

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zolpidem EG 10 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 10 mg de hémitartrate de zolpidem.

#### Excipient à effet connu

Chaque comprimé pelliculé contient 85,88 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Le comprimé est blanc à blanc cassé, ovale, biconvexe, pelliculé et porte une ligne de sécabilité des deux côtés et les inscriptions "ZIM" et "10" d'un côté. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Le zolpidem est indiqué pour le traitement à court terme de l'insomnie chez les adultes dans les situations où l'insomnie est débilitante ou cause une détresse sévère chez le patient.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être aussi court que possible. Il ne doit pas dépasser 4 semaines, y compris la diminution progressive de la dose.

Dans certains cas, il peut être nécessaire de poursuivre le traitement au-delà de la période maximale de traitement; dans ce cas, la prolongation au-delà de la période maximale de traitement ne devrait pas avoir lieu sans une ré-évaluation de l'état du patient, car le risque d'abus et de dépendance augmente avec la durée du traitement (voir rubrique 4.4).

#### Adultes

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

La dose journalière recommandée pour les adultes est de 10 mg, à prendre 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.

#### Populations particulières

#### Personnes âgées

Chez les personnes âgées ou débilitées pouvant être particulièrement sensibles aux effets du zolpidem, il est conseillé d'utiliser une dose de 5 mg. Il ne faut augmenter cette dose à 10 mg qu'en cas de réponse clinique inadéquate et de bonne tolérance au médicament.

#### *Insuffisance hépatique légère à modérée*

Comme la clairance et le métabolisme du hémitartrate de zolpidem sont réduits en cas d'insuffisance hépatique, la posologie doit commencer à 5 mg chez ces patients. Il ne faut augmenter cette dose à 10 mg qu'en cas de réponse clinique inadéquate et de bonne tolérance au médicament. L'utilisation en cas d'insuffisance hépatique sévère est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

#### Dose maximale

Chez tout patient, la dose quotidienne totale de zolpidem ne doit pas dépasser 10 mg.

#### Population pédiatrique

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

#### Mode d'administration

Voie orale.

Il faut prendre le produit avec une boisson, juste avant le coucher.

### **4.3 Contre-indications**

Hémitartrate de zolpidem est contre-indiqué chez les patients présentant :

- une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- une insuffisance hépatique sévère
- une insuffisance respiratoire aiguë et/ou sévère
- une expérience précédente de trouble du sommeil complexe après la prise du zolpidem (voir rubrique 4.4)
- un syndrome d'apnées du sommeil
- myasthénie grave

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### **Mises en garde**

Le médecin prescripteur doit tenir compte des informations générales décrites ci-dessous, concernant les effets observés suite à l'administration de benzodiazépines ou d'autres agents hypnotiques.

#### Insuffisance respiratoire

Comme les hypnotiques ont la capacité de déprimer la fonction respiratoire, des précautions doivent être observées si le zolpidem est prescrit à des patients dont la fonction respiratoire est altérée.

#### Durée du traitement

Le traitement doit être le plus court possible (voir rubrique 4.2), mais ne doit pas dépasser 4 semaines, en incluant la phase de réduction progressive de la posologie. Il ne faut dépasser cette durée qu'après avoir réévalué la situation.

Au début du traitement, il peut s'avérer utile d'informer le patient que le traitement sera de durée limitée.

#### Risque de l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de Zolpidem EG et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés comme Zolpidem EG avec des opioïdes doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options de traitement sont impossibles. Si la décision a été prise de prescrire Zolpidem EG en concomitance avec des opioïdes, la dose efficace la plus faible sera utilisée et la durée du traitement sera la plus courte possible (voir aussi la recommandation posologique générale dans la rubrique 4.2).

Les patients doivent être étroitement suivis au niveau des signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. Dans cette optique, il est vivement recommandé d'informer les patients et leur entourage d'être conscients de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

#### Insuffisance hépatique

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

### Dépendance

L'utilisation de zolpidem peut conduire au développement d'abus et/ou d'une dépendance physique et psychique à ces médicaments. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement. Le risque est également plus important chez les patients avec des antécédents de affections psychiatriques et/ou d'abus d'alcool, de substances illicites ou de médicaments. Le zolpidem doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients qui souffrent ou ont souffert d'abus d'alcool, de substances illicites ou de médicaments, ou qui présentent ou ont présenté une dépendance à l'alcool, des substances illicites ou des médicaments. Une fois qu'une dépendance physique s'est développée, l'arrêt brutal du traitement sera associé à des symptômes de sevrage. Ceux-ci peuvent être : céphalées, douleur musculaire, anxiété extrême, agitation, confusion mentale et irritabilité. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent survenir : manque de réalisme, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement ou picotement des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations et convulsions épileptiques.

