

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zolpeduar 5 mg comprimés sublinguaux
Zolpeduar 10 mg comprimés sublinguaux

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Zolpeduar 5 mg :
Chaque comprimé sublingual contient 5 mg de tartrate de zolpidem.

Zolpeduar 10 mg :
Chaque comprimé sublingual contient 10 mg de tartrate de zolpidem.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sublingual.

Zolpeduar 5 mg :
Comprimé blanc, rond, à faces planes et à bords biseautés, d'environ 7,5 mm de diamètre avec V gravé sur une face.

Zolpeduar 10 mg :
Comprimé blanc, rond, à faces planes et à bords biseautés, d'environ 7,5 mm de diamètre avec X gravé sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement à court terme de l'insomnie chez l'adulte.

Les médicaments hypnotiques/sédatifs ne sont indiqués que lorsque le trouble est sévère, invalidant ou soumet le sujet à une détresse extrême.

4.2 Posologie et mode d'administration

Durée du traitement

Le traitement doit être aussi court que possible et ne doit pas dépasser 4 semaines, phase de diminution progressive incluse.

La prolongation au-delà de la période maximale de traitement ne devrait pas avoir lieu sans une réévaluation de l'état du patient, car le risque d'abus et de dépendance augmente avec la durée du traitement (voir rubrique 4.4).

Posologie

Adultes

Le traitement doit être pris en une seule prise et ne doit pas être ré-administré durant la même nuit.

La dose journalière recommandée pour les adultes est de 10 mg. La prise doit avoir lieu immédiatement avant le coucher. Le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale de 10 mg ne doit pas être dépassée.

La dose totale de zolpidem ne doit pas dépasser 10 mg quel que soit le patient.

Patients âgés (plus de 65 ans) ou affaiblis

Chez les patients âgés ou affaiblis qui peuvent être particulièrement sensibles aux effets de zolpidem, la dose recommandée est de 5 mg. Ces doses recommandées ne doivent pas être dépassées.

Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique n'éliminent pas le médicament aussi rapidement que les sujets normaux (voir rubrique 5.2) ; chez ces patients, il convient donc de commencer le traitement par une dose de 5 mg en prêtant une attention particulière aux patients âgés. Chez l'adulte (moins de 65 ans), la posologie peut être augmentée à 10 mg uniquement si la réponse clinique n'est pas suffisante et si le médicament est bien toléré. L'insuffisance hépatique sévère est une contre-indication (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance respiratoire chronique

Il est recommandé de réduire la posologie chez les patients présentant une insuffisance respiratoire chronique (voir rubrique 4.4, paragraphe « Groupes de patients particuliers »).

Population pédiatrique

Zolpidem n'est pas recommandé pour utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, en raison d'un manque de données. Les données disponibles des essais cliniques contrôlés versus placebo sont décrites dans la rubrique 5.1.

Mode d'administration

Voie sublinguale.

Zolpidem agit rapidement et doit donc être pris par le patient juste avant de se coucher ou une fois qu'il est au lit. Le comprimé doit être mis sous la langue et y être gardé jusqu'à dissolution. Zolpeduar ne doit pas être pris pendant ou immédiatement après un repas (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au tartrate de zolpidem ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Insuffisance hépatique sévère.

Apnée du sommeil obstructive.

Myasthénie grave.

Insuffisance respiratoire aiguë et/ou sévère.

Antécédents médicaux de comportement somnambulique complexe après avoir pris du zolpidem (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde générales

Dans la mesure du possible, la cause de l'insomnie doit être identifiée. Les facteurs responsables doivent être traités avant qu'un hypnotique ne soit prescrit. La persistance d'une insomnie après 7 - 14 jours de traitement peut indiquer l'existence d'un trouble psychiatrique primaire ou physique, et le patient doit être soigneusement réévalué à intervalles réguliers.

Les informations générales mentionnées ci-dessous sur les effets observés après administration de benzodiazépines ou d'autres agents hypnotiques doivent être prises en compte par le médecin prescripteur.

Durée du traitement

La durée de traitement doit être aussi courte que possible (voir rubrique 4.2) et ne doit pas dépasser 4 semaines, phase de diminution progressive comprise. Une prolongation de ces périodes de traitement ne doit pas être prolongée sans réévaluation de l'état du patient.

