

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zolpidem Viatriis 10 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de tartrate de zolpidem.

Excipients : Chaque comprimé pelliculé contient 47 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé blanc à blanc cassé, en forme de gélule, d'une dimension d'environ 9,6 mm x 3,9 mm, portant les mentions « ZM » et « 10 » séparées par une barre de cassure sur une face et la mention « G » sur l'autre.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement à court terme de l'insomnie chez les adultes.

Les benzodiazépines ou les agents de type benzodiazépine sont uniquement indiqués lorsque l'affection est sévère, invalidante ou lorsqu'elle cause au patient une détresse extrême.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Durée du traitement

Le traitement doit être le plus bref possible. Sa durée varie généralement entre quelques jours et deux semaines, et ne dépassera pas quatre semaines (période de réduction posologique incluse). La phase de réduction posologique doit être adaptée à chaque patient.

Comme avec tous les hypnotiques, l'utilisation à long terme n'est pas recommandée et le traitement ne doit pas dépasser quatre semaines. Dans certains cas, il est possible que cette durée maximale doive être prolongée ; si tel est le cas, le traitement ne sera prolongé qu'après une réévaluation de l'état du patient.

Ce médicament agit rapidement et doit être pris avec un liquide juste avant le coucher ou au coucher.

##### 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 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.

### *Patients âgés (plus de 65 ans) ou affaiblis*

La dose recommandée est de 5 mg, car les patients âgés ou affaiblis peuvent être particulièrement sensibles aux effets de zolpidem. Ne pas dépasser ces doses recommandées.

### *Insuffisance hépatique*

Les patients atteints d'insuffisance hépatique n'éliminent pas le médicament aussi rapidement que les patients ayant une fonction hépatique normale, aussi la posologie sera-t-elle instaurée à la dose de 5 mg chez ces patients ; une prudence particulière s'impose également chez les patients âgés. Chez les adultes (moins de 65 ans), la posologie ne peut être augmentée à 10 mg que lorsque la réponse clinique est insuffisante et que le médicament est bien toléré.

*Aucun patient ne doit recevoir une dose totale de zolpidem supérieure à 10 mg.*

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du zolpidem chez les enfants pédiatriques de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Dès lors, les enfants et les adolescents de moins de 18 ans ne doivent pas être traités par zolpidem. Les données disponibles des essais cliniques contrôlés versus placebo sont présentées dans la section 5.1.

### Mode d'administration

Voie orale.

## **4.3 Contre-indications**

Stilnoct est contre-indiqué chez les patients présentant :

- Hypersensibilité au tartrate de zolpidem ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Syndrome des apnées du sommeil.
- Myasthénie.
- Insuffisance respiratoire aiguë et/ou sévère.
- une expérience précédente de trouble du sommeil complexe après la prise de Zolpidem Viatrix (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. Avant de prescrire un hypnotique, il faut traiter les facteurs sous-jacents. La persistance de l'insomnie après un traitement de 7 à 14 jours peut témoigner de la présence d'un trouble psychiatrique ou physique, qui devra être évalué.

Les informations générales à prendre en compte par le médecin prescripteur à propos des effets observés après l'administration de benzodiazépines ou d'autres agents hypnotiques sont présentées ci-dessous.

Comme d'autres sédatifs/hypnotiques, le zolpidem a des effets déprimeurs sur le SNC, tels que somnolence et étourdissements.

### *Tolérance*

L'efficacité des effets hypnotiques des benzodiazépines et agents de type benzodiazépines à courte durée d'action peut diminuer quelque peu après une prise de plusieurs semaines.

### *Dépendance*

L'utilisation de benzodiazépines ou d'agents de type benzodiazépines peut induire une dépendance physique et psychologique à ces produits. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée

du traitement, et est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie.

Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils sont traités par des hypnotiques. Une dépendance peut également se développer aux doses thérapeutiques et/ou chez des sujets sans facteur de risque individuel. Si une dépendance physique s'est développée, l'arrêt abrupt du traitement sera associé à des symptômes de sevrage. Ceux-ci comprennent des maux de tête ou des douleurs musculaires, une anxiété et une tension extrêmes, une agitation, une confusion, une irritabilité et une insomnie. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent apparaître : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement et picotements dans les extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations, délire ou crises d'épilepsie.

#### *Insomnie de rebond*

Un syndrome transitoire, se manifestant par une recrudescence des symptômes qui ont motivé l'instauration de votre traitement par une benzodiazépine ou un agent de type benzodiazépine, peut apparaître lors de l'arrêt de l'agent hypnotique. Il peut s'accompagner d'autres réactions, incluant notamment des sautes d'humeur, une anxiété et une agitation.

Il est important que le patient soit informé de la possibilité de ce phénomène de rebond, car cela permet de réduire au minimum l'anxiété vis-à-vis de tels symptômes dans l'éventualité où ils apparaîtraient lors de l'arrêt du médicament. Certaines données indiquent que, dans le cas des benzodiazépines et des agents de type benzodiazépines à courte durée d'action, les symptômes de sevrage peuvent apparaître entre les prises, en particulier lorsque les doses sont élevées.

Étant donné que le risque de symptômes de sevrage/phénomènes de rebond est plus élevé après un arrêt abrupt du traitement, il est recommandé de diminuer la dose progressivement.

#### *Durée du traitement*

La durée du traitement doit être la plus courte possible (voir rubrique 4.2) et ne doit pas dépasser 4 semaines, phase de réduction posologique incluse. Cette durée ne sera pas prolongée sans procéder au préalable à une nouvelle évaluation de la situation.

Il peut être utile d'informer le patient au début du traitement que ce dernier sera de durée limitée.

#### *Amnésie*

Les benzodiazépines et les agents de type benzodiazépines peuvent induire une amnésie antérograde. Ce trouble apparaît habituellement plusieurs heures après l'ingestion du médicament. Pour réduire ce risque, les patients doivent veiller à pouvoir dormir 8 heures sans interruption (voir rubrique 4.8).

#### *Réactions psychiatriques et « paradoxales »*

L'utilisation de benzodiazépines ou d'agents de type benzodiazépines a été associée à des réactions telles que : nervosité, agitation, irritabilité, agressivité, idées délirantes, accès de fureur, cauchemars, hallucinations, délire, psychoses, somnambulisme et autres comportements nocturnes inconscients (p. ex. manger, conduire un véhicule), comportement inadéquat, augmentation des insomnies et autres effets comportementaux indésirables. Si ces symptômes se produisent, il faut arrêter l'utilisation du médicament. Ces réactions sont plus susceptibles de survenir chez les personnes âgées.

#### *Somnambulisme et comportements associés*

Un trouble du sommeil complexe, notamment du somnambulisme et d'autres comportements associés, tels que conduire en dormant, préparer à manger et manger en dormant, téléphoner ou avoir des relations sexuelles pendant son sommeil, avec une amnésie de l'événement, ont été rapportés chez des patients qui avaient pris du zolpidem et n'étaient pas entièrement éveillés. Ces comportements peuvent survenir après la première ou les quelques premières utilisations de Zolpidem Viatriis. Il convient d'arrêter Zolpidem Viatriis immédiatement si un patient présente un trouble du sommeil complexe, en raison du danger encouru par le patient et les autres (voir rubrique 4.3). La consommation d'alcool et d'autres dépresseurs du SNC en association avec le zolpidem paraît augmenter le risque de tels

comportements, tout comme l'utilisation du zolpidem à des doses dépassant la dose maximale recommandée.

#### *Blessures graves*

Compte tenu de ses propriétés pharmacologiques, le zolpidem peut provoquer une somnolence et un niveau de conscience réduit, ce qui peut entraîner des chutes et, de ce fait, de graves blessures.

