

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Stilnox 10 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține zolpidem tartrat 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 90,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate ovale, de culoare albă, marcate cu „STILNOX” pe o față și cu o linie mediană pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Stilnox este indicat pentru tratamentul pe termen scurt al insomniei la adulți, în situațiile în care insomnia este invalidantă sau provoacă pacientului o suferință severă.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Similar tuturor medicamentelor hipnotice, nu este recomandată utilizarea pe termen lung a zolpidemului. Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil. În general, durata tratamentului variază de la câteva zile până la două săptămâni, cu un maxim de patru săptămâni, incluzând și perioada de scădere treptată a dozelor. Scăderea gradată a dozelor trebuie adaptată în mod individual, pentru fiecare pacient în parte.

##### *Adulți*

Tratamentul trebuie administrat în priză unică, iar administrarea nu trebuie repetată în timpul aceleiași nopți.

Doza zilnică recomandată pentru adulți este de 10 mg, administrată imediat înainte de culcare. Trebuie utilizată doza zilnică minimă eficace de zolpidem, care nu trebuie să depășească 10 mg.

### *Vârstnici*

La pacienții vârstnici sau la pacienții cu stare generală alterată, care pot fi deosebit de sensibili la efectele zolpidemului, este recomandată o doză de 5 mg. Această doză trebuie crescută la 10 mg, numai în cazul în care răspunsul clinic este inadecvat și medicamentul este bine tolerat.

### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Deoarece clearance-ul și metabolizarea zolpidemului sunt reduse în caz de afectare hepatică, la pacienții cu afectare hepatică, tratamentul trebuie să înceapă cu o doză de 5 mg, administrată cu grijă deosebită la pacienții vârstnici. La adulți (sub 65 de ani), această doză poate fi crescută la 10 mg numai în cazul în care răspunsul clinic este inadecvat și medicamentul este bine tolerat.

### *Copii și adolescenți*

Zolpidemul nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei datelor care să susțină utilizarea la această grupă de pacienți. Datele disponibile din studiile clinice placebo-controlate sunt prezentate la pct. 5.1.

### Durata tratamentului

Tratamentul trebuie să fie cât mai scurt posibil. Acesta nu trebuie să depășească patru săptămâni, inclusiv perioada de reducere treptată a dozelor. În unele cazuri, poate fi necesară o extindere a perioadei de tratament peste perioada maxim admisă; dacă este necesară, aceasta nu trebuie să fie făcută fără o re-evaluare a stării pacientului, deoarece riscul de abuz și dependență crește cu durata tratamentului (vezi pct. 4.4).

### Mod de administrare

Medicamentul trebuie administrat pe cale orală, cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu, un pahar cu apă), seara imediat înainte de culcare sau atunci când pacientul este în pat, deoarece Stilnox acționează rapid.

## **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență hepatică severă
- Sindrom de apnee în somn
- Miastenia gravis
- Insuficiență respiratorie acută și/sau severă
- La pacienți despre care se cunoaște faptul că au manifestat anterior comportamente complexe în timpul somnului după administrarea zolpidemului (vezi pct. 4.4)
- Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Generale

De câte ori este posibil, trebuie identificată cauza insomniei. Anterior prescrierii unui hipnotic, trebuie tratați factorii etiologici subiacenți. Eșecul remiterii insomniei după o cură de tratament de 7 zile, poate indica prezența unei tulburări psihice primare sau a unei tulburări fizice, iar pacientul trebuie reevaluat cu atenție la intervale regulate.

Mai jos sunt prezentate informații generale referitoare la efectele observate după administrarea benzodiazepinelor sau a altor medicamente hipnotice, care trebuie luate în considerare de către medicul care le recomandă.

### Afectare psihomotorie în ziua următoare administrării medicamentului

Similar altor medicamente sedative/hipnotice, zolpidem are efecte deprimante asupra Sistemului Nervos Central (SNC).

Riscul afectării psihomotorii în ziua următoare administrării medicamentului, inclusiv a capacității de a conduce vehicule, este crescut dacă:

- zolpidemul este administrat cu mai puțin de 8 ore înainte de efectuarea unor activități care necesită vigilență (vezi pct. 4.7);
- se administrează o doză mai mare decât cea recomandată;
- zolpidemul este administrat în asociere cu alte medicamente cu efect deprimant asupra SNC, alte medicamente care cresc concentrația plasmatică a zolpidemului, alcool etilic sau substanțe ilicite (vezi pct. 4.5).

Zolpidemul trebuie administrat în priză unică, imediat înainte de culcare, iar administrarea nu trebuie repetată în timpul aceleiași nopți.

