

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zolpitolop 10 mg comprimés pelliculés

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg de tartrate de zolpidem (2:1).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Le comprimé est blanc et ovale. Une de ses faces porte une barre de cassure ; les inscriptions « 1 » et « 0 » sont lisibles de chaque côté de la barre de cassure. L'autre face porte la mention « APO ». Le comprimé peut être divisé en deux moitiés égales.

4 DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement à court terme de l'insomnie chez les adultes dans les situations où l'insomnie est débilitante ou cause une détresse sévère chez le patient.

Les benzodiazépines et les dérivés des benzodiazépines ne sont indiqués que lorsque le trouble est sévère, invalidant ou soumet l'individu à une détresse extrême.

Cependant, tous les troubles de sommeil ne nécessitent pas un traitement hypnotique: ceux qui sont la conséquence d'une maladie physique ou mentale peuvent être soulagés par un traitement spécifique de la maladie en question.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement doit être aussi bref que possible. En général, la durée du traitement varie de quelques jours à deux semaines mais ne peut pas dépasser quatre semaines, y compris une période de réduction progressive de la dose. Le schéma de réduction progressive de la dose doit être adapté en fonction de la personne.

Dans certains cas, il peut être nécessaire de prolonger le traitement au-delà de la durée maximale ; dans un tel cas, l'état du patient doit toujours faire l'objet d'une nouvelle évaluation, car le risque d'abus et de dépendance augmente avec la durée du traitement (voir rubrique 4.4).

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 au moment du coucher. Le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale de 10 mg ne doit pas être dépassée.

Personnes âgées

Zolpidem 10 mg SPC FR

Chez les personnes âgées (moins de 65 ans) ou affaiblies susceptibles d'être particulièrement sensibles aux effets du zolpidem, une dose de 5 mg est recommandée. Cette dose ne peut être augmentée à 10 mg que si la réponse clinique est inadaptée et si le médicament est bien toléré. La dose totale de zolpidem ne doit excéder 10mg chez aucun patient.

Insuffisance hépatique

Dans la mesure où la clearance et le métabolisme du zolpidem sont diminués dans l'insuffisance hépatique, la posologie doit commencer par 5 mg chez les insuffisants hépatiques avec une attention particulière chez les personnes âgées. Cette dose ne peut être augmentée à 10 mg que si la réponse clinique est inadaptée et si le médicament est bien toléré.

La dose totale de zolpidem ne doit dépasser 10 mg chez aucun patient.

Population pédiatrique

Zolpidem 10 mg n'est pas recommandé pour une utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans en raison de données insuffisantes dans ce groupe d'âge. Les preuves disponibles issues d'essais cliniques contrôlés par placebo sont présentées à la rubrique 5.1.

Mode d'administration

Le produit doit être pris avec du liquide juste avant d'aller au lit.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la ou aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Syndrome d'apnées du sommeil.
- Myasthénie grave.
- Insuffisance respiratoire aiguë et/ou sévère. Enfants et adolescents de moins de 18 ans.
- Comportements de sommeil complexes précédemment connus après la prise de zolpidem, voir rubrique 4.4

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

Dans la mesure du possible, la cause de l'insomnie doit être identifiée. Les facteurs sous-jacents doivent être traités avant qu'un hypnotique soit prescrit. La persistance de l'insomnie après un traitement de 7 à 14 jours peut indiquer la présence d'un trouble psychiatrique ou physique primaire qui doit être évalué.

Il est demandé au médecin d'informer le patient sur les risques liés à l'utilisation d'hypnotiques et d'examiner avec lui/elle les traitements alternatifs non pharmaceutiques.

Les informations générales relatives aux effets observés à la suite de l'administration de benzodiazépines ou d'autres substances hypnotiques que le médecin prescripteur est tenu de prendre en considération sont décrites ci-après.

Tolérance

L'efficacité des effets hypnotiques des benzodiazépines et des dérivés des benzodiazépines à durée d'action courte peut diminuer à la suite d'une utilisation répétée pendant quelques semaines.