#### *Altérations des fonctions psychomotrices*

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 ;
- coadministration 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.

#### *Risque inhérent à l'utilisation concomitante d'opioïdes :*

L'utilisation concomitante de Zolpidem Viatris et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. Étant donné ces risques, la prescription concomitante de médicaments sédatifs tels que des benzodiazépines ou des médicaments apparentés tels que Zolpidem Viatris et d'opioïdes doit être réservée aux patients chez qui il n'existe pas d'autres alternatives thérapeutiques. Si on décide de prescrire Zolpidem Viatris 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).

#### *Groupes de patients spécifiques*

Il convient d'administrer une dose plus faible aux patients âgés ou affaiblis : voir posologie recommandée (rubrique 4.2).

L'effet sédatif et myorelaxant entraîne un risque de chute et de blessures consécutives, en particulier chez les patients âgés lorsqu'ils se lèvent la nuit.

Bien qu'aucune adaptation posologique ne s'impose, la prudence est de mise chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Le zolpidem sera prescrit avec prudence aux patients présentant une insuffisance respiratoire chronique, car il a été démontré que les benzodiazépines altéraient la fonction respiratoire. Il faut également tenir compte du fait que l'anxiété ou l'agitation peuvent trahir une aggravation de l'insuffisance respiratoire.

Les benzodiazépines et les agents de type benzodiazépines ne sont pas indiqués pour le traitement des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, dans la mesure où ils peuvent provoquer une encéphalopathie.

Utilisation chez les patients présentant une affection psychotique : les benzodiazépines et les agents de type benzodiazépines ne sont pas recommandés en tant que traitement principal.

#### *Idées suicidaires/tentative de suicide/suicide et dépression*

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

Les benzodiazépines et les agents de type benzodiazépines ne doivent pas être utilisés en monothérapie pour traiter la dépression ou l'anxiété associée à une dépression, car ils sont associés à un risque accru de suicide chez ces patients. Le zolpidem doit être administré avec prudence chez les patients qui présentent des symptômes de dépression. De fait, des tendances suicidaires peuvent être présentes. Compte tenu de la possibilité d'un surdosage intentionnel par le patient, il faut fournir à ces patients la plus faible quantité possible du médicament. L'utilisation du zolpidem peut révéler une dépression préexistante. Étant donné que l'insomnie peut être un symptôme de dépression, il convient de réévaluer le patient dans le cas où l'insomnie persiste.

Utilisation chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme : les benzodiazépines et les agents de type benzodiazépines doivent être utilisés avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant leur traitement par zolpidem, car ils sont exposés à un risque d'épuisement d'effet et de dépendance psychologique.

Ce médicament contient du lactose et est donc contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

L'association du zolpidem à l'alcool est contre-indiquée. L'effet sédatif peut être plus marqué lorsque le médicament est utilisé en association avec l'alcool, ce qui diminue la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

##### *Autres déprimeurs du système nerveux central*

Antipsychotiques (neuroleptiques), hypnotiques, anxiolytiques/sédatifs/ myorelaxants, 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.

Lors de la prise d'analgésiques narcotiques, l'accentuation de l'effet euphorisant peut également renforcer la dépendance psychologique.

##### *Opioides :*

L'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que des benzodiazépines ou des médicaments apparentés tels que Zolpidem Viatrix 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).

##### *Inhibiteurs et inducteurs du CYP450*

Le zolpidem est métabolisé par certaines enzymes de la famille du cytochrome P450. La principale enzyme est le CYP3A4, mais le CYP1A2 intervient également. Comme le CYP3A4 joue un rôle important dans la biotransformation du tartrate de zolpidem, il faut tenir compte d'éventuelles interactions avec les médicaments qui sont des substrats ou des inducteurs du CYP3A4. Les inducteurs

du CYP3A4, tels que la rifampicine et le millepertuis, peuvent réduire la concentration plasmatique, et donc l'effet du zolpidem (voir ci-dessous).