#### Toleranță

După administrarea repetată, timp de câteva săptămâni, a benzodiazepinelor cu durată scurtă de acțiune și a medicamentelor cu acțiune farmacologică asemănătoare, cum este zolpidemul, se poate instala un anumit grad de reducere a eficacității efectului hipnotic.

#### Dependență

Utilizarea zolpidemului poate conduce la dezvoltarea abuzului și/sau a dependenței fizice și psihice. Riscul de apariție a dependenței crește cu doza și durata tratamentului. Riscul de abuz și dependență este, de asemenea, mai mare la pacienții cu istoric de tulburări psihice și/sau de abuz de alcool etilic, substanțe ilicite sau medicamente.

Zolpidemul trebuie să fie folosit cu precauție extremă la pacienții cu abuz de alcool, substanțe ilicite, medicamente sau dependență, în antecedente sau în prezent.

În cazul în care apare dependența fizică, o întrerupere bruscă a tratamentului va fi însoțită de simptomele sindromului de sevraj. Acestea pot consta în cefalee, mialgii, anxietate extremă, stare de tensiune, neliniște, confuzie și iritabilitate. În cazurile severe pot să apară următoarele simptome: derealizare (tulburări de percepție a realității), depersonalizare, hiperacuzie, amorțeli și furnicături la nivelul extremităților, hipersensibilitate la lumină, la zgomot sau la contactul fizic, halucinații sau crize convulsive.

#### Insomnie de rebound

La întreruperea tratamentului cu un medicament hipnotic, poate să apară un sindrom tranzitoriu caracterizat prin reapariția, într-o formă agravată, a simptomelor care au determinat tratamentul cu benzodiazepine sau cu medicamente cu acțiune farmacologică asemănătoare benzodiazepinelor, cum este zolpidemul. Acestea pot fi însoțite de alte reacții care includ schimbări ale dispoziției, anxietate și neliniște.

Este important ca pacientul să fie conștient de posibilitatea apariției fenomenului de rebound, pentru a minimaliza anxietatea determinată de eventuala apariție a acestor simptome la întreruperea administrării medicamentului.

Există date care indică faptul că în cazul benzodiazepinelor și al medicamentelor cu acțiune farmacologică asemănătoare benzodiazepinelor cu durată scurtă de acțiune, sindromul de abinență poate deveni manifest chiar în intervalul dintre administrarea dozelor, în special atunci când se administrează doze mari.

Deoarece riscul apariției simptomelor de abinență/fenomenelor de rebound este mai probabil după întreruperea bruscă a tratamentului, se recomandă reducerea treptată a dozei.

#### Vătămări corporale grave

Din cauza proprietăților sale farmacologice, zolpidemul poate provoca somnolență și diminuarea stării de conștiență, ceea ce poate duce la căderi și, prin urmare, la vătămări corporale grave.

#### Durata tratamentului

Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil (vezi pct. 4.2), dar nu trebuie să depășească 4 săptămâni, incluzând perioada de scădere gradată a dozelor. Prelungirea tratamentului peste această perioadă nu trebuie efectuată fără reevaluarea stării generale a pacientului.

Poate fi util faptul ca, la începutul tratamentului, pacientul să fie informat despre durata limitată a acestuia.

#### Riscuri la utilizarea concomitentă cu opioidele

Utilizarea concomitentă de Stilnox cu opioidele poate conduce la sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă de medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele, sau de medicamente înrudite, cum este Stilnox, cu opioide, trebuie efectuată numai în cazul pacienților pentru care nu sunt posibile opțiuni alternative de tratament.

Dacă se decide prescrierea Stilnox simultan cu opioide, trebuie prescrisă cea mai mică doză eficientă și o durată minimă de utilizare concomitentă (vezi recomandările generale privind dozele de la pct. 4.2). Pacienții trebuie urmăriți atent, pentru semne și simptome de deprimare respiratorie și sedare. În acest sens, este recomandat ca pacienții, precum și familia și prietenii lor, să fie informați despre posibila apariție a acestor simptome (vezi pct. 4.5).

#### Amnezie

Benzodiazepinele și medicamentele cu acțiune farmacologică asemănătoare benzodiazepinelor, cum este zolpidemul, pot induce amnezie anterogradă. Aceasta apare, cel mai frecvent, la câteva ore după administrarea medicamentului. Pentru a reduce acest risc, pacienții trebuie să se asigure că pot dormi fără întrerupere timp de 8 ore (vezi pct. 4.8).

#### Alte reacții psihice și "paradoxe"

În cazul utilizării benzodiazepinelor și a medicamentelor cu acțiune farmacologică asemănătoare benzodiazepinelor, cum este zolpidemul, este cunoscut faptul că pot să apară și alte reacții psihice și paradoxale, precum neliniște, accentuarea insomniei, agitație, iritabilitate, agresivitate, iluzii, furie, coșmaruri, halucinații, psihoze, comportament inadecvat și alte reacții adverse comportamentale. La apariția acestora, trebuie întreruptă utilizarea zolpidemului. Apariția acestor reacții este mai probabilă la vârstnici.