Au début du traitement, il peut être utile d'informer le patient que son traitement sera de durée limitée et de lui expliquer clairement comment la posologie sera progressivement réduite lors de l'arrêt du traitement.

Mises en garde

Insuffisance respiratoire

La prudence est de mise lors de la prescription de zolpidem à des patients présentant une insuffisance respiratoire chronique puisque les benzodiazépines se sont révélées altérer la fonction respiratoire (voir rubrique 4.8).

Risque inhérent à l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de zolpidem et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. Étant donné ces risques, la prescription concomitante de zolpidem et d'opioïdes doit être réservée aux patients chez qui il n'existe pas d'autres alternatives thérapeutiques. Si on décide de prescrire zolpidem en même temps que des opioïdes, il faut utiliser la dose efficace la plus faible, et la durée du traitement doit être la plus courte possible (voir aussi les recommandations posologiques générales à la rubrique 4.2).

Les patients doivent être suivis étroitement à la recherche de signes et de symptômes de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé que les patients et leurs soignants (le cas échéant) soient informés de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Précautions

Psychose

Les hypnotiques tels que le zolpidem ne sont pas recommandés comme traitement principal des psychoses.

Amnésie

Les benzodiazépines ou les médicaments apparentés aux benzodiazépines peuvent induire une amnésie antérograde. Cette situation apparaît habituellement plusieurs heures après l'ingestion du médicament. Pour diminuer ce risque, les patients doivent s'assurer qu'ils pourront avoir une durée de sommeil ininterrompue de 8 heures (voir rubrique 4.8).

Dépression

Les benzodiazépines et les médicaments apparentés aux benzodiazépines tels que le zolpidem ne doivent pas être utilisés sans un traitement approprié de la dépression ou de l'anxiété associée à une dépression (un suicide peut être précipité chez de tels patients). Le zolpidem doit être administré avec prudence chez les patients présentant des symptômes de

dépression. Des tendances suicidaires peuvent exister. En raison de la possibilité d'un surdosage volontaire du médicament par le patient, il convient de délivrer la plus faible quantité de médicament possible à ces patients. Une dépression préexistante peut être révélée pendant l'utilisation de zolpidem. L'insomnie pouvant être un symptôme de dépression, le patient doit faire l'objet d'une réévaluation si l'insomnie persiste.

Pensées suicidaires/tentatives de suicide/suicide et dépression

Plusieurs études épidémiologiques ont révélé une incidence accrue de pensées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicides chez des patients avec ou sans dépression, traités par benzodiazépines ou autres hypnotiques, y compris le zolpidem. Aucune relation causale n'a cependant pu être démontrée.

Utilisation chez les patients présentant des antécédents d'abus de médicaments, de drogues ou d'alcool : les benzodiazépines et les médicaments apparentés aux benzodiazépines doivent être utilisés avec une extrême prudence chez les patients présentant des antécédents d'abus d'alcool, de médicaments ou de drogues. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant leur traitement par zolpidem puisqu'ils présentent un risque d'accoutumance et de dépendance.

Altération des fonctions psychomotrices le lendemain

Comme d'autres sédatifs/hypnotiques, le zolpidem a des effets déprimeurs du SNC. Le risque d'altération des fonctions psychomotrices le lendemain de la prise, dont l'aptitude à conduire, augmente dans les situations suivantes :

- prise de zolpidem moins de 8 heures avant d'exercer une activité qui requiert de la vigilance (voir rubrique 4.7) ;
- prise d'une dose supérieure à la dose recommandée ;
- co-administration du zolpidem avec d'autres déprimeurs du système nerveux central (SNC) ou d'autres médicaments qui augmentent les concentrations sanguines de zolpidem, ou avec de l'alcool ou des substances illicites (voir rubrique 4.5).

Le zolpidem doit être pris en une seule fois, immédiatement au moment du coucher, et ne doit pas être réadministré durant la même nuit.

Réactions psychiatriques et « paradoxales »

L'utilisation de benzodiazépines ou de médicaments apparentés aux benzodiazépines est connue pour faire apparaître les réactions suivantes : nervosité, agitation, irritabilité, agressivité, idées délirantes, colères, cauchemars, hallucinations, psychoses, augmentation de l'insomnie, délire et autres troubles du comportement. Dans de tels cas, l'administration du médicament doit être arrêtée. Ces réactions sont plus susceptibles d'apparaître chez les patients âgés.