Une diminution de la concentration plasmatique maximale et de l'ASC a été démontrée lorsque le zolpidem était administré avec du millepertuis en comparaison à l'administration de zolpidem seul. L'administration concomitante avec du millepertuis peut abaisser les taux sanguins de zolpidem ; elle est dès lors déconseillée.

La rifampicine (un inducteur du CYP3A4) accélère le métabolisme du zolpidem, ce qui donne lieu à une diminution d'environ 60 % des concentrations plasmatiques maximales et peut réduire l'efficacité. Des effets similaires peuvent également survenir avec d'autres inducteurs puissants des enzymes du cytochrome P450. Toutefois, lorsque le tartrate de zolpidem a été administré avec de l'itraconazole (un inhibiteur du CYP3A4), ni ses propriétés pharmacocinétiques ni ses propriétés pharmacodynamiques n'ont subi de modifications significatives. 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 d'élimination du zolpidem, augmenté son ASC totale et diminué sa clairance orale apparente par rapport à l'administration concomitante de zolpidem et d'un placebo. L'ASC totale du zolpidem, lorsqu'il était administré concomitamment avec du kétoconazole, a été multipliée par un facteur 1,83 par rapport à son administration en monothérapie. Il n'est pas jugé nécessaire d'adapter systématiquement la posologie du zolpidem, mais les patients doivent être avertis du fait que l'utilisation simultanée de zolpidem et de kétoconazole peut renforcer les effets sédatifs.

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

#### *Autres médicaments*

La prudence est de mise en cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments psychoactifs.

Aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été observée lors de l'administration concomitante du tartrate de zolpidem avec la ranitidine.

Le zolpidem ne présente pas d'interaction avec la warfarine, l'halopéridol, la chlorpromazine, l'itraconazole ou la digoxine.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

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

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

Le zolpidem traverse la barrière placentaire.

Les données relatives à un grand nombre de grossesses (plus de 1 000 grossesses), recueillies dans le cadre d'études de cohorte, n'ont pas apporté la preuve de malformations consécutives à une exposition aux benzodiazépines ou à des substances assimilées aux benzodiazépines pendant le premier trimestre de grossesse. Toutefois, dans certaines études cas-témoins, une incidence accrue de fente labio-palatine associée à l'utilisation de benzodiazépines pendant la grossesse a été rapportée.

Des cas de diminution des mouvements fœtaux et de variabilité de la fréquence cardiaque fœtale ont été décrits après l'administration de benzodiazépines ou de substances assimilées aux benzodiazépines pendant le deuxième et/ou le troisième trimestre de grossesse.

Si, pour des raisons médicales impérieuses, le zolpidem est administré pendant la dernière phase de la grossesse ou pendant la période de travail de l'accouchement, des effets sur le nouveau-né, notamment une hypothermie, une hypotonie, de difficultés d'alimentation (« syndrome du bébé mou ») et une dépression respiratoire, peuvent être attendus compte tenu de l'action pharmacologique du médicament. Des cas de détresse respiratoire néonatale sévère ont été rapportés lors de l'utilisation de tartrate de zolpidem avec d'autres déprimeurs du SNC en fin de grossesse.

Les nourrissons dont la mère a suivi un traitement chronique à base de benzodiazépines ou d'agents de type benzodiazépines en fin de grossesse peuvent présenter des symptômes de sevrage au cours de la période postnatale, sous l'effet d'une dépendance physique. Une surveillance adéquate du nouveau-né est recommandée au cours de la période postnatale.

Si Zolpidem Viatris est prescrit à une femme en âge de procréer, il faut l'informer qu'elle doit prendre contact avec son médecin en vue d'arrêter le produit si elle a l'intention de débiter une grossesse ou pense être enceinte.