#### Somnambulism și comportamente asociate

La pacienții care au luat zolpidem și nu erau perfect vigili au fost raportate comportamente complexe în timpul somnului, inclusiv mers în somn și alte tipuri de comportament asociat, precum „șofat în timpul somnului”, pregătirea și consumarea hranei, efectuarea de apeluri telefonice sau întreținerea de relații sexuale, cu amnezia evenimentelor. Aceste evenimente pot apărea după prima sau oricare dintre administrările ulterioare de zolpidem. Tratamentul trebuie imediat întrerupt în cazul în care un pacient prezintă comportamente complexe în timpul somnului, din cauza riscului pentru pacient și pentru alte persoane (vezi pct. 4.3, 4.5 și 4.8).

Asocierea alcoolului etilic și a altor deprimante ale SNC cu zolpidem pare să crească riscul pentru astfel de comportamente, ca și utilizarea zolpidemului în doze mai mari decât doza maximă recomandată.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Pacienți vârstnici sau pacienți cu stare generală alterată*

Trebuie tratați cu doze mai mici: vezi dozele recomandate (pct. 4.2).

Din cauza efectului miorelaxant, există un risc de cădere și, ca urmare, de fractură de șold, în special la pacienții vârstnici, în momentul ridicării din pat în timpul nopții.

##### *Pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2)*

Deși nu este necesară ajustarea dozei, se recomandă precauție în cazul administrării la pacienții cu insuficiență renală.

##### *Pacienți cu insuficiență respiratorie*

Trebuie luate măsuri de precauție în cazul prescrierii zolpidemului la pacienții cu funcția respiratorie compromisă, deoarece benzodiazepinele au efect demonstrat de deprimare a centrului respirator (vezi pct. 4.8). De asemenea, trebuie luat în considerare faptul că anxietatea sau agitația pot reprezenta semne ale insuficienței respiratorii decompensate.

##### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Vezi dozele recomandate (pct. 4.2).

Benzodiazepinele și medicamentele cu acțiune farmacologică asemănătoare benzodiazepinelor, cum este zolpidemul, nu sunt indicate pentru tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică severă, deoarece pot precipita apariția encefalopatiei (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.8).

#### *Pacienți cu afecțiuni psihotice*

Benzodiazepinele și medicamentele cu acțiune farmacologică asemănătoare benzodiazepinelor, cum este zolpidemul, nu sunt recomandate pentru tratamentul de primă intenție al pacienților cu afecțiuni psihotice.

#### *Pacienți cu depresie*

Cu toate că nu s-a demonstrat o semnificație clinică a interacțiunilor farmacocinetice și farmacodinamice cu inhibitori ai recaptării serotoninei (vezi pct. 4.5), similar altor medicamente hipnotice, zolpidemul trebuie administrat cu precauție la pacienții care prezintă simptome de depresie. Poate să apară tentativă de suicid. Din cauza posibilității de supradozaj voluntar, acestor pacienți trebuie să li se furnizeze cea mai mică cantitate de medicament posibilă. Depresia preexistentă poate deveni manifestă în timpul utilizării zolpidemului. Deoarece insomnia poate fi un simptom al depresiei, pacientul trebuie re-evaluat dacă insomnia persistă.

Benzodiazepinele și medicamentele cu acțiune farmacologică asemănătoare benzodiazepinelor nu trebuie administrate în monoterapie pentru tratamentul depresiei sau al anxietății asociată cu depresia (deoarece la acești pacienți suicidul poate fi precipitat).

#### *Ideație suicidară/tentativă de suicid/suicid și depresie*

Câteva studii epidemiologice sugerează o creștere a incidenței de apariție a ideatei suicidare, tentativei de suicid și suicidului la paciențicare au sau nu depresie și sunt tratați cu benzodiazepine și alte hipnotice, inclusiv zolpidem. Cu toate acestea, nu s-a stabilit o relație de cauzalitate.

#### *Pacienți cu antecedente de abuz de medicamente sau de alcool etilic*

Benzodiazepinele și medicamentele cu acțiune farmacologică asemănătoare benzodiazepinelor, cum este zolpidemul, trebuie utilizate cu deosebită precauție la pacienții cu istoric de abuz de alcool etilic sau medicamente. Acești pacienți trebuie atent supravegheați în timpul tratamentului cu zolpidem, deoarece, în cazul lor, există riscul dezvoltării toleranței și dependenței psihice.