Somnambulisme et comportements associés

Des comportements somnambuliques complexes, y compris des cas de somnambulisme et d'autres comportements associés tels que la « conduite en état de sommeil », la préparation d'un repas et le manger, effectuer des appels téléphoniques ou avoir des relations sexuelles, associés à une amnésie de l'événement, ont été rapportés chez des patients qui ont pris du zolpidem et qui n'étaient pas totalement réveillés. Ce comportement peut survenir après la première dose de zolpidem ou après les doses ultérieures. La consommation d'alcool et d'autres substances à effet déprimeur du SNC avec la prise de zolpidem semble augmenter le risque de tels comportements. Il en va de même en cas d'utilisation du zolpidem à des doses dépassant la dose maximale recommandée. Le traitement par zolpidem doit être arrêté immédiatement si le patient présente un comportement somnambulique complexe (voir rubrique 4.5 et rubrique 4.8), en raison des risques pour le patient et pour son entourage.

Tolérance

Les effets hypnotiques des benzodiazépines à courte durée d'action et des médicaments apparentés aux benzodiazépines peuvent diminuer progressivement en cas d'administration répétée durant quelques semaines.

Dépendance

L'utilisation de zolpidem peut entraîner des abus et/ou une dépendance physique et psychique. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement. Le risque d'abus et de dépendance est également plus important chez les patients ayant des antécédents d'affections psychiatriques et/ou d'abus d'alcool ou d'abus de drogue ou de médicament. Le zolpidem doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients qui souffrent ou ont souffert d'abus d'alcool ou d'abus de drogue ou de médicament.

Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive lorsqu'ils reçoivent des hypnotiques. La dépendance peut également apparaître à des doses thérapeutiques et/ou chez des sujets qui ne présentent pas de facteur de risque particulier.

Une fois que la dépendance physique s'est développée, l'arrêt brutal du traitement sera accompagné de symptômes de sevrage qui peuvent se manifester par des céphalées ou des douleurs musculaires, de l'anxiété et une tension extrêmes, de la nervosité, de la confusion, de l'irritabilité et des insomnies. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent apparaître : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement et fourmillements au niveau des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations, délire ou crises d'épilepsie.

Insomnie de rebond

L'arrêt du médicament hypnotique peut faire apparaître un syndrome transitoire au cours duquel les symptômes qui avaient motivé le traitement par benzodiazépines ou médicaments apparentés aux benzodiazépines récidivent sous une forme amplifiée. Il peut être accompagné d'autres réactions telles que troubles de l'humeur, anxiété et nervosité.

Il est important que le patient soit averti de la possibilité d'un phénomène de rebond pour permettre de minimiser l'anxiété face à de tels symptômes s'ils apparaissent à l'arrêt du traitement. Il y a des indications qui portent à croire que pour les benzodiazépines et les médicaments apparentés aux benzodiazépines à courte durée d'action, le phénomène de sevrage peut se manifester dans l'intervalle de temps qui sépare deux prises, surtout à doses élevées.

Les symptômes de sevrage/le phénomène de rebond étant plus susceptibles d'apparaître après un arrêt brutal du traitement, il est recommandé de diminuer progressivement la dose.

Blessures graves

En raison de ses propriétés pharmacologiques, le zolpidem peut provoquer une somnolence et une diminution du niveau de conscience, ce qui peut entraîner des chutes et, par conséquent, des blessures graves (voir rubrique 4.8).

Groupes de patients particuliers

Les patients âgés ou affaiblis doivent recevoir une plus faible dose : voir posologie recommandée (rubrique 4.2).

En raison de l'effet myorelaxant et sédatif, il existe un risque de chutes et par conséquent de blessures en particulier chez les patients âgés lorsqu'ils se lèvent la nuit.

Bien qu'un ajustement posologique ne soit pas nécessaire, la prudence est de rigueur chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Les benzodiazépines et les médicaments apparentés aux benzodiazépines ne sont pas indiqués pour le traitement des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère car ils peuvent précipiter une encéphalopathie.