#### Allaitement

Les données sont insuffisantes pour permettre d'évaluer la sécurité du zolpidem pendant l'allaitement. Le zolpidem est excrété en petites quantités dans le lait maternel. Il ne doit donc pas être utilisé par les mères qui allaitent, car les effets sur le nourrisson n'ont pas été étudiés.

#### Fertilité

Les effets observés ont été limités à des cycles d'œstrus irréguliers et à des intervalles précurseurs prolongés à une dose élevée.

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

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

Prévenir les conducteurs de véhicules et les utilisateurs des 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 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 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**

Les effets indésirables semblent être liés à la sensibilité individuelle et apparaissent plus fréquemment dans l'heure qui suit la prise du médicament si le patient ne se couche pas ou ne dort pas immédiatement (voir rubrique 4.2).

Les effets indésirables du médicament sont mentionnés dans le tableau ci-dessous selon la convention suivante :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  ;  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  ;  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  ;  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), y compris cas isolés ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Certaines données probantes indiquent que les effets indésirables liés à l'utilisation du zolpidem – notamment certains effets sur le SNC et sur le tractus gastro-intestinal - dépendent de la dose. Ces effets sont théoriquement moindres lorsque le zolpidem est pris immédiatement avant le coucher. Ils sont également plus fréquents chez les patients âgés.

Classes de systèmes d'organes	Fréquence				
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies respiratoires inférieures				
Affections du système immunitaire					Troubles angioneurotiques
Affections psychiatriques*	Hallucinations, agitation, cauchemars, dépression (voir rubrique 4.4)	Confusion, irritabilité, agitation, agressivité, troubles du sommeil complexes (voir rubrique 4.4)	Altérations de l'appétit sexuel (libido)	idées délirantes, dépendance (risque d'apparition de symptômes de sevrage ou d'effets de rebond après l'arrêt du traitement),	Colère, psychose, comportement anormal, délire (voir rubrique 4.4)
Affections du système nerveux	Somnolence, céphalées, étourdissements, aggravation de l'insomnie, troubles cognitifs tels que amnésie antérograde (les effets amnésiques peuvent être associés à un comportement inadéquat), somnolence au cours du jour suivant la prise, diminution de la vigilance		Diminution de la conscience		Ataxie
Affections oculaires	Diplopie	Vision trouble			
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					Détresse respiratoire (voir rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales				
Affections hépatobiliaires		Élévation des enzymes hépatiques	Atteintes hépatiques cytolytiques, cholestatiques ou mixtes		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée, prurit, hyperhidrose	Urticaire		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs dorsales	Faiblesse musculaire, athralgie, myalgie, spasme musculaire, douleur au cou			

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue		Troubles de la marche, chute (principalement chez les patients âgés et dans les cas où le zolpidem n'a pas été pris conformément aux recommandations de la notice) (voir rubrique 4.4)		Tolérance médicamenteuse,
---	---------	--	--	--	---------------------------

\*La plupart de ces affections psychiatriques sont liés à des réactions paradoxales (voir rubrique 4.4).

Ces symptômes surviennent principalement au début du traitement ou chez les patients âgés, et disparaissent habituellement lors de la poursuite du traitement.

#### *Amnésie*

Une amnésie antérograde peut survenir à des doses thérapeutiques ; le risque d'apparition de ce trouble augmente avec des doses élevées. Pour réduire ce risque, les patients doivent s'assurer de pouvoir dormir 8 heures sans interruption. Les effets amnésiques peuvent être associés à un comportement inadéquat (voir rubrique 4.4).

#### *Dépression*

Une dépression préexistante peut être révélée au cours d'un traitement par benzodiazépines ou par des agents de type benzodiazépine (voir rubrique 4.4).

