

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zolpidem Teva 10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de tartrate de zolpidem.

Excipients à effet notoire : 90,40 mg de lactose monohydraté/comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Comprimé pelliculé blanc, ovale, biconvexe, présentant une barre de cassure des deux côtés, portant l'inscription "ZIM" et "10" sur une face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

On utilise Zolpidem Teva dans le traitement à court terme de l'insomnie chez les adultes.

Les benzodiazépines et substances apparentées ne sont indiquées que lorsque la maladie est sévère, invalidante ou cause au patient une souffrance extrême.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement sera aussi court que possible. La durée du traitement varie habituellement de quelques jours à deux semaines, avec un maximum de 4 semaines, période de diminution progressive de la dose incluse. La période de diminution progressive de la dose doit être adaptée individuellement.

Dans certaines situations, il peut être nécessaire de prolonger le traitement au-delà de la durée maximale recommandée; cela ne se fera cependant qu'après réévaluation de l'état du patient, le risque d'abus et de dépendance augmentant avec la durée du traitement (voir rubrique 4.4).

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

Adultes

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

Chez les patients âgés ou affaiblis, qui peuvent être particulièrement sensibles aux effets du zolpidem, la dose recommandée est de 5 mg. Cette dose ne peut être portée à 10 mg maximum que si la réponse clinique à la dose de 5 mg est insuffisante et si le médicament est bien supporté. La dose totale de zolpidem ne dépassera pas 10 mg pour cette catégorie de patients.

Insuffisance hépatique

Insuffisance hépatique sévère

Le zolpidem est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère car il peut contribuer à une encéphalopathie (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique légère à modérée

La clairance et le métabolisme du zolpidemtartrate étant altérés en cas d'insuffisance hépatique, la dose recommandée est de 5 mg, avec une prudence particulière chez les patients âgés. Chez les adultes (moins de 65 ans) la dose ne peut être portée à 10 mg maximum que si la réponse clinique est insuffisante et si le médicament est bien supporté. La dose totale de zolpidem ne doit pas dépasser 10 mg chez aucun patient.

Population pédiatrique

L'utilisation de zolpidem n'est pas recommandée pour enfants et adolescents moins de 18 ans en raison d'un manque de données pour défendre l'utilisation dans ce groupe d'âge. Les preuves disponibles provenant d'essais cliniques contrôlés versus placebo sont présentées en rubrique 5.1.

Mode d'administration

Voie orale.

Le produit est à prendre avec un peu de liquide

4.3 Contre-indications

Insuffisance hépatique sévère

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

Syndrome d'apnées du sommeil

Comportement du sommeil inhabituel connu après la prise de zolpidem, voir rubrique 4.4.

Myasthénie

Insuffisance respiratoire aiguë et/ou sévère

Enfants et adolescents moins de 18 ans.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

Dans la mesure du possible, on tentera de déterminer la cause de l'insomnie.

Les maladies sous-jacentes doivent être traitées avant de prescrire un hypnotique. La persistance de l'insomnie après 7-14 jours de traitement peut indiquer l'existence d'une maladie psychique ou physique qui doit être évaluée.

L'information générale dont le médecin doit tenir compte a trait aux effets qui ont été observés après administration de benzodiazépines ou autres hypnotiques. Ils sont décrits ci-dessous.

Accoutumance

Après utilisation répétée pendant plusieurs semaines, l'effet hypnotique des benzodiazépines et des substances apparentées à courte durée d'action peut diminuer.

Dépendance

L'utilisation de benzodiazépines et de substances apparentées peut entraîner l'apparition d'un abus et/ou d'une dépendance physique et psychique à ces produits. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement; il est également augmenté chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiques et/ou d'abus d'alcool, de substances ou de drogues. Ces patients doivent être étroitement surveillés lors de l'utilisation de benzodiazépines ou de médicaments similaires aux benzodiazépines.