Dépendance

L'utilisation de benzodiazépines ou de dérivés des benzodiazépines peut entraîner l'apparition d'une dépendance physique et psychologique à ces substances. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement est supérieure chez les patients présentant des antécédents de troubles psychiatriques et/ou d'alcoolisme ou de toxicomanie. Ces patients doivent être surveillés attentivement lors de l'administration de benzodiazépines ou de dérivés des benzodiazépines.

Une fois que la dépendance physique est installée, une interruption brutale du traitement s'accompagnera de symptômes de sevrage. Ces symptômes peuvent consister en des maux de tête ou des douleurs musculaires, une anxiété et une tension extrêmes, de l'agitation, une confusion et de l'irritabilité. Dans les cas graves, les symptômes suivants se manifestent : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement et fourmillements dans les extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations, delirium, crises d'épilepsie.

Insomnie de rebond

Un syndrome transitoire, au cours duquel les symptômes ayant conduit au traitement au moyen d'une benzodiazépine ou d'un dérivé des benzodiazépines réapparaissent sous une forme plus marquée, peut survenir lors de la prise d'une substance de sevrage ou d'un hypnotique. Il peut s'accompagner d'autres réactions telles que des changements d'humeur, de l'anxiété et de l'agitation.

Il est important que le patient soit conscient de la possibilité des phénomènes de rebond et minimise ainsi son anxiété au sujet de ces symptômes s'ils se manifestent lors de l'interruption de la prise du médicament.

Il existe des indications que, dans le cas des benzodiazépines et des dérivés des benzodiazépines à durée d'action courte, des phénomènes de sevrage puissent se manifester dans la plage de dosage, en particulier lorsque celui-ci est élevé.

Étant donné que le risque de développer des symptômes de sevrage/phénomènes de rebond est plus élevé après l'arrêt brutal du traitement, il est recommandé de diminuer la dose progressivement.

Patients atteints du syndrome du QT long

Dans une étude électrophysiologique cardiaque *in vitro*, il a été démontré que le zolpidem, à un et lorsque des cellules souches pluripotentes sont utilisées, peut réduire les courants de potassium via hERG canaux. La conséquence possible pour les patients atteints du syndrome congénital du QT long n'est pas connue. Comme précaution, chez les patients atteints du syndrome congénital du QT long, le zolpidem ne doit être administré qu'après évaluation minutieuse des risques et des avantages.

Durée du traitement

La durée du traitement doit être aussi brève que possible (voir rubrique 4.2) et ne doit pas excéder 4 semaines, y compris la période de réduction progressive de la dose. Cette durée ne peut être dépassée sans une nouvelle évaluation de la situation.

Il peut être utile d'informer le patient dès le début du traitement que celui-ci sera de courte durée.

Altérations des fonctions psychomotrices

Comme d'autres hypnotiques / sédatifs, le zolpidem a un effet déprimeur central. Le risque d'altération des fonctions psychomotrices, dont l'aptitude à conduire, augmente dans les situations suivantes :

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

Zolpidem doit être pris en une seule prise immédiatement au moment du coucher et ne doit pas être ré-administré durant la même nuit.

Amnésie

Les benzodiazépines et les dérivés des benzodiazépines peuvent induire une amnésie antérograde. Cet état survient généralement quelques heures après l'ingestion de la substance. Afin de réduire le risque, les patients doivent s'assurer qu'ils sont en mesure de dormir sans interruption pendant 8 heures (voir rubrique 4.8).

Réactions psychiatriques et « paradoxales »

Lors de l'utilisation de benzodiazépines ou de dérivés des benzodiazépines, des réactions telles qu'agitation, agitation intérieure, irritabilité, agressivité, délire, fureur, cauchemars, hallucinations, psychoses, somnambulisme, comportement déplacé, delirium, accroissement de l'insomnie et d'autres effets

indésirables comportementaux peuvent survenir. Si cela arrive, il convient d'arrêter immédiatement la prise du médicament. Ces réactions sont plus susceptibles de se manifester chez les personnes âgées.

Population spécial

Personnes âgées et patients affaiblis

Ces personnes doivent recevoir une dose inférieure : voir posologie recommandée (rubrique 4.2).