#### *Réactions psychiatriques et « paradoxales »*

Les réactions suivantes peuvent survenir lors de traitements par benzodiazépines ou par des agents de type benzodiazépine : nervosité, agitation, irritabilité, agressivité, idées délirantes, accès de fureur, cauchemars, aggravation de l'insomnie, hallucinations, psychoses, comportement inadéquat et autres effets comportementaux indésirables. Ces réactions sont plus susceptibles de survenir chez les personnes âgées (voir rubrique 4.4).

#### *Dépendance*

L'utilisation de ce médicament (même à des doses thérapeutiques) peut entraîner une dépendance physique : L'arrêt du traitement peut provoquer des symptômes de sevrage ou de rebond (voir rubrique 4.4).

Il existe un risque de dépendance psychologique. Des cas d'abus ont été signalés chez des polytoxicomanes.

#### **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](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail : [adr@afmps.be](mailto: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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

#### **4.9 Surdosage**

Les cas de surdosage impliquant le zolpidem seul ou associé à d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool) ont fait état d'une altération de la conscience allant d'une somnolence à un coma, et des cas d'issue fatale ont été signalés.

Les personnes se sont entièrement rétablies après des surdosages allant jusqu'à 400 mg de zolpidem, soit 40 fois la dose recommandée.

Il convient de mettre en place des mesures générales symptomatiques et de soutien. Un lavage gastrique immédiat doit être effectué si nécessaire. Des liquides intraveineux seront administrés selon les besoins. Si la vidange gastrique ne présente aucun avantage, il faut administrer du charbon activé pour réduire l'absorption. Il convient d'envisager de surveiller les fonctions respiratoire et cardiovasculaire. Aucun médicament sédatif ne doit être administré, même en cas d'agitation.

L'administration de flumazénil peut être envisagée en présence de symptômes sévères. Le flumazénil a une demi-vie d'élimination qui oscille entre 40 et 80 minutes. Compte tenu de cette courte durée d'action, les patients doivent être maintenus sous étroite observation et il peut s'avérer nécessaire d'administrer plusieurs doses de flumazénil. Toutefois, l'administration de flumazénil peut contribuer à l'apparition de symptômes neurologiques (convulsions).

Comme dans tous les surdosages médicamenteux, il faut tenir compte de l'éventualité d'une poly-intoxication.

Compte tenu du volume de distribution important du zolpidem et de sa forte liaison aux protéines, l'hémodialyse et la diurèse forcée ne constituent pas des mesures efficaces.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Hypnotiques et sédatifs, médicaments apparentés aux benzodiazépines

Code ATC : N05C F02

Le zolpidem, une imidazopyridine, est un agent hypnotique de type benzodiazépine. Les études expérimentales ont montré qu'il possède des effets sédatifs à des doses plus faibles que celles nécessaires pour exercer les effets anticonvulsivants, myorelaxants ou anxiolytiques. Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur les récepteurs centraux relevant du complexe appelé « récepteur macromoléculaire GABA-oméga (BZ1 & BZ2) », modulant l'ouverture du canal chlore. Le zolpidem agit principalement sur les sous-types de récepteurs oméga (BZ1).

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 min par rapport au placebo, contre 3 min 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 impliquant 201 enfants âgés de 6-17 ans, souffrant d'insomnie associée à un TDAH (trouble du déficit de l'attention/hyperactivité), n'a pas pu démontrer l'efficacité du zolpidem à la dose de 0,25 mg/kg/jour (avec un maximum de 10 mg/jour) par rapport au placebo. Les affections psychiatriques et les affections du système nerveux constituaient les effets indésirables les plus fréquemment observés lors d'un traitement par zolpidem comparativement au placebo, et incluaient étourdissements (23,5 % versus 1,5 %), céphalées (12,5 % versus 9,2 %) et hallucinations (7,4 % versus 0 %) (voir rubrique 4.2).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### *Absorption*

Le zolpidem se caractérise à la fois par une absorption rapide et par un effet hypnotique précoce. Après administration orale, il présente une biodisponibilité de 70 %. Il présente également une cinétique linéaire dans la fourchette posologique thérapeutique. Les taux plasmatiques thérapeutiques oscillent entre 80 et 200 ng/ml. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans un délai de 0,5 à 3 heures après l'administration.