Patients présentant un syndrome du QT long

Par précaution, le rapport bénéfice/risque du traitement par zolpidem doit être évalué avec soin pour les patients présentant un syndrome du QT long congénital connu. Une étude *in vitro* d'électrophysiologie cardiaque ayant démontré que le zolpidem peut provoquer un allongement de l'intervalle QT, d'éventuelles conséquences ne peuvent être exclues chez les patients souffrant du syndrome du QT long.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La prudence est de rigueur lorsque d'autres médicaments psychotropes sont utilisés.

L'administration concomitante de relaxants musculaires peut potentialiser l'effet myorelaxant et le risque de chute, en particulier chez les patients âgés et lors de prise de dose élevée (voir rubrique 4.4).

Alcool

Le zolpidem ne doit pas être pris en association avec de l'alcool. L'effet sédatif peut être majoré lorsque le médicament est utilisé en association avec de l'alcool. Cela affecte l'appétit à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Combinaison avec d'autres dépresseurs du système nerveux central

Une majoration de l'effet dépresseur central peut apparaître en cas d'utilisation concomitante avec des antipsychotiques (neuroleptiques), hypnotiques, anxiolytiques/sédatifs/relaxants musculaires, antidépresseurs, analgésiques narcotiques, antiépileptiques, anesthésiques et antihistaminiques sédatifs. Majoration de la dépression centrale en cas de prise concomitante. Augmentation possible de la somnolence et de l'altération des fonctions psychomotrices le lendemain de la prise. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines (voir rubriques 4.4 et 4.7).

Des cas isolés d'hallucination visuelle ont été rapportés chez les patients prenant du zolpidem en association avec des antidépresseurs comme le bupropion, la désipramine, la fluoxétine, la sertraline et la venlafaxine.

L'administration concomitante de la fluvoxamine peut augmenter le niveau sanguin de zolpidem, l'utilisation simultanée est déconseillée.

La prudence est donc de rigueur lorsque Zolpidem est utilisé en association avec d'autres dépresseurs du SNC (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Dans le cas des analgésiques narcotiques, une majoration de l'euphorie peut également apparaître et entraîner une augmentation de la dépendance psychique.

Opiïdes

L'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que des benzodiazépines ou des médicaments apparentés tels que zolpidem et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès, en raison d'un effet dépresseur additif sur le

SNC. La posologie et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs et inducteurs du CYP450

Le zolpidem est métabolisé par certaines enzymes de la famille du cytochrome P450. La principale enzyme est la CYP3A4, mais la CYP1A2 est également impliquée. Les substances qui inhibent le cytochrome P450 peuvent accroître la concentration plasmatique de zolpidem et majorer son effet.

La rifampicine induit le métabolisme du zolpidem, en entraînant ainsi une réduction d'environ 60 % du pic des concentrations plasmatiques et une éventuelle diminution de l'efficacité. Des effets similaires peuvent également être attendus avec d'autres puissants inducteurs des enzymes du cytochrome P450, tels que la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis ; l'utilisation concomitante est déconseillée.

Une réaction pharmacocinétique entre le millepertuis et le zolpidem a été observée. La C_{max} moyenne et l'ASC ont été réduites (de 33,7 % et 30,0 %, respectivement) pour le zolpidem quand celui-ci est administré en même temps que le millepertuis, par comparaison avec l'administration de zolpidem seul. La co-administration de millepertuis peut réduire les concentrations de zolpidem dans le sang. L'utilisation concomitante n'est pas recommandée.

Une interaction avec le jus de pamplemousse (inhibiteur des enzymes du cytochrome P450) peut se produire.

Les composés qui inhibent les enzymes hépatiques (en particulier la CYP3A4) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du zolpidem et majorer son activité. L'administration concomitante de la ciprofloxacine peut augmenter le niveau sanguin de zolpidem, l'utilisation simultanée est déconseillée.

La co-administration de zolpidem et de kétoconazole (200 mg deux fois par jour), un inhibiteur puissant du CYP3A4, a prolongé la demi-vie d'élimination du zolpidem, augmenté l'ASC totale et réduit la clairance orale apparente, par comparaison avec la co-administration de zolpidem et d'un placebo. Lors de l'administration concomitante avec du kétoconazole, l'ASC totale augmente de 83 % par rapport à l'administration de zolpidem seul.