### Précautions

La cause de l'insomnie doit être identifiée, dans la mesure du possible, et les facteurs sous-jacents sont à traiter avant de prescrire un hypnotique. Ne pas réussir à résoudre l'insomnie après 7 à 14 jours de traitement, peut indiquer l'existence d'une atteinte primaire psychiatrique ou physique et le patient doit être soigneusement ré-évalué, à intervalles réguliers.

### **Groupes spécifiques de patients**

#### Patients âgés ou débilisés:

doivent recevoir une dose plus faible: voir posologie recommandée (rubrique 4.2).

Vu l'effet myorelaxant, il existe un risque de chutes et par conséquent de blessures, en particulier chez les patients âgés se levant durant la nuit.

#### Maladies psychotiques:

Les hypnotiques tels que le zolpidem ne sont pas recommandés comme traitement de première intention des psychoses.

#### Utilisation chez les patients ayant des antécédents d'abus de drogues ou d'alcool

Une extrême prudence doit être exercée lors de la prescription à des patients ayant des antécédents d'abus de drogues ou d'alcool. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils reçoivent du hémitartrate de zolpidem ou tout autre hypnotique, car ils présentent un risque d'accoutumance et de dépendance psychologique.

#### Dysfonctionnement psychomoteur du lendemain

Comme d'autres médicaments sédatifs/hypnotiques, le zolpidem a des effets déprimeurs sur le système nerveux central. Le risque de dysfonctionnement psychomoteur le jour suivant la prise, y compris le risque d'altération de l'aptitude à conduire, 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 qu'un autre médicament ayant des déprimeurs sur le SNC ou qu'un qui augmente 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 sédatifs/hypnotiques tel que le zolpidem, peuvent induire une amnésie antérograde. Cet état survient le plus souvent plusieurs heures après l'ingestion du produit. Pour diminuer ce risque, les patients doivent s'assurer qu'ils pourront avoir une durée de sommeil ininterrompue de 8 heures (voir rubrique 4.8).

#### Dépression et suicidalité

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

Bien que des interactions cliniques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pertinentes avec des SSRI n'aient pas été mises en évidence (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions), comme avec d'autres médicaments sédatifs/hypnotiques, l'hémitartrate de zolpidem doit être administré avec prudence chez les patients présentant des symptômes de dépression.

Des tendances suicidaires peuvent se présenter. Pour éviter la possibilité d'un surdosage intentionnel par le patient, la quantité la plus faible possible de médicament doit être donnée à ces patients. Une dépression préexistante peut se révéler pendant l'utilisation du zolpidem. Comme l'insomnie peut être un symptôme de la dépression, le patient doit être de nouveau évalué si l'insomnie persiste.

Il ne faut pas utiliser les benzodiazépines et les substances apparentées aux benzodiazépines comme seul traitement de la dépression ou de l'anxiété associée à la dépression (chez ces patients, cela peut précipiter la survenue d'un suicide).

### **Informations générales**

#### Tolérance

L'efficacité des effets hypnotiques des médicaments sédatifs/hypnotiques peut diminuer à la suite d'une utilisation répétée pendant quelques semaines.

#### Insomnie de rebond

Un syndrome transitoire, se manifestant par une recrudescence sous une forme améliorée des symptômes qui ont motivé l'instauration de votre traitement par des agents sédatifs/hypnotiques, 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. 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 lorsque cela est cliniquement indiqué. 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. Dans le cas des médicaments sédatifs/hypnotiques à courte durée d'action, des phénomènes de sevrage peuvent se manifester dans l'intervalle posologique, surtout quand le dosage est élevé.

#### 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, voir aussi rubrique 4.8.

#### Patients atteints du syndrome du QT long

Un examen électrophysiologique du cœur in vitro montre que, dans des conditions expérimentales avec des cellules souches pluripotentes et à une concentration très élevée, le zolpidem peut bloquer les canaux potassiques hERG. Les conséquences possibles pour les patients atteints du syndrome du QT long congénital sont inconnues. Par mesure de précaution, il convient de considérer avec attention le rapport entre les avantages et les risques du traitement par zolpidem chez les patients connus pour être atteints du syndrome du QT long congénital.

