

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zolpidem Sandoz 10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de tartrate de zolpidem.

Excipient à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé contient 54 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés, brillants, blancs, oblongs, biconvexes, (10,2 mm x 2,8 mm), présentant une ligne de cassure d'un côté.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le zolpidem est indiqué chez les adultes dans le traitement à court terme de l'insomnie. Le traitement n'est indiqué que si les troubles sont sévères, invalidants ou lorsqu'il plonge le sujet dans une extrême détresse.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être aussi court que possible. Il ne doit pas dépasser 4 semaines, la phase d'arrêt graduel comprise.

Dans certains cas, un traitement plus long que cette période peut s'avérer nécessaire. Il ne peut dans ce cas être mis en œuvre sans une réévaluation de l'état du patient, le risque d'abus et de dépendance augmentant avec la durée du traitement (voir rubrique 4.4).

Posologie

Adultes

Le traitement doit être pris en une seule fois et ne doit pas être réadministré au cours de la même nuit. Pour les adultes, la posologie journalière recommandée est de 10 mg, à prendre immédiatement avant le coucher. La dose quotidienne efficace la plus faible de zolpidem doit être utilisée et ne doit pas dépasser 10 mg.

Patients âgés et patients affaiblis

Chez les patients âgés ou affaiblis, qui peuvent être particulièrement sensibles aux effets du zolpidem, une dose quotidienne de 5 mg est recommandée (½ comprimé).

Cette dose ne doit être augmentée à 10 mg que lorsque la réponse clinique est insuffisante et que le

médicament est bien toléré.

Insuffisance hépatique

En raison de la clairance réduite et du métabolisme retardé, la dose ne devrait s'élever qu'à 5 mg de tartrate de zolpidem chez les patients ayant une fonction hépatique altérée (voir rubrique 4.3). Une attention particulière doit être portée aux patients âgés.

Une insuffisance hépatique sévère est une contre-indication (voir rubrique 4.3).

Insuffisance respiratoire chronique

Une dose plus faible est recommandée pour les patients présentant une insuffisance respiratoire chronique en raison du risque de dépression respiratoire (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

L'utilisation du zolpidem n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans en raison de l'insuffisance de données visant à étayer l'utilisation du médicament au sein de ce groupe. Les données obtenues dans le cadre d'essais cliniques contrôlés contre placebo sont présentées dans la rubrique 5.1.

Mode d'administration

Par voie orale.

Le comprimé pelliculé doit être pris avec un liquide (de l'eau), juste avant ou juste après le coucher.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Insuffisance hépatique sévère
- Syndrome des apnées du sommeil
- Myasthénie grave
- Insuffisance respiratoire aiguë et/ou sévère
- Comportement du sommeil inhabituel connu après la prise de zolpidem, voir rubrique 4.4

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Insuffisance respiratoire

Les hypnotiques ayant un effet de dépression respiratoire, des précautions doivent être prises lorsqu'on prescrit du zolpidem aux patients dont la fonction respiratoire est altérée (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, les recommandations de dose indiquées en rubrique 4.2 doivent être respectées. Le zolpidem est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère en raison du risque d'encéphalopathie (voir rubrique 4.2, 4.3 et 4.8).

Précautions

Généralités

Avant l'initiation du traitement par le zolpidem, il convient de clarifier et de traiter les causes spécifiques traitables de l'insomnie. Si aucune amélioration de l'insomnie n'est observée après 7 à 14 jours de traitement par le zolpidem, il est nécessaire de réévaluer le patient (plusieurs fois le cas échéant) et d'envisager de possibles troubles psychiatriques ou physiques primaires.

Patients âgés et affaiblis

Chez les patients âgés et affaiblis, il convient de respecter les recommandations posologiques données

à la rubrique 4.2. La prudence s'impose chez les patients âgés à risque de chute, en particulier en association avec des levers nocturnes.