Habituellement, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie du zolpidem mais le patient doit être informé que l'utilisation du zolpidem avec le kétoconazole peut augmenter l'effet sédatif.

Toutefois, quand le zolpidem a été administré en même temps que l'itraconazole (un inhibiteur du CYP3A4), sa pharmacocinétique et sa pharmacodynamique n'ont pas été modifiées de façon significative. On ignore la pertinence clinique de ces résultats.

Autres interactions : quand le tartrate de zolpidem était administré avec de l'halopéridol, de la chlorpromazine, de l'itraconazole, de la digoxine, ou de la ranitidine, aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été observée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de zolpidem n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets directs ou délétères sur la reproduction.

Zolpidem traverse le placenta.

Si le zolpidem a été prescrit à une femme en âge de procréer, elle doit être encouragée à contacter son médecin pour arrêter le traitement si elle envisage d'avoir un enfant ou si elle pense être enceinte.

De nombreuses données sur les femmes enceintes (plus de 1 000 grossesses), issues de cohortes d'études, n'ont montré aucun signe d'augmentation de l'incidence de malformations à la suite d'une exposition aux benzodiazépines ou aux médicaments apparentés aux benzodiazépines au cours du premier trimestre de la grossesse. Cependant, dans quelques études cas-témoin, une augmentation de l'incidence des fentes labiales et palatines a été observée avec la prise de benzodiazépines pendant la grossesse.

Des cas de diminution des mouvements fœtaux et de variabilité de la fréquence cardiaque fœtale ont été décrits après l'administration de benzodiazépines au cours du deuxième et/ou troisième trimestre de la grossesse.

L'administration de zolpidem en fin de grossesse ou pendant l'accouchement, a été associée à des effets chez le nouveau-né tels qu'une hypothermie, une hypotonie (syndrome du bébé mou), des difficultés d'alimentation et une dépression respiratoire en raison de l'action pharmacologique du médicament. Des cas de dépression respiratoire néonatale sévère ont été rapportés.

Les enfants nés de mères ayant pris de façon chronique des benzodiazépines ou des médicaments apparentés aux benzodiazépines au cours des derniers mois de grossesse, peuvent développer des symptômes de sevrage pendant la période postnatale par suite d'une dépendance physique. Une surveillance post-natale appropriée du nouveau-né est recommandée.

Allaitement

Le zolpidem passe en faibles quantités dans le lait maternel. Par conséquent, le zolpidem ne doit pas être utilisé par les mères qui allaitent.

Fertilité

Chez des rats recevant des doses orales de 4, 20 et 100 mg/kg de zolpidem ou environ 5, 24 et 120 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme (MRHD : Maximum Recommended Human Dose) sur une base en mg/m², avant et pendant l'accouplement, ainsi qu'au cours du post-partum jusqu'au jour 25 chez les femelles, des cycles oestrus irréguliers et des intervalles pré-coïtaux prolongés ont été observés, mais sans engendrer de perte de fertilité. Aucun effet sur d'autres paramètres de fertilité n'a été rapporté. La dose sans aucun effet était de 20 mg/kg/jour (environ 24 fois la MRHD sur une base en mg/m²).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Zolpeduar peut influencer de façon conséquente l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Prévenir les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, comme avec tout autre hypnotique le risque possible de somnolence, d'allongement du temps de réaction, de vertiges, de torpeur, de vision floue ou double, et d'une diminution de la vigilance ainsi qu'une altération de la conduite le matin suivant la prise du traitement (voir rubrique 4.8). Afin de minimiser ce risque, une durée de sommeil ininterrompue de 8 heures est recommandée entre la prise de zolpidem et la conduite automobile, l'utilisation de machines ou tout travail en hauteur.

L'altération de l'aptitude à conduire et des comportements tels que la conduite en état de sommeil ("sleep-driving") sont apparus sous zolpidem utilisé seul à dose thérapeutique.. De plus, ces phénomènes sont accentués par la prise concomitante d'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (voir rubrique 4.4 et 4.5). Les patients doivent être informés de ne pas prendre d'alcool ou d'autres substances psychoactives lors d'un traitement par zolpidem.

4.8 Effets indésirables

Les réactions indésirables du médicament sont présentées de façon conventionnelle dans le tableau ci-dessous :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Il a été démontré que les réactions associées à l'utilisation du zolpidem, en particulier certaines réactions au niveau de SNC, étaient dose-dépendantes. Théoriquement, elles doivent être moins importantes si le zolpidem est pris juste avant le coucher. Ces réactions apparaissent fréquemment chez les patients âgés.