S'il y a dépendance physique, l'arrêt brutal du traitement sera associé à des symptômes de sevrage: céphalées ou myalgies, anxiété et tension extrêmes, nervosité, confusion et irritabilité. Dans les cas graves, les symptômes suivants peuvent apparaître: déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, perte de sensibilité et picotements dans les membres, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au toucher, hallucinations, délire ou crises épileptiques.

Insomnie rebond

A l'arrêt du traitement au moyen d'une benzodiazépine ou d'une substance apparentée, un syndrome passager, au cours duquel les symptômes qui ont motivé le traitement réapparaissent sous une forme plus intense, est possible. Ce syndrome peut s'accompagner d'autres réactions dont des modifications de l'humeur, de l'anxiété et de la nervosité.

Il est important d'avertir le patient du risque de phénomènes "rebond", de façon à réduire son anxiété si de tels symptômes apparaissent à l'arrêt du traitement.

Il semblerait qu'en cas d'utilisation de benzodiazépines ou de substances apparentées à courte durée d'action, des phénomènes de sevrage puissent apparaître entre deux doses, surtout lorsque les doses sont élevées.

Le risque de phénomènes de sevrage/symptômes rebond étant augmenté en cas d'interruption brutale du traitement, il est conseillé de réduire progressivement les doses.

Somnambulisme et comportements associés :

Des comportements du sommeil complexes, notamment le somnambulisme et d'autres comportements associés – comme le fait de conduire durant le sommeil (« sleep-driving »), de faire la cuisine, de manger, de passer des appels téléphoniques ou d'avoir des rapports sexuels, avec une amnésie de l'événement – ont été rapportés chez les patients qui ont pris du zolpidem et n'étaient pas totalement éveillés. Ces événements peuvent se produire après la première utilisation ou toute utilisation suivante du zolpidem. La consommation d'alcool et la prise de médicaments déprimant le système nerveux central lors d'un traitement par zolpidem semblent accroître le risque de développement de tels comportements, tout comme l'utilisation du zolpidem à des doses supérieures à la posologie maximale recommandée. Le traitement doit être immédiatement arrêté si le patient développe des comportements du sommeil inhabituels, en raison du risque pour le patient et pour les autres (voir rubrique 4.3).

Altérations des fonctions psychomotrices le lendemain de la prise

Comme les autres sédatifs/hypnotiques, le zolpidem a des effets suppressifs sur le système nerveux central (SNC).

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 (voire 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.

Durée du traitement

La durée du traitement sera aussi courte que possible (voir rubrique 4.2); elle ne dépassera pas 4 semaines, période de diminution progressive des doses comprise. Le traitement ne pourra être prolongé qu'après réévaluation de la situation.

Il peut être utile d'avertir le patient, en début de traitement, qu'il ne peut s'agir que d'un traitement de courte durée.

Amnésie

Les benzodiazépines et substances apparentées peuvent provoquer une amnésie antérograde. Cela se produit la plupart du temps quelques heures après la prise du médicament. Pour réduire ce risque, les patients doivent être sûrs de pouvoir dormir 8 heures sans interruption (voir 4.8)

Réactions psychiques et "paradoxaes"

On sait que des réactions telles que nervosité, agitation, irritabilité, agressivité, idées délirantes, explosions de colère, cauchemars, hallucinations, psychoses, somnambulisme, comportement inadapté, insomnie aggravée, délire et autres effets indésirables sur le comportement peuvent apparaître lors de l'utilisation de benzodiazépines et de substances apparentées. Si c'est le cas, l'utilisation du médicament doit être arrêtée. Ces réactions sont probablement plus fréquentes chez les sujets âgés.

Risques liés à l'utilisation concomitante d'opiacés :

L'utilisation concomitante de zolpidem et d'opiacés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de benzodiazépines ou de médicaments associés comme zolpidem, et d'opiacés doit se limiter à une utilisation chez des patients pour qui les alternatives thérapeutiques sont impossibles. S'il est décidé de prescrire zolpidem en même temps que des opiacés, il convient d'appliquer la posologie efficace la plus faible et la durée de traitement doit être la plus courte possible (voir également les recommandations posologiques générales à la rubrique 4.2).