En raison de l'effet myorelaxant, il existe un risque de chutes et par conséquent, de fractures de la hanche, en particulier chez les personnes âgées lorsqu'elles se lèvent la nuit.

Insuffisance rénale (voir rubrique 5.2)

Bien qu'un ajustement de la dose ne soit pas nécessaire, la prudence s'impose.

Patients souffrant d'insuffisance respiratoire chronique

La prudence s'impose lors de la prescription de zolpidem car les benzodiazépines se sont avérées altérer la commande respiratoire. Il convient également de tenir compte du fait que l'anxiété et l'agitation intérieure ont été décrites comme des signes d'insuffisance respiratoire décompensée.

Insuffisance hépatique

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

Patients pédiatriques

L'innocuité et l'efficacité du zolpidem n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans.

Utilisation chez des patients atteints de troubles psychotiques

Les benzodiazépines et les dérivés des benzodiazépines ne sont pas recommandés pour le traitement primaire.

Utilisation en cas de dépression

Bien que des interactions cliniques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pertinentes avec des SSRI n'aient pas été mises en évidence, le zolpidem doit être administré avec prudence chez les patients présentant des symptômes de dépression.

Il peut exister des tendances suicidaires. En raison de la possibilité de surdosage intentionnel par le patient, la quantité minimale de médicament doit être fournie à ces patients.

Les benzodiazépines et les dérivés des benzodiazépines ne doivent pas être utilisés seuls pour traiter la dépression ou l'anxiété associée à la dépression (le suicide peut être précipité chez ces patients).

Une dépression pré-existante peut être mise à jour pendant l'utilisation de zolpidem. Comme l'insomnie peut être un symptôme de dépression, une nouvelle évaluation doit être pratiquée si l'insomnie persiste.

Pensées suicidaires/tentative de suicide/suicide et dépression

Certaines études épidémiologiques suggèrent une incidence accrue des idées suicidaires, des tentatives de suicide et du suicide chez les patients avec ou sans dépression, et traités avec des benzodiazépines et d'autres hypnotiques, y compris le zolpidem. Cependant, un lien de causalité n'a pas été établi.

Utilisation chez des patients présentant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie

Les benzodiazépines et les dérivés des benzodiazépines doivent être utilisés avec une extrême prudence chez les patients présentant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive lorsqu'ils reçoivent du zolpidem étant donné le risque d'accoutumance et de dépendance psychologique.

Somnambulisme et comportements associés

Un trouble du sommeil complexe, notamment du somnambulisme et d'autres comportements associés tels que conduire durant le sommeil, préparer et consommer de la nourriture, téléphoner ou avoir des relations sexuelles, avec amnésie de l'événement, ont été signalés chez des patients qui avaient pris du zolpidem et qui

n'étaient pas complètement éveillés. Ces événements peuvent se produire après la première utilisation ou toute utilisation ultérieure de zolpidem. L'utilisation d'alcool et d'autres dépresseurs du système nerveux central en association avec zolpidem s'avère augmenter le risque de tels comportements, de même que l'utilisation de zolpidem à des doses dépassant la dose recommandée maximale. L'arrêt de la prise de zolpidem doit être sérieusement envisagé chez les patients qui font état de tels comportements (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Blessures graves

En ce qui concerne ses propriétés pharmacologiques, le zolpidem peut provoquer une somnolence et une diminution de la conscience, ce qui peut entraîner des chutes et, par conséquent, des blessures graves

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. Etant donné ces risques, la prescription concomitante de médicaments sédatifs tels que des benzodiazépines ou des médicaments apparentés tels que zolpidem et d'opioïdes doit être réservée aux patients chez qui il n'existe pas d'autres alternatives thérapeutiques. Si on décide de prescrire du 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. A cet égard, il est fortement recommandé que les patients et leurs soignants (le cas échéant) soient informés de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

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

Alcool

La prise simultanée avec de l'alcool n'est pas recommandée. L'effet sédatif peut être accru lorsque le médicament est pris en association avec de l'alcool. L'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines s'en trouve alors affectée.

Autres dépresseurs du système nerveux central

La prudence s'impose lorsque du zolpidem est utilisé en association avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (voir rubrique 4.4).

