ANSM - Mis à jour le : 08/02/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

STILNOX 10 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tartrate de zolpidem..... 10 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Les indications sont limitées à un traitement à court-terme des troubles sévères du sommeil chez l'adulte :

- insomnie occasionnelle,
- insomnie transitoire.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Dose

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

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

La prise doit avoir lieu immédiatement au moment du coucher.

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

Sujets âgés ou fragilisés

Les sujets âgés ou fragilisés étant particulièrement sensibles aux effets du zolpidem, la posologie recommandée dans cette population est de 5 mg (soit 1/2 comprimé).

Insuffisants hépatiques

L'élimination et le métabolisme du zolpidem étant diminués en cas d'insuffisance hépatique, le traitement doit être initié chez ces patients à la posologie de 5 mg par jour, en prêtant une attention particulière chez les sujets âgés.

Dans tous les cas, la posologie ne doit pas dépasser 10 mg par jour.

STILNOX 10 mg, comprimé pelliculé sécable peut être prescrit, soit de façon continue, soit à la demande, selon la symptomatologie du patient.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité du zolpidem n'a pas été démontrée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Par conséquent, le zolpidem n'est pas recommandé dans cette population. Les données disponibles des essais cliniques contrôlés *versus* placebo sont présentées en rubrique 5.1.

Durée

Comme avec tous les hypnotiques, l'utilisation à long terme du zolpidem n'est pas recommandée. Le traitement doit être aussi bref que possible et ne doit pas excéder 4 semaines, y compris la période de réduction de la posologie (voir rubrique 4.4).

La durée du traitement doit être présentée au patient :

- 2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle (comme par exemple lors d'un voyage),
- 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire (comme lors de la survenue d'un événement grave).

Les traitements très brefs ne nécessitent pas d'arrêt progressif.

La prolongation du traitement au-delà de la période maximale préconisée ne doit pas avoir lieu sans réévaluation de l'état du patient, car le risque d'abus et de dépendance augmente avec la durée du traitement (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- insuffisance respiratoire sévère,
- syndrome d'apnée du sommeil,

- insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie),

- antécédents de comportements complexes du sommeil après la prise de zolpidem (voir rubrique 4.4),

- myasthénie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

TOLERANCE PHARMACOLOGIQUE

L'effet sédatif ou hypnotique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

ABUS ET DEPENDANCE

Tout traitement par le zolpidem, notamment en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un usage abusif et/ou un état de pharmacodépendance physique et psychique.

Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement.

Des cas de dépendance ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par le zolpidem pendant plus de 4 semaines. Le risque d'abus et de dépendance est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques et/ou de dépendance à l'alcool, aux drogues ou d'abus de médicaments. Le zolpidem doit être utilisé avec une extrême précaution chez les patients souffrant ou présentant des antécédents d'alcoolisme ou d'usage de substance(s).

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.

SYNDROME DE SEVRAGE

A l'arrêt du traitement, un syndrome de sevrage peut apparaitre.

Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.

D'autres symptômes sont plus rares : agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, délire, convulsions.

Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.

L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.

Voir rubrique 4.4, paragraphe « MODALITÉS D'ARRÊT PROGRESSIF DU TRAITEMENT ».

PHENOMENE DE REBOND

Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'insomnie qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.

Voir rubrique 4.4, paragraphe « MODALITÉS D'ARRÊT PROGRESSIF DU TRAITEMENT ».

ALTERATIONS DES FONCTIONS PSYCHOMOTRICES

Comme d'autres médicaments sédatifs/hypnotiques, le zolpidem a des effets dépresseurs sur le Système Nerveux Central (SNC).

Des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

Le risque d'altération des fonctions psychomotrices, dont l'aptitude à conduire, augmente dans les situations suivantes :

- prise de ce médicament moins de 8 heures avant d'exercer une activité qui requiert une vigilance (voir rubrique 4.7) ;
- prise d'une dose supérieure à la dose recommandée ;
- coadministration avec d'autres dépresseurs 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 rubriques 4.5 et 4.7).

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

AMNESIE

Une amnésie antérograde est susceptible d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

Pour diminuer ces risques, les patients doivent s'assurer qu'ils pourront avoir une durée de sommeil ininterrompue de 8 heures (voir rubrique 4.8).

TROUBLES DU COMPORTEMENT

Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire.

Peuvent être observés :

- insomnie exacerbée, cauchemars, agitation, nervosité,
- délire ou idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique,
- désinhibition avec impulsivité,
- euphorie, irritabilité,
- amnésie antérograde,
- suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :

- comportement inhabituel pour le patient,
- comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient,

- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.