Les patients doivent être suivis attentivement par rapport aux signes et symptômes de dépression respiratoire et ceux liés à la sédation. À cet égard, il est fermement conseillé d'informer les patients et leur entourage sur ces symptômes (voir la section 4.5).

Blessures graves

En raison de ses propriétés pharmacologiques, le zolpidem peut provoquer une somnolence et une diminution de la vigilance. Cela peut entraîner des chutes et d'éventuelles blessures graves, voir également la section 4.8.

Patients atteints du syndrome du QT prolongé

Une étude *in vitro* d'électrophysiologie cardiaque a montré que, à très haute concentration et en utilisant des cellules souches pluripotentes, le zolpidem peut réduire les courants potassiques via les canaux hERG. Les conséquences possibles pour les patients atteints du syndrome du QT long congénital sont inconnues. Par mesure de précaution, les patients connus pour être atteints du syndrome du QT long congénital ne devraient recevoir le zolpidem qu'après une évaluation soigneuse des risques et des bénéfices.

Groupes de patients spécifiques

Patients âgés ou affaiblis,

On recommande d'utiliser une dose réduite; voir posologie recommandée (rubrique 4.2).

En raison de l'effet myorelaxant du médicament, il existe - surtout chez les sujets âgés lorsqu'ils se lèvent la nuit - un risque de chute et donc de blessure.

Insuffisance rénale (voir rubrique 5.2)

Bien qu'il ne soit pas nécessaire d'adapter les doses, on fera preuve de prudence.

Insuffisance respiratoire chronique

On fera preuve de prudence lors de l'utilisation de zolpidem car il a été démontré que les benzodiazépines pouvaient déprimer le centre respiratoire. On tiendra également compte du fait que l'anxiété et l'agitation peuvent être des signes d'insuffisance respiratoire décompensée.

Insuffisance hépatique sévère

Les benzodiazépines et substances apparentées ne sont pas indiquées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère car elles peuvent favoriser l'apparition d'une encéphalopathie. Insuffisance hépatique légère à modérée - voir recommandations de dose (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.8).

Troubles psychotiques

Les benzodiazépines et substances apparentées ne sont pas indiquées en traitement primaire.

Dépression et suicidalité

Quelques études épidémiologiques suggèrent une augmentation de l'incidence des idées suicidaires, des tentatives de suicide et des suicides chez les patients atteints de dépression ou non, et traités par des benzodiazépines ou d'autres agents hypnotiques, y compris le zolpidem. Un lien de cause à effet n'a toutefois pas été établi.

Bien qu'aucune interaction clinique, pharmacocinétique ou pharmacodynamique pertinente n'ait été démontrée avec les SSRI, le zolpidem sera utilisé avec prudence chez les patients présentant des symptômes dépressifs. Des tendances suicidaires peuvent être présentes. Vu le risque de surdosage intentionnel existant chez ces patients, on ne mettra à leur disposition qu'une quantité minimale de produit.

Les benzodiazépines et substances apparentées ne peuvent pas être utilisées comme seul traitement de la dépression ou de l'anxiété associée à une dépression (chez ces patients, elles peuvent mener au suicide).

Une dépression préexistante peut se révéler pendant l'utilisation d'hypnotiques/de sédatifs tels le zolpidem. Comme l'insomnie peut être un symptôme de la dépression, le patient doit être de nouveau évalué si l'insomnie persiste.

Antécédents d'abus d'alcool ou de drogues

Les benzodiazépines et substances apparentées seront prescrites avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues. Ces patients seront étroitement surveillés pendant l'utilisation de zolpidem en raison du risque d'accoutumance et de dépendance psychologique.