L'effet dépresseur central peut être accru dans les cas d'utilisation simultanée avec des antipsychotiques (neuroleptiques), hypnotiques, anxiolytiques/sédatifs, antidépresseurs, analgésiques narcotiques, antiépileptiques, anesthésiques et antihistaminiques sédatifs.

Par conséquent, la prise concomitante de zolpidem avec ces médicaments peut augmenter la somnolence et l'altération des fonctions psychomotrice le lendemain de la prise. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicule 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 desipramine, 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. Il existe un risque accru de psychose lors de l'utilisation concomitante d'acide valproïque.

Dans le cas des analgésiques narcotiques, l'euphorie peut également être renforcée, ce qui entraîne l'apparition d'une dépendance psychologique.

Inhibiteurs et inducteurs du CYP450

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

Le zolpidem est métabolisé par certaines enzymes de la famille des cytochromes P450 *in vitro*. La principale enzyme de cette famille est le CYP3A4 avec une contribution partielle du CYP1A2.

Inducteurs de l'enzyme cytochrome P450 CYP3A4 (par exemple rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, St.Millepertuis) peut réduire l'effet hypnotique du zolpidem. Co-administration avec le millepertuis peut

réduire les concentrations sanguines de zolpidem, l'administration concomitante n'est pas recommandée. Des effets similaires peuvent être attendus avec d'autres inducteurs puissants du cytochrome P450.

Les composés qui inhibent les enzymes hépatiques (en particulier le CYP3A4) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques et accroître l'activité du zolpidem. Toutefois, lorsque le zolpidem est administré conjointement à de l'itraconazole et le fluconazole (inhibiteur du CYP3A4), les effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ne sont pas significativement différents. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

L'administration concomitante de zolpidem et de kétoconazole (200 mg deux fois par jour), un inhibiteur puissant du CYP3A4, a prolongé la demi-vie du zolpidem. L'exposition totale (AUC) du zolpidem a augmenté de 83% et la clairance orale apparente a diminué. Il n'est pas nécessaire de procéder à un ajustement de la dose de routine. Toutefois, le patient doit être informé de l'augmentation possible de l'effet sédatif lors de la prise concomitante de kétoconazole et de zolpidem. La réduction de la dose de zolpidem peut être envisagée au début du traitement par kétoconazole.

Il existe des preuves cliniques que la sertraline, un inhibiteur du CYP3A4, peut interagir avec le zolpidem et provoquer ainsi une augmentation de la somnolence. En outre, des cas isolés d'hallucinations visuelles ont été rapportés.

Il faut recommander la prudence lors de l'association de Zolpidem aux hypoglycémisants et aux sels de lithium.

Autres médicaments

Lors de l'administration de zolpidem avec de la warfarine, de l'halopéridol, de la chlorpromazine, de la digoxine, de la ranitidine, aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été observée.

Opioides

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Les études animales n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction.

Zolpidem traverse le placenta.

Une grande quantité de données sur les femmes enceintes (plus de 1000 issues de grossesse) recueillies auprès de les études de cohorte n'ont pas démontré la présence de malformations après l'exposition aux benzodiazépines ou aux substances de type benzodiazépine au cours du premier trimestre de la grossesse. Cependant, certaines études cas-témoins ont rapporté une incidence accrue de fente labiale et palatine associée à l'utilisation de benzodiazépines pendant la grossesse.

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

L'administration de zolpidem, pendant la phase tardive de la grossesse ou pendant le travail, a été associée à des effets sur le nouveau-né, tels que l'hypothermie, l'hypotonie, les difficultés d'alimentation (« nourrisson floppy syndrome') et dépression respiratoire due à l'action pharmacologique du produit. Cas d'une dépression respiratoire néonatale sévère a été rapportée.

Des cas de dépression respiratoire néonatale sévère ont été rapportés lorsque le zolpidem était

utilisé avec d'autres déprimeurs du SNC en fin de grossesse.

De plus, les nourrissons nés de mères qui ont pris des agents hypnotiques / sédatifs pendant de longues périodes de temps au cours des derniers stades de la grossesse peut avoir développé une dépendance physique et peut être à risque de développer des symptômes de sevrage dans la période postnatale.

