**

Bei Überdosierung mit Zolpidem allein oder mit anderen ZNS-dämpfenden Mitteln (einschließlich Alkohol) wurde über Bewusstseinsbeeinträchtigungen berichtet, die von Schläfrigkeit bis hin zu Koma und tödlichem Ausgang reichen.

Nach Überdosierungen mit bis zu 400 mg Zolpidem (dem 40-fachen der empfohlenen Dosis) haben sich die Betroffenen vollständig erholt.

Es sollten allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Wenn erforderlich, ist eine sofortige Magenspülung durchzuführen. Bei Bedarf sollten Lösungen intravenös verabreicht werden. Falls die Magenspülung keine Besserung bringt, sollte zur Resorptionsverminderung Aktivkohle gegeben werden. Eine Überwachung der Atem- und Herzkreislauf-

Julii 2012

funktionen auf der Intensivstation sollte in Erwägung gezogen werden. Sedierende Mittel sollten auch beim Auftreten von Erregungszuständen nicht verabreicht werden.

Bei schweren Symptomen kann die Anwendung von Flumazenil in Betracht gezogen werden. Die Gabe von Flumazenil kann zum Auftreten neurologischer Symptome (Krämpfe) beitragen.

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

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**  
Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa; Benzodiazepin-verwandte Mittel

ATC-Code: N05CF02

Zolpidem (ein Imidazopyridin) ist ein Benzodiazepin-artiges Hypnotikum. In experimentellen Studien zeigte es eine sedative Wirkung bei niedrigeren Dosierungen, als für antikonvulsive, muskelrelaxierende oder anxiolytische Wirkungen erforderlich war. Diese Wirkungen stehen mit einem spezifischen agonistischen Effekt an zentralen Rezeptoren in Zusammenhang, die zum "makromolekularen GABA<sub>A</sub>- $\omega$ -(BZ<sub>1</sub>- und BZ<sub>2</sub>)-Rezeptor"-Komplex gehören und das Öffnen des Chloridionenkanals modulieren. Zolpidem wirkt vorwiegend auf die  $\omega$ -(BZ<sub>1</sub>)-Rezeptor-Subtypen.

Zolpidem hat sich für die kurzzeitige Behandlung von Schlafstörungen, die durch Schwierigkeiten beim Einschlafen charakterisiert sind, als wirksam erwiesen. Im Vergleich zu Standardtabletten mit 10 mg Wirkstoff verkürzten Zolpidem Sublingualtabletten der Dosisstärke 10 mg die Zeit bis zum Einsetzen des Schlafs (*Latency to persistent sleep*) insgesamt um etwa 10 Minuten.

Zolpidem fördert auch das Durchschlafen. Bei den Wirksamkeitsparametern für das Durchschlafen (Aufwachen nach Einsetzen des Schlafs und Gesamtdauer des Schlafs) wurden keine Unterschiede zwischen Sublingualtabletten und oral verabreichten Standardtabletten festgestellt.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Zolpidem wird schnell resorbiert und die hypnotische Wirkung setzt rasch ein. Nach oraler Verabreichung beträgt die Bioverfügbarkeit 70 %. Im therapeutischen Dosisbereich ist die Pharmakokinetik linear. Der therapeutische Plasmaspiegel liegt zwischen 80 und 200 ng/ml. Maximale Plasmakonzentrationen werden mit Edluar Sublingualtabletten 0,25 bis 3,5 Stunden nach Einnahme erreicht. Der Median für die Zeit bis zum Erreichen von C<sub>max</sub> war vergleichbar zu einer konventionellen Tablettdarreichungsform. Dennoch waren die frühen

Plasmaspiegel nach 5–15 Minuten unter Edluar höher.

Bei Gabe von Edluar nach einer fettreichen Mahlzeit waren die durchschnittlichen AUC- und C<sub>max</sub>-Werte um 12 % bzw. 34 % reduziert, während sich der Medianwert für t<sub>max</sub> von 1,0 auf 1,75 Stunden verlängerte. Die Halbwertszeit blieb unverändert (siehe Abschnitt 4.2).

### Verteilung

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

Die Proteinbindung liegt bei 92 %. Der First-pass-Metabolismus in der Leber beläuft sich auf etwa 35 %. Bei wiederholter Verabreichung zeigte sich keine veränderte Proteinbindung, was auf eine fehlende Konkurrenz von Zolpidem und seinen Metaboliten um Bindungsstellen hinweist.

### Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit ist kurz. Nach der Gabe von Edluar belief sich die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit von Zolpidem auf 2,85 Stunden (5 mg) bzw. auf 2,65 Stunden (10 mg). Die Wirkdauer von Zolpidem beträgt bis zu 6 Stunden.

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

In Studien hat sich Zolpidem als nicht dialysierbar erwiesen.

### Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, einschließlich Dialyse-Patienten, wird eine moderate Reduktion der Clearance beobachtet. 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 (etwa 10 Stunden).

Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde ein Anstieg des AUC-Wertes auf das 5-fache und der Halbwertszeit auf das 3-fache festgestellt.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Untersuchungen wurden unerwünschte Wirkungen nur bei Dosierungen beobachtet, die deutlich über dem maximalen Expositionsniveau für den Menschen liegen und sind deshalb für die klinische Anwendung von geringer Relevanz.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Mannitol (Ph.Eur.)
- Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxidbeschichtet
- Hochdisperses Siliciumdioxid
- Croscarmellose-Natrium
- Saccharin-Natrium
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 und 20 Sublingualtabletten in Aluminium-Aluminium-Blisterpackungen.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDA Pharma GmbH & Co. KG  
Benzstr. 1  
61352 Bad Homburg  
Deutschland  
Tel.: +49 (0)6172-888-01  
Fax: +49 (0)6172-888-2740  
email: medinfo@medapharma.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

*Edluar 5 mg Sublingualtabletten*  
83439.00.00

*Edluar 10 mg Sublingualtabletten*  
83440.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
25. Juli 2012

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2012

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

014306-E949 – Edluar 5 mg/- 10 mg Sublingualtabletten – n