Excipients

Lactose

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) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

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

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

Alcool

La consommation simultanée d'alcool est déconseillée. L'effet sédatif de ce médicament peut être augmenté lorsqu'il est associé à de l'alcool. Cela influence négativement la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Dépresseurs du SNC

La prudence est de mise lors de l'association de zolpidem avec d'autres médicaments qui dépriment le SNC (voir rubrique 4.4).

Il peut y avoir augmentation de l'effet SNC-déprimant en cas d'association avec des antipsychotiques (neuroleptiques), des hypnotiques, des anxiolytiques/sédatifs/myorelaxants, des antidépresseurs, des analgésiques narcotiques, des antiépileptiques, des anesthésiques et des antihistaminiques sédatifs (voir rubriques 4.8 et 5.1). Dès lors, l'utilisation concomitante du zolpidem avec ces médicaments peut augmenter la somnolence et les altérations des fonctions psychomotrices le lendemain, y compris la capacité de conduire (voir rubriques 4.4 et 4.7). En plus, 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 fluoxetine, la sertraline et la venlafaxine.

L'utilisation concomitante de benzodiazépines ou de médicaments associés comme zolpidem, et d'opiacés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès du fait de l'effet dépresseur additif sur le SNC. La posologie et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante de la fluvoxamine peut augmenter le niveau sanguin de zolpidem.

L'utilisation simultanée est déconseillée.

En cas d'utilisation avec des analgésiques narcotiques, il peut également y avoir augmentation de l'euphorie pouvant renforcer la dépendance psychologique.

Inhibiteurs et inducteurs du CYP450

Le zolpidem est métabolisé *in vitro* par une série d'enzymes de la famille du cytochrome P450. La principale est la CYP3A4, avec une contribution de la CYP1A2.

La rifampicine induit le métabolisme du zolpidem, ce qui entraîne une diminution d'environ 60% des concentrations plasmatiques maximales et probablement une perte d'efficacité. Des effets comparables peuvent être attendus avec d'autres inducteurs puissants des enzymes du cytochrome P450 tels que la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis. L'administration concomitante de millepertuis peut réduire les concentrations sanguines du zolpidem. Elle n'est donc pas recommandée.

Les substances qui inhibent certaines enzymes hépatiques (en particulier la CYP3A4) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques et renforcer l'activité du zolpidem.

En cas d'administration simultanée de zolpidem et d'itraconazole (un inhibiteur de la CYP3A4), les effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ne sont cependant pas fondamentalement modifiés. La pertinence clinique de ces résultats est mal connue.

L'administration concomitante de zolpidem et de kétoconazole, un puissant inhibiteur de CYP3A4, a prolongé la demi-vie d'élimination du zolpidem. L'exposition totale au zolpidem a augmenté de 83 % et la clairance orale apparente a été abaissée. Il n'est pas nécessaire de réaliser un ajustement posologique systématique du zolpidem, mais les patients doivent être informés d'une possible augmentation de l'effet sédatif lorsque le kétoconazole et le zolpidem sont utilisés simultanément. Une réduction de la dose de zolpidem peut être envisagée lors de l'initiation du traitement par le kétoconazole.

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

Autres médicaments

Lorsque le zolpidem est administré avec de la warfarine, de l'halopéridol, de la chlorpromazine, de la digoxine ou de la ranitidine, aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été observée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Les femmes en âge de procréer

Si le zolpidem est prescrit à une femme en âge de procréer, elle doit être avertie de la nécessité de contacter son médecin en vue de l'interruption de son traitement, si elle projette ou suspecte une grossesse.

Grossesse

Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation de zolpidem chez les femmes enceintes.

Le zolpidem traverse la barrière placentaire.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Un grand nombre de grossesses (plus de 1000 grossesse) recueillies dans le cadre d'études de cohorte n'a pas mis en évidence la survenue de malformations suite à l'exposition à des benzodiazépines ou à des agents de type benzodiazépine au cours du premier trimestre de la grossesse. Cependant,

certaines études cas-témoins ont signalé une incidence accrue de fente labio-palatine associée à l'utilisation de benzodiazépines pendant la grossesse.