Une surveillance appropriée du nouveau-né pendant la période postnatale est recommandée.

Si le zolpidem est prescrit à une femme en âge de procréer, elle doit être avertie de la contacter médecin au sujet de l'arrêt du médicament si elle a l'intention de devenir ou soupçonne qu'elle est enceinte.

Allaitement

Le zolpidem passe en quantités minimales dans le lait maternel. Par conséquent, le zolpidem ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement car les effets sur le nourrisson n'ont pas été étudiés.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet du zolpidem sur la fertilité.

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

Zolpitol 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, du 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 que d'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 des machines ou tout travail en hauteur.

L'altération de l'aptitude à conduire et des comportements tels que conduire durant le sommeil sont apparus sous zolpidem utilisé seul à dose thérapeutique.

De plus, ces phénomènes sont accentués par la prise concomitante d'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (voir rubriques 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

Liste tabulée des effets indésirables

La convention suivante du MedDRA est utilisée en ce qui concerne la fréquence :

très fréquent ($\geq 1/10$),

fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$),

peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$),

rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$),

très rare ($< 1/10.000$),

inconnu (ne peut pas être estimé sur la base des données disponibles).

Il existe des preuves que les effets indésirables associés à la prise de tartrate de zolpidem sont liés à la dose, en particulier certains effets sur le système nerveux central et le système gastro-intestinal.

Ces effets indésirables surviennent le plus souvent chez les patients âgés.

Ils semblent liés à la sensibilité individuelle et s'avèrent survenir plus souvent dans l'heure suivant la prise du médicament si le patient ne vas pas se coucher ou ne dort pas immédiatement (voir rubrique 4.2).

MedDRA System Organ Class	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très Rare	Inconnu
Infections et Infestations		infections des voies respiratoires supérieures, infections des voies				

		respiratoires inférieures				
Affections du système immunitaire						œdème angioneurotique
Métabolisme et troubles de la nutrition			trouble de l'appétit			
Affections psychiatriques		hallucinations, agitation intérieure, cauchemars, dépression	état de confusion, irritabilité, humeur euphorique, comportements de sommeil complexes, somnambulisme (voir rubrique 4.4),		delirium	agitation, agressivité, délires, colère, psychose, comportement déplacé et autres effets comportementaux indésirables (de telles réactions sont plus susceptibles de survenir chez les personnes âgées, voir rubrique 4.4). Une dépression pré-existante peut devenir manifeste pendant l'utilisation de benzodiazépines ou de dérivés des benzodiazépines (voir rubrique 4.4). L'utilisation (même à des doses thérapeutiques) peut entraîner une dépendance physique. L'interruption du traitement peut provoquer l'apparition de phénomènes de sevrage ou de rebond (voir rubrique 4.4). Une

						dépendance psychologique peut se manifester. Des cas d'abus ont été rapportés chez des polytoxiques. Diminution de la libido. La plupart de ces effets psychiatriques indésirables sont liés à des réactions paradoxales.
Affections du système nerveux		somnolence, somnolence le lendemain, hébétude, vigilance réduite, céphalée, étourdissements, amnésie antérograde pouvant être associée à un comportement déplacé, ataxie, exacerbation de l'insomnie	paresthésie, tremblements, troubles de l'attention et troubles de la parole	niveau de conscience déprimé		état de conscience diminué
Affections oculaires		déficience visuelle	vision double, vision floue			
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux					dépression respiratoire (voir rubrique 4.4)	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		vertiges				
Affections gastro-intestinales		troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale)				
Affections hépatobiliaires				formes hépatocellulaires, cholestatiq		élévation des enzymes hépatiques

				ou mixtes de lésions hépatiques (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					rash, prurit, urticaire, hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		maux de dos			faiblesse musculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		fatigue	arthralgie, myalgie, spasmes musculaires, douleurs au cou		troubles de la démarche, tolérance médicamenteuse, chutes (essentiellement chez les patients âgés et lorsque le tartrate de zolpidem n'est pas pris selon les recommandations de la prescription)

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 le système national de déclaration:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance,
EUROSTATION II
Place Victor Horta, 40/ 40
B-1060 Bruxelles
Site internet: www.afmps.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-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

En cas de surdosage impliquant le zolpidem seul ou avec d'autres agents déprimeurs du SNC (y compris l'alcool), une altération de la conscience jusqu'au coma et une symptomatologie plus grave, y compris des issues fatales, ont été rapportées.