Blessures graves

L'utilisation du zolpidem peut provoquer des chutes pouvant entraîner de graves blessures. Il est possible que la chute soit causée par des effets indésirables du zolpidem tels que l'ataxie, la faiblesse musculaire, les vertiges, la somnolence et la fatigue. Le risque de chute est plus élevé chez les patients âgés et si une dose plus élevée que la dose recommandée est utilisée.

Troubles psychiatriques

Les hypnotiques tels que le zolpidem ne sont pas recommandés pour le traitement primaire des psychoses.

Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante du zolpidem et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, le coma et la mort. En raison de ces risques, la prescription concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou des agents de type benzodiazépine tels que le zolpidem avec des opioïdes doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options de traitement ne sont pas possibles.

Si une décision est prise de prescrire le zolpidem en concomitance avec des opioïdes, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être aussi courte que possible (voir également la rubrique 4.2).

Les patients doivent être suivis de près pour détecter des signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. A cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants (s'il y a lieu) de manière à ce qu'ils connaissent ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Pensées suicidaires/tentatives de suicide/suicide et dépression

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.

L'utilisation concomitante d'ISRS n'a pas démontré de quelconque interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique pertinente (voir rubrique 4.5). Comme pour d'autres médicaments hypnotiques/sédatifs, le zolpidem doit être administré avec prudence chez les patients présentant des symptômes de dépression. La présence de tendances suicidaires est possible. La quantité la plus faible possible du zolpidem doit être donnée à ces patients pour prévenir la possibilité d'un surdosage intentionnel par le patient.

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.

Comme avec d'autres hypnotiques/sédatifs, le zolpidem, ne doit pas être utilisé sans traitement approprié de la dépression ou de l'anxiété associée à la dépression (le risque de suicide peut être accru chez ces patients).

Dysfonctionnement psychomoteur du lendemain

Comme d'autres hypnotiques/sédatifs, le zolpidem présente un effet déprimeur central. Le risque de dysfonctionnement psychomoteur le jour suivant la prise peut être accru si :

- le patient prend du zolpidem moins de 8 heures avant de réaliser des activités pour lesquelles il est nécessaire qu'il soit vigilant (voir rubrique 4.7) ;
- le patient prend une dose plus élevée que la dose recommandée ;

- le zolpidem est administré en même temps que d'autres déprimeurs sur le système nerveux central ou que d'autres médicaments qui augmentent la concentration de zolpidem dans le sang, ou en même temps que la consommation d'alcool ou de substances illicites (voir rubrique 4.5).

Le zolpidem doit être pris en une dose unique, juste avant le coucher, et ne pas être réadministré au cours de la même nuit.

Amnésie

Les hypnotiques/sédatifs tels que le zolpidem peuvent induire une amnésie antérograde (perte de mémoire sur une certaine période de temps), en particulier au cours des premières heures après la prise. Afin de réduire ce risque, les patients doivent s'assurer de pouvoir dormir pendant 8 heures sans interruption (voir la rubrique 4.8).

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).

Autres réactions psychiatriques et « paradoxales »

Lors de l'utilisation d'hypnotiques/de sédatifs tels que le zolpidem, il est connu que d'autres réactions psychiatriques et dites « paradoxales » telles que des impatiences, une aggravation de l'insomnie, une agitation, de l'irritabilité, de l'agressivité, un délire, une colère, des cauchemars, des hallucinations, un comportement anormal et d'autres effets comportementaux indésirables, peuvent survenir. Dans ces cas, le traitement par le zolpidem doit être interrompu (voir rubrique 4.8).

Développement d'une tolérance

Après la prise répétée d'hypnotiques/de sédatifs pendant quelques semaines, une perte d'efficacité (tolérance) peut apparaître.