Des cas de diminution des mouvements fœtaux et de la variabilité cardiaque fœtale ont été décrits après l'administration de benzodiazépines ou d'agents de type benzodiazépine pendant le deuxième et/ou troisième trimestre de la grossesse. L'administration de zolpidem pendant la dernière phase de la grossesse ou pendant le travail a été associée à des effets chez les nouveau-nés, notamment hypothermie, hypotonie, difficultés à se nourrir (« syndrome du bébé mou ») et dépression respiratoire - , en raison de l'activité pharmacologique du médicament. Des cas de dépression respiratoire néonatale grave ont été signalés.

Chez les nouveau-nés dont la mère a utilisé des benzodiazépines ou des substances apparentées de manière prolongée pendant les derniers mois de sa grossesse, des symptômes de sevrage sont possibles en période postnatale suite à l'apparition d'une dépendance physique. Une surveillance appropriée du nouveau-né pendant la période postnatale est recommandée.

Le zolpidem ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, surtout au cours du premier trimestre.

Allaitement

De faibles quantités de zolpidem sont retrouvées dans le lait maternel. Le zolpidem ne sera dès lors pas utilisé chez les mères qui allaitent car l'effet sur le nouveau-né n'a pas encore été évalué.

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée sur l'effet de zolpidem sur la fertilité.

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

Zolpidem Teva 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 de 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

La somnolence diurne, l'engourdissement des émotions, la baisse de la vigilance, la confusion, la fatigue, les maux de tête, les vertiges, la faiblesse musculaire, l'ataxie et la vision double sont autant d'effets indésirables qui surviennent principalement au début du traitement et qui disparaissent généralement lors d'une utilisation répétée. D'autres effets indésirables, tels que des symptômes gastrointestinaux, des modifications de la libido et des réactions cutanées, sont rapportés.

Il semble que la survenue des effets indésirables liés à l'utilisation du zolpidem dépende de la dose ; ceci s'applique particulièrement à certains effets indésirables liés au système nerveux central.

Les fréquences des effets indésirables sont présentées selon la convention suivante :

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	($< 1/10\ 000$)
Fréquence indéterminée	(ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Il existe des preuves d'une relation entre la dose et la survenue d'événements indésirables associés à l'utilisation du tartrate de zolpidem, en particulier certains effets indésirables sur le SNC et sur le système gastro-intestinal.

Ces effets indésirables sont plus fréquents chez les patients âgés.

Les effets indésirables semblent dépendre de la sensibilité individuelle; ils sont plus fréquents dans l'heure suivant l'administration lorsque le patient ne se couche pas ou ne s'endort pas immédiatement (voir rubrique 4.2).

Infections et infestations

Fréquent : infections des voies aériennes supérieures, infections des voies aériennes inférieures

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : œdème angioneurotique (œdème de Quincke).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : trouble de l'appétit.

Affections psychiatriques

Fréquent : hallucinations³, agitation³, cauchemars³, dépression² (voir rubrique 4.4).

Peu fréquent : état de confusion, irritabilité, agitation intérieure, agressivité, somnambulisme (voir rubrique 4.4), humeur euphorique, parasomnie (voir rubrique 4.4).

Rare : modifications de la libido.

Très rare : illusions, dépendance⁴.

Fréquence indéterminée : abus⁴, réactions paradoxales aux médicaments³, comportement anormal³, psychose³, délire (voir rubrique 4.4).

Affections du système nerveux

Fréquent : somnolence, assoupissement le lendemain, émoussement des émotions, diminution de la vigilance, céphalées, étourdissements, ataxie, exacerbation de l'insomnie, troubles cognitifs¹, amnésie¹.

Peu fréquent : paresthésie, tremblements, troubles de l'attention, troubles du langage.

Fréquence indéterminée : niveau de conscience réduit.

Affections oculaires

Peu fréquent : diplopie, vision trouble.