### *Distribution*

Le volume de distribution chez l'adulte est de 0,54 l/kg et diminue à 0,34 l/kg chez les sujets âgés.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 92 %. Le métabolisme de premier passage hépatique représente environ 35 %. L'administration répétée ne modifie pas la liaison aux protéines, ce qui traduit l'absence de compétition entre le zolpidem et ses métabolites pour les sites de liaison.

### *Élimination*

La demi-vie d'élimination est courte (la moyenne étant de 2,4 heures) et l'action persiste jusqu'à 6 heures après la prise.

Tous les métabolites sont inactifs sur le plan pharmacologique et sont éliminés dans les urines (56%) et les fèces (37%).

Le zolpidem s'est avéré non dialysable dans le cadre des études réalisées.

### *Populations particulières*

Chez les patients insuffisants rénaux, notamment les patients dialysés, on observe une diminution modérée de la clairance. Les autres paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés.

Chez les patients âgés et les insuffisants hépatiques, la biodisponibilité du zolpidem est accrue. Sa clairance est réduite et sa demi-vie d'élimination est allongée (environ 10 heures).

Chez les patients présentant une cirrhose du foie, on a observé une augmentation d'un facteur cinq de l'ASC et d'un facteur trois de la demi-vie.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Fertilité

L'administration orale de doses de zolpidem sur une base de 4, 20 et 100 mg/kg, soit environ 5, 24 et 120 fois la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base de mg/m<sup>2</sup>, à des rats avant et pendant l'accouplement et poursuivie chez les femelles jusqu'au 25<sup>e</sup> jour après la mise-bas, a entraîné une irrégularité du cycle œstral et un allongement de l'intervalle pré-coïtal, mais n'a pas produit de déclin de fertilité. Aucun effet n'a été observé sur les autres paramètres de fertilité. La dose sans effet était de 20 mg/kg/jour (soit environ 24 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en mg/m<sup>2</sup>).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### *Noyau du comprimé*

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline

Amidon de maïs pré-gélatinisé

Stéarate de magnésium.

#### *Pelliculage*

Hypromellose

Dioxyde de titane (E 171)

Polysorbate 80 (E 433)

Macrogol 400.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100 ou 250 comprimés pelliculés dans des plaquettes en PVC/aluminium ou piluliers polyéthylène haute densité munis de capuchons en polypropylène.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Viatris GX, Terhulpssesteenweg 6A, B-1560 Hoeilaart

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE:

BE253617 (plaquette) - BE253626 (pilulier)

LU:

2004020031

- 0363069: 1\*4 cpr.ss blist.
- 0363072: 1\*7 cpr.ss blist.
- 0363086: 1\*10 cpr.ss blist.
- 0363105: 1\*14 cpr.ss blist.
- 0363119: 1\*20 cpr.ss blist.
- 0363122: 1\*28 cpr.ss blist.
- 0363136: 1\*30 cpr.ss blist.
- 0363153: 1\*50 cpr.ss blist.
- 0363167: 1\*100 cpr.ss blist.
- 0363171: 1\*250 cpr.ss blist.
- 0755668: 1\*4 cpr (flacon)
- 0755671: 1\*7 cpr (flacon)
- 0755685: 1\*10 cpr (flacon)
- 0755699: 1\*14 cpr,(flacon)
- 0755704: 1\*20 cpr (flacon)
- 0755718: 1\*28 cpr.(flacon)
- 0755721: 1\*30 cpr (flacon)
- 0755735: 1\*50 cpr (flacon)
- 0755749: 1\*100 cpr (flacon)
- 0755752: 1\*250 cpr.(flacon)

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 2002-09-20

Date du dernier renouvellement : 2007-09-20

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

07/2023