Dépendance

L'utilisation de zolpidem peut entraîner l'apparition d'un abus et/ou d'une dépendance physique et psychologique. Le risque de dépendance augmente en fonction de la dose et de la durée de traitement. Le risque d'abus et de dépendance est également plus grand chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques et/ou de consommation excessive d'alcool, de substances ou de drogues. Zolpidem doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients qui abusent ou ont abusé, qui sont dépendants ou ont été dépendants à l'alcool, à des médicaments ou à des drogues. Si une dépendance physique est installée, une interruption brutale du traitement s'accompagnera de symptômes de sevrage. Ces symptômes peuvent se manifester par des maux de tête, des douleurs musculaires, une anxiété extrême, une tension, des impatiences, de la confusion et de l'irritabilité. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent apparaître : perte de contact avec la réalité, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement et fourmillement dans les extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations ou crises d'épilepsie.

Avec l'utilisation d'hypnotiques/de sédatifs à courte durée d'action, tels que le zolpidem, des symptômes de sevrage peuvent également apparaître dans l'intervalle d'administration.

Utilisation chez des patients ayant des antécédents de consommation abusive d'alcool, de drogues ou de médicaments

Il convient de faire preuve d'une extrême prudence lors de l'utilisation du zolpidem chez des patients ayant une consommation abusive d'alcool, de drogues ou de médicaments dans leur anamnèse.

Insomnie de rebond

Après la fin du traitement, des symptômes temporaires de sevrage (phénomène de rebond) peuvent survenir où les symptômes qui ont conduit à un traitement par le zolpidem peuvent réapparaître sous une forme plus prononcée. Ce syndrome peut s'accompagner de changements de l'humeur, d'anxiété et d'impatiences.

Vu que le risque de symptômes de sevrage/phénomène de rebond est plus susceptible de se présenter en cas d'arrêt brutal du traitement, il est recommandé de mettre fin au traitement par une réduction graduelle de la dose.

Il est important que le patient soit conscient de la possibilité du phénomène de rebond, ce qui réduira l'anxiété en cas de survenue de tels symptômes à l'arrêt du médicament.

Il existe des indications selon lesquelles, dans le cas des benzodiazépines et des agents de type benzodiazépine ayant une courte durée d'action, les phénomènes de sevrage peuvent se manifester dans l'intervalle de la dose.

Patients atteints du syndrome du QT long

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.

Durée du traitement

La durée du traitement doit être la plus courte possible. Elle ne dépassera pas 4 semaines, y compris la période de réduction progressive de la dose. On ne prolongera pas le traitement au-delà de ces périodes sans avoir réévalué la situation (voir rubrique 4.2).

Il est recommandé d'informer le patient, lors de l'instauration du traitement, de la durée limitée du traitement et de la diminution graduelle de la dose.

Zolpidem Sandoz contient du lactose et du sodium

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.

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

De l'alcool ne devrait pas être consommé pendant le traitement par le zolpidem, car il altère et amplifie l'effet sédatif du zolpidem, et ce de manière non prévisible. Ceci influence l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.7).

Utilisation en association avec des dépresseurs du système nerveux central

Une augmentation de l'effet dépresseur central peut se produire en cas d'utilisation concomitante d'antipsychotiques (neuroleptiques), d'hypnotiques, d'anxiolytiques/de sédatifs, de myorelaxants, d'antidépresseurs, d'analgésiques narcotiques, d'antiépileptiques, d'anesthésiques et d'antihistaminiques sédatifs. En prenant ces médicaments en même temps que le traitement par

zolpidem, le risque de développer des effets secondaires comme des problèmes de somnolence et de dysfonctionnement psychomoteur du lendemain – y compris une altération des facultés liées à la conduite de véhicule – peut augmenter (voir rubrique 4.4 et 4.7). De plus, des cas isolés d'hallucinations visuelles ont été signalés chez les patients prenant du zolpidem avec des antidépresseurs, tels que le bupropion, la désipramine, la fluoxétine, la sertraline et la venlafaxine. L'administration concomitante de fluvoxamine est susceptible d'augmenter la concentration de zolpidem dans le sang ; il est déconseillé de prendre ces deux traitements en même temps.