Résumé des caractéristiques du produit

Classe de systèmes d'organes	Fréquence				
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures et inférieures				
Affections du système immunitaire					Œdème de Quincke
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Perte d'appétit			
Affections psychiatriques	Hallucination, agitation, cauchemars, émotions engourdies, dépression (voir rubrique 4.4)	Confusion, irritabilité, nervosité, agressivité, somnambulisme (voir rubrique 4.4 « Somnambulisme et comportements associés »), comportement somnambulique complexe (p. ex., somnambulisme (voir rubrique 4.4)), euphorie	Trouble de la libido		Idées délirantes, colère, psychose, comportement anormal, dépendance (des symptômes de sevrage ou des effets de rebond peuvent apparaître à l'arrêt du traitement), délire (voir rubrique 4.4), La majorité des effets secondaires psychiatriques sont liés aux réactions paradoxales.
Affections du système nerveux	Somnolence, céphalées, étourdissements, augmentation de l'insomnie, troubles cognitifs tels qu'amnésie antérograde (des effets amnésiques peuvent être associés à un comportement inapproprié) somnolence le lendemain, baisse de vigilance	Ataxie, paresthésie, tremblements, vigilance réduite, troubles du langage	Diminution du niveau de conscience		
Affections oculaires	Vision double	Vision trouble	Troubles de la vision		

Classe de systèmes d'organes	Fréquence				
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Dépression respiratoire (voir rubrique 4.4)	
Affections gastro-intestinales	Diarrhées, nausées, vomissement, douleur abdominale				
Affections hépatobiliaires		Élévation des enzymes hépatiques	Atteintes hépatiques cytolytiques, cholestatiques ou mixtes (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4)		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réactions cutanées	Éruption cutanée, prurit, hyperhydrose	Urticaire		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgies	Faiblesse musculaire, arthralgies, myalgie, spasmes musculaires, douleurs dans la nuque			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue		Réactions paradoxales, trouble de la marche, chutes (principalement chez les patients âgés et lorsque le zolpidem n'a pas été pris conformément aux recommandations de prescription) (voir rubrique 4.4)		Échappement thérapeutique

Amnésie

Une amnésie antérograde peut apparaître aux doses thérapeutiques, le risque augmente aux doses plus élevées. Afin de réduire ce risque, les patients doivent s'assurer qu'ils seront en mesure de dormir de façon ininterrompue pendant 8 heures. Les effets amnésiques peuvent être accompagnés d'un comportement inapproprié (voir rubrique 4.4).

Dépression

Une dépression préexistante peut devenir manifeste pendant un traitement par benzodiazépines ou médicaments apparentés aux benzodiazépines (voir rubrique 4.4).

Réactions psychiatriques et « paradoxales »

Des réactions telles que nervosité, agitation, irritabilité, agressivité, idées délirantes, colère, cauchemars, augmentation de l'insomnie, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres effets comportementaux indésirables peuvent apparaître au cours d'un traitement par benzodiazépines ou médicaments apparentés aux benzodiazépines. De telles réactions ont plus de risque d'apparaître chez les patients âgés (voir rubrique 4.4).

Dépendance

L'utilisation du médicament (même aux doses thérapeutiques) peut entraîner une dépendance physique : l'arrêt du traitement peut entraîner un phénomène de sevrage ou de rebond (voir rubrique 4.4).

Une dépendance psychique peut apparaître. Un abus a été rapporté chez les patients faisant un usage abusif de multiples médicaments.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 Bruxelles

Madou

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

Dans les cas de surdosage avec du zolpidem seul ou associé à d'autres agents dépresseurs du SNC (alcool y compris), il a été rapporté une altération de la conscience allant d'une somnolence jusqu'au coma ainsi que des issues fatales.

Dans le cas de surdosages allant jusqu'à 400 mg de zolpidem, soit 40 fois la dose recommandée, les patients ont totalement récupéré.