#### Autres réactions psychiatriques et « paradoxales »

Il est connu que d'autres réactions psychiatriques et « paradoxales » telles que nervosité, aggravation de l'insomnie, agitation, irritabilité, agressivité, idées délirantes, colère, cauchemars, hallucinations,

psychoses, comportement anormal, et autres troubles du comportement peuvent survenir avec les sédatifs/hypnotiques tels que le zolpidem. En cas de survenue de ces réactions, l'utilisation du produit doit être arrêtée. Ces réactions sont plus fréquentes chez le sujet âgé.

#### Somnambulisme et comportements associés

Un trouble du sommeil complexe, notamment du somnambulisme et d'autres comportements associés tels que la conduite d'un véhicule en dormant, la préparation et la consommation d'un repas, téléphoner ou avoir des relations sexuelles, sans se souvenir de ces actes, ont été rapportés chez des patients sous zolpidem et non totalement éveillés. Ces comportements peuvent survenir après la première ou les quelques premières utilisations de zolpidem. Il convient d'arrêter le zolpidem 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 substances déprimant le système nerveux central, en association avec zolpidem, semble accroître le risque de tels comportements, tout comme l'utilisation de zolpidem à des doses supérieures à la dose maximale autorisée.

*Patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2):*

Même s'il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie, la prudence reste de rigueur.

#### Excipients

Ce médicament contient du 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.

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

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

#### Alcool

La prise concomitante d'alcool est déconseillée. En cas d'association à l'alcool, l'effet sédatif peut augmenter, ce qui affecte l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

#### Autres dépresseurs du SNC

La prudence est de rigueur lorsqu'on associe Zolpidem EG à d'autres médicaments déprimant le SNC (voir rubrique 4.4).

L'effet dépresseur sur le SNC peut augmenter en cas d'utilisation concomitante d'antipsychotiques (neuroleptiques), d'hypnotiques, d'anxiolytiques/sédatifs, d'antidépresseurs, d'analgésiques narcotiques, de médicaments anti-épileptiques, d'anesthésiques et d'antihistaminiques sédatifs. Par conséquent, la prise concomitante de zolpidem avec ces médicaments peut augmenter la somnolence et l'aggravation des fonctions psychomotrices le jour suivant, y compris l'altération de la capacité à conduire (voir rubriques 4.4 et 4.7). Des cas isolés d'hallucination visuelle ont été rapportés chez les patients prenant du zolpidem en association avec des antidépresseurs comme le bupropion, la desipramine, la fluoxétine, la sertraline et la venlafaxine.

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

En cas d'administration d'analgésiques narcotiques, un renforcement de l'euphorie peut également survenir et donner lieu à une augmentation de la dépendance psychologique.

#### Opioides

L'utilisation concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés comme zolpidem avec des opioides augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets dépresseurs du système nerveux central. La posologie et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

### Inhibiteurs et inducteurs du CYP450

Les substances qui inhibent les enzymes hépatiques (en particulier le cytochrome P450) peuvent augmenter l'activité de certains hypnotiques comme le zolpidem.

Le zolpidem est métabolisé par plusieurs enzymes hépatiques du cytochrome P450, la principale enzyme étant le CYP3A4 avec la contribution du CYP1A2. L'effet pharmacodynamique du zolpidem est diminué lorsqu'il est administré avec un inducteur du CYP3A4 tel que la rifampicine et le millepertuis. L'administration concomitante de millepertuis peut diminuer les taux sanguins de zolpidem, l'utilisation concomitante n'est pas recommandée.

Néanmoins, lorsqu'on a administré simultanément le zolpidem et l'itraconazole (un inhibiteur du CYP3A4), sa pharmacocinétique et sa pharmacodynamique n'ont pas été significativement modifiées. On ignore la pertinence clinique de ces résultats.

L'administration concomitante du zolpidem avec le kétoconazole (200 mg/2 fois par jour) un puissant inhibiteur du CYP3A4 a prolongé la demi-vie d'élimination de zolpidem, augmenté l'aire sous la courbe (AUC) et diminué la clearance orale apparente par comparaison au zolpidem administré avec placebo. L'AUC totale pour le zolpidem a été peu augmentée en co-administration avec le kétoconazole, dans un facteur de 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 la ciprofloxacine peut augmenter le niveau sanguin de zolpidem. L'utilisation simultanée est dès lors déconseillée.

### Autres médicaments

Lors de l'administration de zolpidem avec de la warfarine, de l'halopéridol, de la chlorpromazine, de l'itraconazole, de la digoxine, 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 chez les animaux n'indiquent pas d'effets néfastes directs ou indirects quant à la toxicité reproductive.

Le zolpidem traverse la barrière placentaire.