SOMNAMBULISME ET COMPORTEMENTS ASSOCIES

Des comportements complexes du sommeil, notamment le somnambulisme et d'autres comportements associés tels que conduire en état de somnambulisme, préparer et consommer des aliments, passer des appels téléphoniques ou avoir des relations sexuelles, accompagnés d'amnésie au réveil, ont été rapportés chez des patients qui ont pris du *z*olpidem et n'étaient pas totalement éveillés. Ces évènements peuvent se produire après la première prise ou toute utilisation ultérieure de *z*olpidem. Le traitement par zolpidem doit être immédiatement arrêté si un patient présent*e* un comportement complexe du sommeil, en raison du risque pour lui-même et son entourage (voir rubrique 4.3). La consommation d'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central avec du *z*olpidem semble augmenter le risque de tels comportements, tout comme la prise de zolpidem à des doses supérieures à la dose maximale recommandée.

RISQUE D'ACCUMULATION

Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (voir rubrique 5.2).

Chez les personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.

Une adaptation posologique peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

Ceci n'est pas attendu avec le zolpidem en cas d'insuffisance rénale, compte-tenu de son métabolisme (voir rubrique 5.2).

RISQUE EN CAS DE PRISE CONCOMITANTE D'OPIOÏDES

La prise concomitante de zolpidem et d'opioïdes peut entrainer une sédation, une dépression respiratoire, un coma et un décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante d'opioïdes et de médicaments sédatifs, comme les benzodiazépines ou produits apparentés, tel que le zolpidem doit être réservée aux patients pour lesquels les alternatives thérapeutiques ne sont pas possibles.

Si la décision est prise de prescrire de façon concomitante du zolpidem et des opioïdes, la dose efficace la plus faible doit être prescrite et la durée de traitement doit être la plus courte possible (voir rubrique 4.2). Le patient doit être étroitement suivi concernant les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation. Dans ce cadre, il est fortement recommandé de sensibiliser le patient et son entourage sur ces symptômes (voir rubrique 4.5).

SUJET AGE

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population, et en raison de la fréquence plus importante des troubles du comportement.

INSUFFISANT HEPATIQUE

Le risque d'accumulation conduit à adapter la posologie (voir rubrique 4.2).

Le zolpidem ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère car cela peut entraîner une encéphalopathie (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.8).

LIEE A LA PRESENCE D'EXCIPIENT A EFFET NOTOIRE

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du

glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (voir rubrique 4.5).

Dans tous les cas, l'évaluation de l'insomnie doit être systématiquement réalisée, et ses causes traitées, avant la prescription d'un hypnotique.

Une insomnie peut révéler un trouble physique ou psychiatrique sous-jacent. La persistance ou l'aggravation de l'insomnie après une période courte de traitement rend nécessaire une réévaluation du diagnostic clinique.

DUREE DE TRAITEMENT

Elle doit être clairement énoncée au patient, en fonction du type de l'insomnie (voir rubrique 4.2).

SUICIDE - DEPRESSION - EPISODE DEPRESSIF MAJEUR

Certaines études épidémiologiques montrent une augmentation de l'incidence des idées suicidaires, des tentatives de suicide et des suicides chez les patients dépressifs ou non, et traités par des benzodiazépines et autres hypnotiques, y compris le zolpidem. Cependant, le lien de causalité n'a pas été établi.

L'insomnie pouvant être un des symptômes de la dépression, celle-ci doit être traitée. En cas de persistance de l'insomnie, le patient doit être réévalué.

Chez le sujet présentant un épisode dépressif majeur :

Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.

Le risque suicidaire étant présent chez ces patients, la plus petite quantité de zolpidem doit être mise à disposition de ces patients (prescription et délivrance) afin de limiter la possibilité d'un surdosage intentionnel.

MODALITES D'ARRET PROGRESSIF DU TRAITEMENT

Elles doivent être énoncées au patient de façon précise.

Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'insomnie qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.

Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

POPULATION PEDIATRIQUE

L'utilisation de STILNOX 10 mg, comprimé pelliculé sécable n'est pas recommandée chez l'enfant en l'absence d'études.

SUJET AGE

Le risque d'accumulation conduit à adapter la posologie (voir rubrique 4.2).

INSUFFISANT RESPIRATOIRE

Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).

PATIENTS ATTEINTS DU SYNDROME DU QT LONG

Dans des conditions expérimentales utilisant une très forte concentration et des cellules souches pluripotentes, une étude électrophysiologique cardiaque *in vitro* a montré que le zolpidem peut réduire la perméabilité des canaux potassiques hERG. La conséquence potentielle de cet effet

chez les patients ayant un syndrome du QT long congénital n’est pas connue. Par mesure de précaution, le rapport bénéfice/risque du traitement par zolpidem chez les patients ayant un syndrome du QT long congénital doit être évalué avec attention.