Certaines personnes ont entièrement récupéré de la prise de surdoses allant jusqu'à 400 mg de zolpidem, soit 40 fois la dose recommandée.

Gestion

Des mesures générales symptomatiques et d'appoint doivent être prises. En cas de surdosage de benzodiazépines ou de substances analogues aux benzodiazépines, provoquer des vomissements (dans l'heure 1) si le patient est conscient ou effectuer un lavage gastrique, avec protection des voies respiratoires, si le patient est inconscient. Des fluides intraveineux doivent être administrés si nécessaire. Si la vidange de l'estomac ne présente aucun avantage, du charbon activé doit être administré afin de réduire l'absorption. Le monitoring des fonctions respiratoire et cardiovasculaire doit être envisagé. L'administration de sédatifs est à éviter, même si le patient est excité.

L'utilisation de flumazénil peut être envisagée lorsque des symptômes graves sont observés.

L'administration de flumazénil peut contribuer à l'apparition de symptômes neurologiques (convulsions).

L'injection rapide d'une forte dose de flumazénil (plus de 1 mg), est à éviter.

L'usage du flumazénil est contre-indiqué dans les cas suivants :

- allergie ou intolérance connue à ce produit (ou aux benzodiazépines)
- prise concomitante de tricycliques ou d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions
- découverte d'anomalies à l'ECG, comme un allongement de l'espace QRS ou de l'espace QT.

Lors du traitement du surdosage au moyen d'un médicament, quel qu'il soit, il convient de garder à l'esprit que plusieurs substances peuvent avoir été prises.

En raison du grand volume de distribution du zolpidem et de sa liaison aux protéines, une hémodialyse et une diurèse forcée ne sont pas des mesures efficaces. Des études de l'hémodialyse chez des patients atteints d'insuffisance rénale et recevant des doses thérapeutiques ont montré que le zolpidem n'est pas dialysable.

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : hypnotiques et sédatifs. Médicaments dérivés des benzodiazépines.

Code ATC : N05C F02

Mécanisme d'action

Le zolpidem, une imidazopyridine, est un dérivé hypnotique de la benzodiazépine. Lors d'études expérimentales, il a été démontré qu'il possède des effets sédatifs lorsqu'il est utilisé à de plus faibles doses que celles nécessaires pour déclencher ses effets anticonvulsifs, myorelaxants et anxiolytiques. Ces effets sont liés à une action antagoniste spécifique au niveau des récepteurs centraux appartenant au complexe de récepteurs macromoléculaires « GABA-oméga » (BZ1 & BZ2), qui module l'ouverture du canal chloré. Le zolpidem agit principalement sur les récepteurs de sous-type oméga (BZ1). La pertinence clinique de cette activité est inconnue.

Sur le plan pharmacologique, le zolpidem se différencie des hypnotiques benzodiazépiniques par ses propriétés hypnosédatives sélectives : l'effet sédatif n'est pas associé à une action myorelaxante ou ataxique.

Contrairement aux benzodiazépines, le zolpidem respecte l'architecture physiologique du sommeil et son activité n'induit pas le développement d'une tachyphylaxie après traitement répété. Sur le plan clinique, le

Zolpidem 10 mg SPC FR

zolpidem raccourcit le délai d'endormissement, réduit le nombre de réveils, augmente la durée totale du sommeil.

Ces effets sont associés à un profil électroencéphalographique caractéristique : les études d'enregistrement du sommeil de nuit ont montré que le zolpidem prolonge le stade II aussi bien que les stades de sommeil profond (III et IV).