Dans le cas des analgésiques narcotiques, une amplification de l'euphorie peut également se produire, entraînant une augmentation de la dépendance psychologique.

Opioides

L'utilisation concomitante d'hypnotiques/de sédatifs comme les benzodiazépines ou les médicaments apparentés comme le zolpidem et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de mort, en raison des effets dépressifs additifs sur le système nerveux central. La dose et la durée d'une utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs et inducteurs du CYP450

Le zolpidem est métabolisé par plusieurs enzymes hépatiques de la famille du cytochrome P450, la principale enzyme étant la CYP3A4, avec une contribution de la CYP1A2.

Les inducteurs de l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (p. ex. la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis) peuvent réduire l'effet hypnotique du zolpidem. L'administration concomitante de millepertuis peut réduire les concentrations sanguines du zolpidem. Elle n'est donc pas recommandée.

Les substances qui inhibent les enzymes hépatiques (en particulier la CYP3A4), tels que les antifongiques azolés, les antibiotiques macrolides et le jus de pamplemousse, peuvent augmenter les concentrations plasmatiques et l'efficacité du zolpidem. Toutefois, lorsque le zolpidem est administré avec de l'itraconazole (un inhibiteur de CYP3A4), les effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ne sont pas significativement différents. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

L'administration concomitante de zolpidem et de kétoconazole (200 mg, deux fois par jour), un puissant inhibiteur de CYP3A4, a prolongé la demi-vie d'élimination du zolpidem, a augmenté l'ASC totale et a diminué la clairance orale apparente par rapport au zolpidem plus placebo. L'ASC totale pour le zolpidem, en administration concomitante avec le kétoconazole, a augmenté d'un facteur 1,83 comparé au zolpidem seul. 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.

L'administration concomitante de ciprofloxacine peut augmenter le taux de zolpidem dans le sang. Une utilisation concomitante n'est pas recommandée.

Autres médicaments

L'administration concomitante de myorelaxants peut amplifier l'effet de relaxation musculaire, en particulier chez les patients âgés et à dose élevée (risque de chute).

Lorsque le zolpidem est administré avec de la ranitidine, aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été observée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

la reproduction.

Le zolpidem traverse la barrière placentaire.

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'action pharmacologique du médicament. Des cas de dépression respiratoire néonatale grave ont été signalés.

Par ailleurs, les bébés nés de mères ayant pris des hypnotiques/des sédatifs pendant des périodes prolongées en fin de grossesse peuvent avoir développé une dépendance physique et risquent de présenter des symptômes de sevrage pendant 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 nécessité de contacter son médecin pour interrompre la prise du médicament si elle a l'intention de débiter une grossesse ou si elle pense être enceinte.

Allaitement

Le zolpidem est excrété en faibles quantités dans le lait maternel. Le zolpidem ne doit dès lors pas être utilisé pendant l'allaitement.

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

Le zolpidem a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Il est important que les patients qui conduisent et ceux qui utilisent des machines soient conscients que, comme avec l'utilisation de tout autre hypnotique, il existe un risque qu'ils se sentent somnolents, endormis ou étourdis, que leur temps de réaction soit allongé, que leur vision soit trouble/double, qu'ils soient moins vigilants et qu'ils ne soient pas en mesure de conduire le matin suivant la prise du traitement (voir rubrique 4.8). Afin de minimiser ce risque, il est recommandé d'attendre au moins 8 heures à compter de la prise du zolpidem, avant de conduire, d'utiliser des machines et de travailler en hauteur.

L'inaptitude des patients à conduire et les comportements tels que le fait de conduire durant le sommeil (« *sleep-driving* ») sont des problèmes qui ont pu être observés lorsque le zolpidem était pris seul à des doses thérapeutiques.