Une grande quantité de données sur les femmes enceintes (plus de 1 000 issues de grossesse) recueillies dans le cadre d'études de cohorte n'ont 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 de cas 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 sédatifs/hypnotiques de manière chronique 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 l'on prescrit Zolpidem EG à une femme en âge de procréer, il faut l'avertir qu'elle doit consulter son médecin pour interrompre la prise du médicament, si elle envisage de tomber enceinte ou qu'elle pense l'être.

#### Allaitement

Le zolpidem passe en quantités minimales dans le lait maternel. L'utilisation du zolpidem chez les mères qui allaitent n'est donc pas recommandée. L'effet du zolpidem sur les nouveau-nés/nourrissons n'est pas connu.

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

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

Il faut 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 le fait de conduire durant le sommeil (« sleep-driving ») sont apparus sous zolpidem utilisé seul à dose thérapeutique.

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

Dans cette rubrique, les fréquences des effets indésirables sont définies de la manière 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 ( $< 1/10.000$ ); inconnu (ne pouvant pas être estimé sur base des données disponibles).

Certaines données probantes indiquent que les effets indésirables liés à l'utilisation du zolpidem – notamment certains effets sur le SNC - dépendent de la dose. Comme recommandé dans la rubrique 4.2, ces effets seraient théoriquement moindres lorsque le zolpidem est pris immédiatement avant d'aller au lit ou au lit. Ils sont également plus fréquents chez les patients âgés.

#### Infections et infestations

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

#### Affections du système immunitaire

*Fréquence indéterminée:* angio-œdème

#### Troubles du métabolisme et de la nutrition

*Fréquence indéterminée:* trouble de l'appétit

#### Affections psychiatriques

*Fréquent :* hallucinations, agitation, cauchemars, dépression (voir rubrique 4.4)

*Peu fréquent:* état de confusion, irritabilité, impatiences, agression, somnambulisme (voir rubrique 4.4), humeur euphorique, comportement de sommeil complexe (voir rubrique 4.4)

*Rare:* trouble de la libido

*Très rare:* délires, dépendance, des symptômes de sevrage ou des effets rebond peuvent survenir après l'arrêt du traitement

*Fréquence indéterminée:* accès de colère, comportement anormal

La plupart de ces effets indésirables psychiatriques relèvent de réactions paradoxales (voir rubrique 4.4).

*Affections du système nerveux*

*Fréquent:* Somnolence (aussi le lendemain), vigilance réduite, céphalées, vertiges, aggravation de l'insomnie, troubles cognitifs tels que troubles de la mémoire (déficience de mémoire, amnésie, amnésie antérograde), ataxie

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

*Rare:* vigilance réduite

*Affections oculaires*

*Fréquent:* Diplopie, vision trouble

*Rare:* trouble visuel

*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:* Rash, prurit, hyperhydrose

*Rare:* Urticaire

*Affections musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os*

*Fréquent:* mal de dos

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

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

*Fréquent:* fatigue.

*Rare:* troubles de la marche, chute (prédominant chez les patients âgés et quand le zolpidem n'est pas pris selon les recommandations de prescription) (voir rubrique 4.4))

*Fréquence indéterminée:* tolérance au produit

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 – B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: [www.notifierunefffetindesirable.be](http://www.notifierunefffetindesirable.be)

**Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan

54 511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex

Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87

E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des Médicaments  
20, rue de Bitbourg  
L-1273 Luxembourg-Hamm  
Tél.: (+352) 2478 5592  
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

#### **4.9 Surdosage**

##### Signes et 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 l'altération de la conscience allant au coma et à des symptômes plus sévères comportant des issues fatales.

Suite à des surdosages allant jusqu'à 400 mg de zolpidem (soit 40 fois la posologie recommandée), les individus ont totalement récupéré.

##### Traitement

Il faut utiliser des mesures générales symptomatiques et de soutien. Si cela s'avère approprié, il faut effectuer un lavage gastrique immédiat et si nécessaire, administrer des fluides par voie intraveineuse. Si la vidange gastrique n'apporte aucun bénéfice, il faut administrer du charbon activé pour réduire l'absorption. Il faut envisager une surveillance des fonctions respiratoire et cardiovasculaire. Il faut éviter l'usage de sédatifs, même en cas d'agitation.

L'utilisation de flumazénil peut être envisagée en cas de symptômes sévères. Cependant l'administration de flumazénil peut contribuer à la survenue de symptômes neurologiques (convulsions).

Lors du traitement d'un surdosage en tout médicament, il faut garder à l'esprit que plusieurs agents peuvent avoir été pris.