Traitement

Un traitement symptomatique et des mesures thérapeutiques de soutien doivent être mis en œuvre. Un lavage gastrique immédiat doit être pratiqué si nécessaire. Des solutions intraveineuses doivent être administrées en cas de besoin. S'il n'existe aucun intérêt à vider l'estomac, il convient d'administrer du charbon activé pour réduire l'absorption. Une surveillance des fonctions respiratoire et cardio-vasculaire doit être envisagée dans les unités de soins intensifs. Il convient de ne pas utiliser de médicaments sédatifs même en cas d'excitation.

L'utilisation de flumazénil peut être envisagée si des symptômes graves sont observés. L'administration de flumazénil peut favoriser l'apparition de symptômes neurologiques (convulsions). Une surveillance des fonctions respiratoire ou cardiovasculaire doit être envisagée.

Dans le traitement du surdosage de tout médicament, il faut garder à l'esprit que de multiples substances peuvent avoir été absorbées.

En raison de l'important volume de distribution et de la fixation protéique du zolpidem, une hémodialyse et une diurèse forcée ne sont pas des mesures efficaces.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hypnotiques et sédatifs, médicaments apparentés aux benzodiazépines

Code ATC : N05CF02

Le zolpidem est une imidazopyridine qui se lie de manière sélective aux récepteurs omega-1 contenant la sous-unité alpha-1 du complexe du récepteur GABA-A.

Les benzodiazépines se lient de manière non sélective aux trois récepteurs omega, mais le zolpidem se lie de façon préférentielle au récepteur omega-1. La modulation du canal anionique chlorure par l'intermédiaire de ce récepteur conduit aux effets sédatifs spécifiques du zolpidem. La liaison sélective du zolpidem aux récepteurs omega-1 pourrait expliquer l'absence virtuelle d'effets myorelaxants et anticonvulsivants chez l'animal à des doses hypnotiques de zolpidem. Cet effet survient normalement avec les benzodiazépines non sélectives pour les récepteurs omega-1. Le maintien d'un sommeil profond (stades 3 et 4 – sommeil lent profond) chez l'homme peut aussi s'expliquer par la liaison sélective du zolpidem aux récepteurs omega-1.

Des études expérimentales ont indiqué qu'il a des effets sédatifs à des doses plus faibles que les doses nécessaires pour fournir des effets anticonvulsivants, myorelaxants ou anxiolytiques. Ces effets peuvent être neutralisés par le flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines.

Il a été montré que le zolpidem est efficace dans le traitement à court terme de l'insomnie caractérisée par des difficultés d'endormissement.

Les essais randomisés ont seulement démontré l'efficacité de zolpidem à la dose de 10 mg. Dans une étude randomisée en double aveugle menée chez 462 sujets volontaires sains âgés de moins de 65 ans présentant une insomnie transitoire, zolpidem à la dose de 10 mg a diminué le temps moyen d'endormissement de 10 minutes par rapport au placebo, contre 3 minutes pour le zolpidem utilisé à la dose de 5 mg.

Dans une étude randomisée en double aveugle menée chez 114 patients non âgés présentant une insomnie chronique, zolpidem à la dose de 10 mg a diminué le temps moyen d'endormissement de 30 minutes par rapport au placebo, contre 15 minutes pour le zolpidem utilisé à la dose de 5 mg.

Chez certains patients, une dose inférieure à 5 mg peut se relever efficace.

En général, les comprimés sublinguaux de zolpidem ont montré, à la dose de 10 mg, un effet inducteur du sommeil persistant environ dix minutes plus tôt que des comprimés standard de 10 mg.

Le zolpidem favorise le maintien du sommeil. Il n'existe aucune différence au niveau des paramètres d'efficacité sur le maintien du sommeil (réveil après l'installation du sommeil et durée totale du sommeil) entre les comprimés sublinguaux et les comprimés oraux standard.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de zolpidem n'ont pas été démontrées chez les enfants de moins de 18 ans. Une étude randomisée contre placebo chez 201 enfants âgés de 6 à 17 ans avec une insomnie associée à un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) n'a pas démontré l'efficacité de zolpidem 0,25 mg/kg/jour (avec un maximum de 10mg/jour) par rapport à un placebo.