La consommation d'alcool et la prise d'autres déprimeurs du SNC dans le cadre du traitement par zolpidem augmentent également le risque de survenue de tels comportements (voir rubrique 4.4 et

4.5). Il est important d'avertir les patients de ne consommer alcool ou tout autre substance psychoactive en aucune circonstance pendant le 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 gastro-intestinaux, 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	($\geq 1/100$, $< 1/10$) ;
Peu fréquent	($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ;
Rare	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ;
Très rare	($< 1/10\ 000$) ;
Fréquence indéterminée	(ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

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, aggravation de l'insomnie, dépression² (voir rubrique 4.4)

Peu fréquent : état de confusion, irritabilité³, agitation intérieure, agressivité, somnambulisme (marche ou conduite de véhicule pendant le sommeil, voir rubrique 4.4), humeur euphorique

Rare : modifications de la libido

Très rare : délires, dépendance⁴

Fréquence indéterminée : réactions paradoxales³ telles que colère, comportement anormal et psychose, abus⁴

Affections du système nerveux

Fréquent : sensations engourdies, maux de tête, somnolence, étourdissements, exacerbation de l'insomnie, troubles cognitifs tels que amnésie antérograde¹

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

Rare : vigilance réduite et ataxie

Affections oculaires

Peu fréquent : vision double (diplopie), vision trouble

Très rare : réduction de la vision

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

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquence indéterminée : chute (essentiellement chez les patients âgés et lorsque la prise de zolpidem n'est pas conforme aux informations de prescription) (voir rubrique 4.4).

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.

3) *Réactions psychiatriques et « paradoxales »*

Des réactions telles que des impatiences, 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 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

Signes et symptômes

Les intoxications par hypnotiques/sédatifs sont habituellement, en fonction de la dose ingérée, caractérisées par différents stades de dépression centrale, associés à la somnolence, la léthargie et la confusion mentale jusqu'à l'inconscience, la dépression respiratoire et circulatoire centrale et le coma. D'autres symptômes peuvent comprendre un trouble de la vision, des troubles de la parole, une dystonie, une ataxie et une faiblesse musculaire, ainsi que des « réactions paradoxales » (impatiences, hallucinations).

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 léger et à des symptômes sévères comportant des issues fatales.

Prise en charge en cas de surdosage

Le zolpidem n'est pas dialysable.

Des mesures générales symptomatiques et de soutien doivent être instaurées. Les patients présentant des symptômes d'intoxication légère doivent se reposer sous surveillance respiratoire et cardiaque.

Dans les cas plus graves, d'autres mesures (lavage gastrique, administration de charbon activé, stabilisation circulatoire, surveillance étroite) doivent être mises en place le cas échéant.

Les médicaments sédatifs doivent être suspendus même en cas d'agitation.

Si nécessaire, l'antagoniste spécifique des benzodiazépines, le flumazénil, peut être utilisé comme antidote. Toutefois, l'administration de flumazénil peut contribuer à l'apparition de symptômes neurologiques (convulsions).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Psycholeptiques, médicaments apparentés aux benzodiazépines
Code ATC : N05CF02

Le zolpidem est un hypnotique à courte durée d'action, semblable aux benzodiazépines, appartenant au groupe des imidazopyridines avec propriétés sédatives et hypnotiques. En outre, le zolpidem a également, dans une moindre mesure, un effet anxiolytique, anticonvulsivant et myorelaxant. Des études expérimentales ont montré que les effets sédatifs du zolpidem surviennent à des doses plus faibles que ses effets anticonvulsivants, myorelaxants ou anxiolytiques. En tant qu'agoniste spécifique du GABA, il exerce son effet essentiellement via le complexe récepteur GABA_A- ω_1 (BZ1) et la modulation du canal ion chlorure.

Les essais randomisés ont uniquement démontré l'efficacité du zolpidem à 10 mg.

Dans le cadre d'une étude randomisée en double aveugle, effectuée auprès de 462 volontaires en bonne santé et non âgés, souffrant d'insomnie transitoire, la prise de 10 mg de zolpidem a permis de réduire de 10 minutes la période moyenne nécessaire pour s'endormir, par rapport à la prise du placebo. La prise de 5 mg de zolpidem, quant à elle, a permis de réduire cette période de 3 minutes.