Etant donné que le zolpidem a un volume de distribution élevé et un taux élevé de liaison aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse et la diurèse forcée ne sont pas des mesures efficaces. Des études d'hémodialyse réalisées chez des patients ayant une insuffisance rénale et recevant des doses thérapeutiques ont démontré que le zolpidem ne s'élimine pas par hémodialyse.

## **5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Hypnotiques et sédatifs. Médicaments apparentés aux benzodiazépines.  
Code ATC: N05C F02

L'hémitartrate de zolpidem est une imidazopyridine qui se lie sélectivement au sous-type de récepteur oméga-1 (également connu sous le nom de sous-type benzodiazépine-1) qui est l'unité alpha du complexe récepteur GABA-A. Alors que les benzodiazépines se lient de manière non sélective aux trois sous-types de récepteurs oméga, l'hémitartrate de zolpidem se lie préférentiellement au sous-type oméga-1. La pertinence clinique n'est pas connue. La modulation du canal anionique chlorure via ce

récepteur conduit aux effets sédatifs spécifiques mis en évidence par l'hémitartrate de zolpidem. Ces effets sont inversés par le flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines.

Chez l'animal: La liaison sélective du zolpidem aux récepteurs oméga-1 peut expliquer la quasi-absence aux doses hypnotiques des effets myorelaxants et anticonvulsivants chez l'animal qui sont normalement présentés par les benzodiazépines non sélectives pour les sites oméga-1.

Chez l'homme: La préservation du sommeil profond (stades 3 et 4 - sommeil lent) peut s'expliquer par la fixation sélective des oméga-1 par le tartrate de zolpidem. Tous les effets identifiés du tartrate de zolpidem sont inversés par le flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines.

Les études préliminaires à dose unique n'ont pas révélé d'effets déprimeurs respiratoires chez les sujets normaux ou dans la BPCO légère ou modérée.

Le tartrate de zolpidem agit rapidement et doit donc être pris immédiatement avant de se coucher ou au lit.

Les essais randomisés ont seulement démontré l'efficacité de zolpidem à la dose de 10 mg.

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

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

#### Population pédiatrique

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### Absorption

L'hémitartrate de zolpidem subit une absorption rapide et son effet hypnotique apparaît rapidement. Après administration orale, la biodisponibilité est de 70% et dans l'intervalle des doses thérapeutiques, il présente une cinétique linéaire. Le pic plasmatique est atteint dans les 30 minutes à 3 heures.

#### Distribution

Chez l'adulte, le volume de distribution est de 0,54 l/kg  $\pm$  0.02 l/kg et diminue à 0,34 l/kg  $\pm$  0.05 l/kg chez le patient très âgé.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 92,5%  $\pm$  0.1 %. Le métabolisme hépatique de premier passage s'élève à environ 35%. On a révélé que des administrations répétées ne modifiaient pas la liaison aux protéines, ce qui indique l'absence de compétition entre le zolpidem et ses métabolites pour les sites de liaison.

#### Élimination

Le temps de demi-vie d'élimination est court, avec une moyenne de 2,4 heures (0.7-3.5) et une durée d'action de maximum 6 heures.

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

Des études ont révélé que le zolpidem ne s'élimine pas par dialyse.

#### Populations particulières

Les concentrations plasmatiques sont augmentées chez les patients âgés et les patients atteints d'insuffisance hépatique. Chez les patients ayant une insuffisance rénale, dialysés ou non, il y a une réduction modérée de la clairance. Les autres paramètres pharmacocinétiques ne se modifient pas.

-

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Aucune donnée d'intérêt thérapeutique.

## **6 DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé:

Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline  
Glycolate d'amidon sodique de type A  
Stéarate de magnésium  
Hypromellose

#### Pelliculage:

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol 400

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

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

A conserver dans l'emballage d'origine.

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

Les comprimés pelliculés sont emballés dans:

- des plaquettes en PVC/PE/PVDC/Al dans des boîtes en carton
- des flacons en HDPE fermés par une fermeture en PP avec sécurité enfant

Zolpidem EG comprimés pelliculés est disponible sous forme de:

- boîtes contenant 4, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 25, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150 ou 500 comprimés sous plaquettes
- piluliers contenant 30, 100 ou 500 comprimés, fermés par une fermeture avec sécurité enfant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Resumé des caractéristiques du produit

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

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA  
Esplanade Heysel b22  
1020 Bruxelles

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

Plaquettes: BE233177  
Piluliers: BE233195

## **9 DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 14/03/2002.  
Date de renouvellement de l'autorisation : 13/10/2006

## **10 DATE D'APPROBATION DU TEXTE**

Date d'approbation du texte : 05/2022  
Date de mise à jour du texte : 04/2024