Très rare : réduction de la vision.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquent : vertiges.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très rare : dépression respiratoire (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales

Fréquent : diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : augmentation des enzymes hépatiques.

Rare : lésions hépatocellulaires, cholestatiques ou de formes mixtes du foie (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : éruption cutanée, prurit, hyperhidrose.

Rare : urticaire.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : mal de dos.

Peu fréquent : arthralgie, myalgie, spasmes musculaires, douleur au cou, faiblesse musculaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : fatigue.

Rare : trouble de la marche.

Fréquence indéterminée : développement d'une tolérance au produit, chute (essentiellement chez les patients âgés et lorsque la prise de zolpidem n'est pas conforme aux informations de prescription).

¹ *Amnésie*

Une amnésie antérograde peut survenir avec l'utilisation de doses thérapeutiques ; le risque augmentant avec les doses plus élevées. L'amnésie peut être associée à un comportement inapproprié (voir rubrique 4.4).

² *Dépression*

Une dépression préexistante peut se manifester pendant l'utilisation de benzodiazépines ou d'agents de type benzodiazépine (voir rubrique 4.4).

³ *Réactions psychiatriques et « paradoxales »*

Des réactions telles que de la nervosité, de l'agitation, de l'irritabilité, de l'agressivité, du délire, de la colère, des cauchemars, des hallucinations, une psychose, un comportement inapproprié ou d'autres troubles du comportement peuvent se manifester lors de l'utilisation de benzodiazépines ou d'agents de type benzodiazépine. Dans de rares cas, ces réactions peuvent être sévères. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez les enfants et les personnes âgées.

⁴ *Dépendance*

L'utilisation (même à des doses thérapeutiques) peut entraîner une dépendance physique : l'arrêt du traitement peut entraîner des symptômes de sevrage ou de rebond (voir rubrique 4.4). Une dépendance psychique peut également se produire. Une utilisation abusive par des toxicomanes qui sont dépendants de diverses drogues a été également signalée.

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 l'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.

4.9 Surdosage

Symptômes

En cas de surdosage, lorsque le zolpidem est pris seul ou en association avec d'autres agents déprimant le système nerveux central (y compris l'alcool), on signale une altération de la conscience allant de la somnolence au coma et à des symptômes sévères comportant des issues fatales.

Des cas individuels ont été décrits où il y a eu rétablissement total après ingestion de doses allant jusqu'à 400 mg de zolpidem, ce qui correspond à 40 fois la dose recommandée.

Prise en charge

On prendra les mesures symptomatiques et les mesures de soutien qui s'imposent. Dans certains cas, un lavage gastrique est indiqué. Au besoin, on pourra administrer des liquides par voie intraveineuse. Si le lavage gastrique ne présente aucun intérêt, on pourra administrer du charbon activé pour réduire l'absorption. On envisagera une surveillance de la fonction respiratoire et cardiovasculaire. On évitera d'administrer des sédatifs, même en cas d'agitation.

L'administration de flumazénil peut être envisagée en cas de symptômes sévères.

Toutefois, l'administration de flumazénil peut contribuer à l'apparition de symptômes neurologiques (convulsions). Lors du traitement d'un surdosage médicamenteux, on tiendra toujours compte de la possibilité que le sujet ait absorbé plusieurs médicaments.

En raison de l'important volume de distribution et de la haute liaison du zolpidem aux protéines, l'hémodialyse et la diurèse forcée ne sont d'aucune efficacité. Les études d'hémodialyse chez des patients insuffisants rénaux ayant reçu des doses thérapeutiques ont montré que le zolpidem n'était pas dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: hypnotiques et sédatifs, substances apparentées aux benzodiazépines.
Code ATC: N05C F02.