La quantité de sommeil profond, généralement réduite dès l'âge adulte et diminuée par les hypnotiques, est ramenée vers un niveau physiologique par le zolpidem

Efficacité et sécurité cliniques

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 mn par rapport au placebo, contre 3 mn 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 révéler efficace.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du zolpidem n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans. Une étude randomisée contrôlée par placebo chez 201 enfants âgés de 6 à 17 ans souffrant d'insomnie associée à un trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) n'a pas réussi à démontrer l'efficacité du zolpidem à raison de 0,25 mg/kg/jour (avec un maximum de 10 mg/jour) comparé au placebo. Les troubles psychiatriques et du système nerveux incluaient les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment observés avec le zolpidem par comparaison avec un placebo et comprenaient des vertiges (23,5% contre 1,5%), des céphalées (12,5% contre 9,2%) et des hallucinations (7,4% contre 0%) (voir rubrique 4.2 et 4.3).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le zolpidem est absorbé rapidement et son action hypnotique apparaît également rapidement. Sa biodisponibilité est de 70% à la suite d'une administration orale. Il présente une cinétique linéaire aux doses thérapeutiques. La concentration plasmatique thérapeutique se situe entre 80 et 200 ng/ml. Le pic plasmatique est atteint entre 30 minutes et 3 heures après l'administration.

La variabilité interindividuelle est élevée (le coefficient de variation est de 60-70 % pour l'aire sous la courbe et de 40-50 % pour la concentration maximale).

Distribution

Le volume de distribution est de $0,54 \pm 0,02$ kg/l chez les adultes et de $0,34 \pm 0,05$ l/kg chez les personnes âgées.

La liaison aux protéines est de $92,5\% \pm 0,1\%$. Le métabolisme de premier passage hépatique est d'environ 35%. L'administration répétée s'est avérée ne pas modifier la liaison aux protéines, ce qui indique une absence de compétition entre le zolpidem et ses métabolites pour les sites de liaison.

Élimination

La demi-vie d'élimination est courte, avec une moyenne de 2,4 heures ($\pm 0,2$ heures) et une durée d'action pouvant atteindre 6 heures. Les métabolites n'interfèrent pas avec la liaison du zolpidem aux protéines.

Le médicament n'a aucun effet induisant sur les enzymes hépatiques.

Tous les métabolites sont inactifs sur le plan pharmacologique et sont éliminés dans l'urine (56%) ainsi que dans les selles (37%).

Le zolpidem s'est avéré non dialysable lors d'études.

La clairance est d'environ 300 ml/min.

Populations particulières

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, une réduction modérée de la clairance a été observée (indépendamment d'une dialyse possible). Les autres paramètres pharmacocinétiques restent inchangés.

Personnes âgées

Chez les patients âgés, la biodisponibilité du zolpidem est augmentée.

Une clairance réduite, d'environ 100 ml/min, a été observée chez les patients âgés. La concentration plasmatique maximale a augmenté d'environ 50% sans augmentation significative de la demi-vie (environ 3 heures), parmi un groupe de patients âgés de 81 à 95 ans.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, la biodisponibilité du zolpidem est supérieure de 80% et la demi-vie passe de 2,4 heures chez les personnes en bonne santé à 10 heures chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Basé sur des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité aiguë et chronique, reproduction toxicité, génotoxicité et potentiel cancérigène, les données précliniques ne révèlent aucun risque spécifique de hommes.

Des effets précliniques n'ont été observés qu'à des doses nettement supérieures aux niveaux d'exposition humaine maximale et ont par conséquent peu de signification pour l'usage clinique.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Cellulose microcristalline (E460)
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Stéarate de magnésium (E470b)

Pellicule du comprimé
Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Polyéthylèneglycol 8000
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne doit pas être stocké à une température particulière. Conserver dans l'emballage original.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon HDPE de 30 ou 100 comprimés, muni d'un bouchon à visser en polypropylène et d'une capsule en LDPE.

Boîte en carton de 7, 10, 20, 28, 30 ou 50 comprimés de 10 mg, dans des plaquettes thermoformées (PVC/aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Zolpitop 10 mg SPC FR

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

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

BE 339857 (10 mg/blister)

BE 339866 (10 mg/flacon)

9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21/04/2009

Date de renouvellement de l'autorisation : 24/05/2011

10 DATE DE MISE À JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 10/2023

Date d'approbation du texte : 10/2023