Des troubles psychiatriques et du système nerveux sont les effets secondaires les plus observés pendant le traitement avec la dose la plus habituelle de zolpidem par rapport au placebo et comprennent étourdissements (23,5% vs 1,5%), céphalées (12,5% contre 9,2%) et hallucinations (7,4% vs 0%) (voir rubriques 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption du zolpidem et l'apparition de son effet hypnotique sont rapides. La biodisponibilité est de 70 % après administration orale. Il présente une cinétique linéaire aux doses thérapeutiques. Les concentrations plasmatiques thérapeutiques sont comprises entre 80 et 200 ng/ml. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre 0,25 et 3,5 heures après l'administration d'un comprimé sublingual de Zolpeduar. Le temps médian pour atteindre C_{max} était similaire à celui d'un comprimé à formulation conventionnelle. Cependant, les concentrations plasmatiques tôt à 5-15 minutes étaient plus élevées avec Zolpeduar.

L'ASC moyenne et la C_{max} étaient diminuées respectivement de 12 % et de 34 %, alors que le T_{max} médian était allongé de 1,0 à 1,75 heure lorsque Zolpeduar était administré après un repas riche en graisses. La demi-vie est restée inchangée (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le volume de distribution chez l'adulte est de 0,54 L/kg et diminue à 0,34 L/kg chez le patient âgé. Le taux de fixation protéique est de 92 %. Le métabolisme de premier passage hépatique représente environ 35 %. Il a été montré qu'une administration répétée ne modifiait pas la fixation aux protéines, ce qui indique une absence de compétition entre le zolpidem et ses métabolites pour les sites de fixation.

Élimination

La demi-vie d'élimination est courte. La moyenne de la demi-vie d'élimination du zolpidem après administration de Zolpeduar était de 2,85 heures (5 mg) et 2,65 heures (10 mg). La durée d'action du zolpidem est de 6 heures au maximum.

Tous les métabolites sont pharmacologiquement inactifs et sont éliminés dans les urines (56 %) et les selles (37 %).

Des études ont montré que le zolpidem n'est pas dialysable.

Populations spéciales

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, y compris les patients sous dialyse, il a été observé une réduction modérée de la clairance. Les autres paramètres pharmacocinétiques sont restés inchangés.

Chez les patients âgés et ceux présentant une insuffisance hépatique, la biodisponibilité du zolpidem est augmentée. La clairance est réduite et la demi-vie d'élimination est allongée (approximativement 10 heures).

La concentration plasmatique de zolpidem étant plus élevée que la normale chez les patients âgés et les patients présentant une insuffisance hépatique, un ajustement de la dose peut être nécessaire chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Chez les patients atteints de cirrhose hépatique, l'ASC était 5 fois plus élevée et la demi-vie 3 fois plus élevée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets précliniques n'ont été observés qu'à des doses nettement supérieures aux concentrations maximales utilisées chez l'homme et ont par conséquent peu de signification sur l'utilisation clinique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E421)

Cellulose microcristalline silicifiée (mélange de cellulose microcristalline et de silice colloïdale anhydre)

Silice colloïdale anhydre

Croscarmellose sodique

Saccharine sodique

Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en aluminium/aluminium de 10, 14, 20, 28, 30, 60, 100 et 150 comprimés sublinguaux.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viatrix Healthcare
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE :

Zolpeduar 5 mg comprimés sublinguaux: BE424286

Zolpeduar 10 mg comprimés sublinguaux: BE424295

LU :

Zolpeduar 5 mg comprimés sublinguaux: 2012120233

- 0678765: 1*10 cpr ss blist
- 0678779: 1*14 cpr ss blist
- 0678782: 1*20 cpr ss blist
- 0678796: 1*28 cpr ss blist
- 0678801: 1*30 cpr ss blist
- 0678815: 1*100 cpr ss blist
- 0678829: 1*150 cpr ss blist
- 0679812: 1*60 cpr ss blist

Zolpeduar 10 mg comprimés sublinguaux: 2012120234

- 0678832: 1*10 cpr ss blist
- 0678846: 1*14 cpr ss blist
- 0678863: 1*20 cpr ss blist
- 0678877: 1*28 cpr ss blist
- 0678881: 1*30 cpr ss blist
- 0678894: 1*100 cpr ss blist
- 0678913: 1*150 cpr ss blist
- 0679826: 1*60 cpr ss blist

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 juillet 2012

Date de dernier renouvellement : 15 décembre 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

04/2023

Date d'approbation du texte : 11/2023