Le zolpidem, une imidazopyridine, est un inducteur du sommeil apparenté aux benzodiazépines. Des études expérimentales ont montré qu'il présentait des propriétés sédatives à des doses moindres que celles nécessaires pour obtenir un effet anticonvulsivant, myorelaxant ou anxiolytique. Ces effets sont liés à une activité agoniste spécifique au niveau des récepteurs centraux faisant partie du complexe macromoléculaire GABA-oméga (BZ1 & BZ2) qui régule l'ouverture des canaux aux ions chlore. Le zolpidem agit essentiellement sur les récepteurs de type oméga (BZ1). La pertinence clinique de ce phénomène est mal connue.

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 chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Dans une étude randomisée contrôlée par placebo chez 201 enfants âgés de 6 à 17 ans ayant l'insomnie associée à « Attention Deficit Hyperactivity Disorder » (ADHD), n'a pas pu démontrer l'efficacité du zolpidem 0,25 mg/kg/jour (avec un maximum de 10 mg/jour) comparé au placebo. Des affections psychiatriques et du système nerveux comprennent le traitement le plus fréquemment émergé des effets indésirables observés avec le zolpidem versus placebo et comprenaient 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 est rapidement absorbé; l'action hypnotique apparaît très vite. Après administration orale, la biodisponibilité du zolpidem est d'environ 70%. Aux doses thérapeutiques, la cinétique est linéaire. Les taux plasmatiques thérapeutiques se situent entre 80 et 200 ng/ml. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 0,5 à 3 heures après l'administration. La variabilité interindividuelle est élevée (CV% de l'ASC est de 60-70% et pour la Cmax de 40-50%).

Distribution

Le volume de distribution est de 0,54 l/kg chez l'adulte; il chute à 0,34 l/kg chez le sujet âgé. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 92%. Le métabolisme "de premier passage" hépatique est d'environ 35%. Il a été établi que la liaison aux protéines n'était pas modifiée après administration répétée, ce qui montre l'absence de compétition entre le zolpidem et ses métabolites pour les sites de liaison.

Elimination

La demi-vie plasmatique moyenne est courte (2,4 heures); la durée d'action est de 6 heures maximum. Tous les métabolites sont pharmacologiquement inactifs; ils sont excrétés dans les urines (56%) et les fèces (37%).

Les études cliniques ont montré que le zolpidem n'était pas dialysable. La clairance est d'environ 300 ml/min.

Groupes de patients spéciaux

Chez les insuffisants rénaux, on note une diminution modérée de la clairance (indépendamment d'une éventuelle dialyse). Les autres paramètres pharmacocinétiques restent inchangés.

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

Chez les patients âgés, une diminution de la clairance d'environ 100 ml/min a été observée. Dans un groupe de patients âgés d'environ 81 à 95 ans, la concentration plasmatique maximale a augmenté d'environ 80 % sans augmentation significative de la demi-vie (environ 3 heures).

Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique, la biodisponibilité du zolpidem a été augmentée de 80 % et la demi-vie est passée de 2,4 heures chez les individus sains à 9,9 heures chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

Chez les sujets atteints de cirrhose hépatique, on a observé un quintuplement de l'AUC et un triplement de la demi-vie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets précliniques n'ont été observés qu'à des doses largement supérieures au taux d'exposition humaine ; ils sont dès lors très peu pertinents pour la pratique clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline

Glycolate d'amidon sodique de type A

Stéarate de magnésium

Hypromellose.

Enrobage :

Hypromellose

Dioxyde de titane (E 171)

Macrogol 400.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 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

Boîtes en carton contenant des plaquettes en PVC/PE/PVDC/Al ou PVC/PVDC-Al à 4, 5, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50 et 100 comprimés et à 50 comprimés en doses unitaires (PVC/PE/PVDC/Al ou PVC/PVDC-Al).

Flacons en HDPE contenant 30, 100 ou 500 comprimés, avec bouchon de sécurité en PP.

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

Teva Pharma Belgium S.A.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

Plaquette : BE233843
Flacon : BE233852

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

Date de première autorisation : 21/03/2002
Date de renouvellement de l'autorisation : 27/10/2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du RCP: 11/2023
Date d'approbation du RCP: 11/2023