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

Hypnotiques

Les hypnotiques actuellement prescrits sont soit des benzodiazépines et apparentés (zolpidem, zopiclone), soit des antihistaminiques H1. Outre une majoration de la sédation lorsqu’ils sont prescrits avec d’autres médicaments dépresseurs du SNC, ou en cas de consommation alcoolique, il faut prendre en compte également, pour les benzodiazépines, la possibilité de majoration de l’effet dépresseur respiratoire lorsqu’elles sont associées avec des morphinomimétiques, d’autres benzodiazépines, ou du phénobarbital, et cela notamment chez le sujet âgé.

Médicaments dépresseurs du système nerveux central

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène, de la thalidomide, des antiépileptiques et des anesthésiques.

Associations déconseillées

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l’alcool de l’effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L’altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l’utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l’alcool.

+ Fluvoxamine

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

+ Inhibiteurs et inducteurs du CYP 450

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

+ Millepertuis

Il a été montré une interaction pharmacocinétique entre le millepertuis et le zolpidem. Lorsque le millepertuis est administré de façon concomitante au zolpidem, la C_{max} et l’AUC de zolpidem sont diminuées (respectivement de 33,7 % et 30,0 %) par rapport au zolpidem administré seul. L’administration concomitante du millepertuis peut diminuer le taux sanguin de zolpidem. L’utilisation simultanée est déconseillée.

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+ Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l’efficacité du zolpidem par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique. Utiliser éventuellement un autre hypnotique.

Associations à prendre en compte

+ Autres dépresseurs du système nerveux central

Augmentation possible de la somnolence et de l'altération des fonctions psychomotrices le lendemain de la prise. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines (voir rubriques 4.4 et 4.7).

Des cas isolés d'hallucination visuelle ont été rapportés chez les patients prenant du zolpidem en association avec des antidépresseurs comme le bupropion, la fluoxétine, la sertraline et la venlafaxine.

+ Barbituriques

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Buprénorphine

Avec la buprénorphine utilisée en traitement de substitution : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale. Evaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

+ Clozapine

Risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.

+ Opioïdes

La prise concomitante d'opioïdes et de médicaments sédatifs, comme les benzodiazépines ou les produits apparentés, tel que le zolpidem augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès, en raison de la majoration des effets dépresseurs du système nerveux central. Les doses et la durée du traitement concomitant doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

+ Clarithromycine, érythromycine, télithromycine

Légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.

+ Kétoconazole, itraconazole, voriconazole

Légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.

+ Nelfinavir, inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir

Légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1er trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2ème et/ou 3ème trimestres de grossesse une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A

doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néo-natal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation de zolpidem est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de prescription de zolpidem à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par zolpidem, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

Allaitement

L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

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

STILNOX 10 mg, comprimé pelliculé sécable peut influer 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 autres 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 l'endormissement au volant 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

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante :

Très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 1/10 000, 1/1 000) ; très rare (1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

Affections du système immunitaire

- Fréquence indéterminée : œdème de Quincke.

Affections psychiatriques (voir rubrique 4.4)

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

- Peu fréquent : confusion, irritabilité, nervosité, agressivité, somnambulisme (voir rubrique 4.4), euphorie, comportements complexes du sommeil (voir rubrique 4.4).

- Rare : troubles de la libido.

- Très rare : dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou phénomène de rebond pouvant survenir à l'arrêt du traitement.

- Fréquence indéterminée : troubles du comportement, colère, délire (voir rubrique 4.4).

Affections du système nerveux (voir rubrique 4.4)

- Fréquent : baisse de la vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), céphalées, vertiges, insomnie, troubles cognitifs tels qu'une amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose.

- Peu fréquent : paresthésie, tremblement, troubles de l'attention et de la parole.

- Rare : altération de la conscience.

- Fréquence indéterminée : ataxie, tension.

Affections oculaires

- Peu fréquent : diplopie, vision trouble.

- Rare : déficience visuelle.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Très rare : dépression respiratoire (Voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales

- Fréquent : diarrhée, nausée, vomissement, douleur abdominale.

Affections hépatobiliaires

- Peu fréquent : augmentation des enzymes hépatiques.

- Rare : lésions hépatocellulaires, atteintes cholestatique ou mixte du foie (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- Peu fréquent : troubles de l’appétit.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

- Peu fréquent : éruptions cutanées, prurit.
- Rare : urticaires.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

- Peu fréquent : arthralgie, myalgie, spasmes musculaires, hypotonie musculaire.

Infections et infestations

- Fréquent : infections de l’appareil respiratoire hautes et basses.

Troubles généraux et anomalies au site d’administration

- Fréquent : asthénie.
- Rare : troubles de l’équilibre voire chutes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté *via* le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool). Dans le cas du zolpidem, le pronostic a toujours été favorable pour une mono-intoxication avec des doses de zolpidem allant jusqu'à 400 mg.

En cas de prise massive de zolpidem seul ou en association avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool), les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée.

Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie.

Les cas plus sérieux rapportés se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès.

En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption.

Une surveillance particulière des fonctions cardio-respiratoires en milieu spécialisé est recommandée.

L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.

L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.

Le zolpidem n'est pas dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hypnotiques et sédatifs, code ATC : N05CF02 (N : système nerveux central).

Le zolpidem est une imidazopyridine hypnotique apparentée aux benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :

- myorelaxante,
- anxiolytique,
- sédative,
- hypnotique,
- anticonvulsivante,
- amnésiante.

Les études expérimentales ont montré un effet sédatif à des doses inférieures aux doses nécessaires pour obtenir des effets anticonvulsivants, myorelaxants ou anxiolytiques.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe "récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA", également appelés BZ1 et BZ2 et modulant l'ouverture du canal chlore.

Le zolpidem se fixe de façon préférentielle sur le sous-type oméga 1 (ou BZ1).

Chez l'homme, le zolpidem raccourcit le délai d'endormissement, réduit le nombre de réveils nocturnes, augmente la durée totale du sommeil et en améliore la qualité. Ces effets sont associés à un profil électroencéphalographique caractéristique, différent de celui des benzodiazépines. Les études d'enregistrement du sommeil de nuit ont montré que le zolpidem prolonge le stade II aussi bien que les stades de sommeil profond (III et IV). A la posologie recommandée, le zolpidem n'a pas d'influence sur la durée totale du sommeil paradoxal (R.E.M.).

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 5 mg.

Dans une étude randomisée en double aveugle menée chez 114 patients âgés de moins de 65 ans 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 de 5 mg peut se révéler efficace.

Enfant et adolescent

Une étude contrôlée randomisée *versus* placebo menée dans une population de 201 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant une insomnie associée à un trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) n'a pas démontré d'efficacité du zolpidem à la dose de 0,25 mg/kg/jour (avec un maximum de 10 mg/jour) en comparaison au placebo. Les troubles psychiatriques et neurologiques étaient les évènements indésirables les plus fréquemment observés chez les patients traités par zolpidem en comparaison au groupe placebo, incluant des vertiges (23,5 % *versus* 1,5 %), des céphalées (12,5 % *versus* 9,2 %) et des hallucinations (7,4 % *versus* 0 %).

Par conséquent, et en l'absence de nouvelles études, le zolpidem ne doit pas être prescrit à cette population (voir rubrique 4.2).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le zolpidem présente une biodisponibilité d'environ 70 % avec une concentration plasmatique maximale atteinte en 0,5 à 3 heures.

Distribution

Aux doses thérapeutiques, sa pharmacocinétique est linéaire. La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 92 %. Le volume de distribution chez l'adulte est de 0,54 ± 0,02 l/kg.

Elimination

Le zolpidem est éliminé sous forme de métabolites inactifs (métabolisme hépatique), principalement dans les urines (environ 60 %) et les fèces (environ 40 %). Il ne possède pas d'effet inducteur sur les enzymes hépatiques.

La demi-vie d'élimination plasmatique est en moyenne de 2,4 heures (0,7 - 3,5 heures).

Populations à risques

- Chez le sujet âgé, une diminution de la clairance hépatique est observée. La concentration au pic est augmentée d'environ 50 % sans qu'il y ait d'allongement significatif de la demi-vie (3 heures en moyenne). Le volume de distribution diminue à 0,34 ± 0,05 l/kg.

- Chez les insuffisants rénaux, dialysés ou non, on observe une diminution modérée de la clairance. Les autres paramètres cinétiques ne sont pas modifiés. Le zolpidem n'est pas dialysable.

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, hypromellose, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Hypromellose, suspension de dioxyde de titane, macrogol 400.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

7, 14, 20, 21, 28, 50, 100 ou 150 comprimés sous plaquettes (PVC - Aluminium).
20 ou 100 comprimés en flacon (polypropylène).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

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

- 34009 329 611 3 9 : 20 comprimés en flacon (polypropylène).
- 34009 555 846 8 1 : 100 comprimés en flacon (polypropylène).
- 34009 339 036 1 9 : 7 comprimés sous plaquettes (PVC - Aluminium).
- 34009 346 585 7 0 : 14 comprimés sous plaquettes (PVC - Aluminium).

- 34009 329 610 7 8 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC - Aluminium).
- 34009 346 586 3 1 : 21 comprimés sous plaquettes (PVC - Aluminium).
- 34009 346 588 6 0 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC - Aluminium).
- 34009 557 763 2 1 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC - Aluminium).
- 34009 555 845 1 3 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC - Aluminium).
- 34009 563 132 0 4 : 150 comprimés sous plaquettes (PVC - Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I
Durée de prescription limitée à 28 jours
Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée.
Chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur portée sur l'ordonnance.