Dans le cadre d'une étude randomisée en double aveugle, effectuée auprès de 114 patients non âgés, souffrant d'insomnie chronique, la prise de 10 mg de zolpidem a permis de réduire de 30 minutes la période moyenne nécessaire pour s'endormir, par rapport à la prise du placebo. La prise de 5 mg de zolpidem, quant à elle, a permis de réduire cette période de 15 minutes.

Chez certains patients, une dose plus faible de 5 mg pourrait être suffisante.

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 contre placebo, d'une durée de 8 semaines, menée auprès de 201 patients âgés de 6 à 17 ans et souffrant d'insomnie et d'un trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), n'a pas permis de démontrer l'efficacité du zolpidem à une posologie de 0,25 mg/kg/jour (avec une posologie maximale de 10 mg/jour) par rapport au placebo. Des affections psychiatriques et du système nerveux ont été observées comme effets indésirables liés au traitement les plus fréquents durant le traitement par le zolpidem par rapport au placebo, dont des vertiges (23,5 % contre 1,5 %), des maux de tête (12,5 % contre 9,2 %) et des hallucinations (7,4 % contre 0 %) (voir rubriques 4.2 et 4.3).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le zolpidem est rapidement et presque complètement absorbé, les taux plasmatiques maximaux étant atteints en 0,5 à 3 heures.

La biodisponibilité absolue est d'environ 70 % en raison de l'effet de premier passage.

Distribution

Le zolpidem est rapidement distribué dans l'organisme à partir du compartiment central. Le zolpidem se lie fortement aux protéines plasmatiques (92 %) ; le volume de distribution est de 0,54 l/kg.

Les taux plasmatiques thérapeutiques se situent entre 80 et 200 ng/ml.

Biotransformation

Le zolpidem est métabolisé par plusieurs enzymes hépatiques du cytochrome P450, l'enzyme principale étant le CYP3A4 avec la contribution du CYP1A2. Les métabolites sont pharmacologiquement inactifs.

Élimination

La demi-vie d'élimination est relativement courte et est d'environ 2,4 (2 à 4) heures.

Le zolpidem est excrété sous la forme de ses métabolites à la fois via les reins (environ 56 %) et dans les selles (environ 37 %). Environ 1 % seulement est excrété sous forme inchangée.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique est linéaire aux doses thérapeutiques.

Populations particulières

Chez les patients âgées, la biodisponibilité du zolpidem est augmentée, la clairance et le volume de distribution (0,34 l/kg) sont réduits. La dose doit être ajustée en conséquence.

En cas d'insuffisance hépatique, la concentration plasmatique du zolpidem est augmentée, la demi-vie d'élimination est prolongée et la clairance plasmatique significativement réduite. Pour cette raison, la dose doit également être réduite chez ces patients. Chez les patients atteints de cirrhose du foie, une multiplication par quatre de l'exposition et une multiplication par trois de la demi-vie d'élimination ont été observées.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (notamment les patients dialysés), la clairance n'est que légèrement réduite et aucun ajustement de dose n'est habituellement nécessaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologies aiguë et chronique, toxicologie de la reproduction, génotoxicité et cancérogénèse, les données précliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets précliniques n'ont été observés qu'à des doses bien supérieures aux niveaux maximaux d'exposition humaine et sont donc peu significatifs pour une utilisation clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Dioxyde de silice colloïdale
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Acide succinique

Enrobage du comprimé :

Lactose monohydraté
Macrogol 4000
Hypromellose
Dioxyde de titane (agent colorant E 171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont conditionnés sous plaquettes en chlorure de polyvinyle/aluminium insérées dans une boîte en carton.

Les conditionnements contiennent 10, 20, 28, 30, 30x1, 50, 98, 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40

B-1800 Vilvoorde

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE232486

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

Date de première autorisation : 06 février 2001

Date de dernier renouvellement : 13 avril 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 02/2022