#### *Pacienți cu sindrom de interval QT prelungit*

Un studiu de electrofiziologie cardiacă *in vitro* a demonstrat că în condiții experimentale, la utilizarea de concentrații foarte mari și celule stem pluripotente, zolpidemul poate reduce curenții hERG la nivelul canalelor de potasiu. Nu se cunosc consecințele potențiale la pacienții cu sindrom congenital de interval QT prelungit.

Ca o măsură de precauție, raportul beneficiu/risc al tratamentului cu zolpidem trebuie atent evaluat în cazul pacienților cu sindrom congenital de interval QT prelungit.

#### *Lactoza*

Stilnox 10 mg conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### *Sodiul*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Alcool

Nu se recomandă consumul concomitent de alcool etilic. Efectul sedativ poate fi amplificat atunci când medicamentul este utilizat în asociere cu alcoolul etilic. Acesta influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### Asociere cu medicamente cu efect deprimant asupra SNC

Trebuie luate măsuri de precauție atunci când zolpidemul este utilizat în asociere cu alte medicamente cu efect de deprimare asupra SNC (vezi pct. 4.4).

Creșterea efectului deprimant central poate să apară în cazul utilizării concomitente cu medicamente antipsihotice (neuroleptice), hipnotice, anxiolitice-sedative, miorelaxante, antidepressive, analgezice opioide, antiepileptice, anestezice și antihistaminice sedative. În cazul analgezicelor opioide, accentuarea stării de euforie poate, de asemenea, conduce la creșterea dependenței psihice. Prin urmare, administrarea concomitentă a zolpidemului cu aceste medicamente poate accentua somnolența și afectarea psihomotorie din ziua următoare administrării, inclusiv afectarea capacității de a conduce vehicule (vezi pct. 4.4 și 4.7). La pacienții tratați cu zolpidem în asociere cu medicamente antidepressive, inclusiv bupropionă, desipramină, fluoxetină, sertralină și venlafaxină, au fost raportate, de asemenea, cazuri izolate de halucinații vizuale.

Administrarea în asociere cu fluvoxamină poate crește concentrația plasmatică a zolpidemului; nu este recomandată utilizarea concomitentă.

#### Opioide

Utilizarea concomitentă a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepinele, sau a medicamentelor înrudite, cum este Stilnox, cu opioidele, crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces, din cauza efectului aditiv de deprimare a SNC. Trebuie limitate doza și durata de utilizare concomitentă (vezi pct. 4.4).

#### Inhibitori și inductori ai citocromului P450

Zolpidemul este metabolizat prin intermediul unor enzime hepatice ale citocromului P450, dintre care enzima principală este CYP3A4, cu contribuția enzimei CYP1A2.

Rifampicina (un inductor CYP3A4) induce metabolizarea zolpidemului, rezultând o scădere a concentrației plasmatice maxime de aproximativ 60% și o scădere a efectului farmacodinamic al zolpidemului. S-a demonstrat că și sunătoarea (*Hypericum perforatum*), un alt inductor CYP3A4, prezintă capacitatea de a interacționa farmacocinetic cu zolpidemul. În cazul administrării zolpidemului concomitent cu sunătoare, media concentrațiilor plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) și media ariilor de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) au scăzut (cu 33,7 și, respectiv, 30%), comparativ cu administrarea zolpidemului ca monoterapie. Asocierea cu sunătoarea poate scădea concentrațiile plasmatice ale zolpidemului; de aceea, nu se recomandă utilizarea ei concomitentă.

De asemenea, sunt de așteptat efecte similare, și cu alte inductoare puternice ale enzimelor citocromului P450.

Substanțele care inhibă enzimele hepatice ale citocromului P450 (în special CYP3A4) pot crește concentrațiile plasmatice și amplifică acțiunea zolpidemului. Totuși, atunci când zolpidemul a fost administrat în asociere cu itraconazol (inhibitor al CYP3A4), efectele farmacocinetice și farmacodinamice nu s-au modificat în mod semnificativ. Semnificația clinică a acestor rezultate nu este cunoscută.

Administrarea concomitentă de zolpidem și ketoconazol (200 mg de două ori pe zi), inhibitor potent al CYP3A4, a prelungit timpul de înjumătățire prin eliminare al zolpidemului, a crescut aria totală de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și a redus clearance-ul aparent după administrare orală, comparativ cu zolpidem plus placebo.

La administrarea concomitentă de ketoconazol, ASC totală a zolpidemului a crescut de 1,83 ori, comparativ cu zolpidem singur. Nu se consideră necesară ajustarea de rutină a dozelor de zolpidem, dar pacienții trebuie informați că utilizarea zolpidemului în asociere cu ketoconazolul poate crește efectele sedative.

Administrarea în asociere cu ciprofloxacina poate crește concentrația plasmatică a zolpidemului; nu este recomandată utilizarea concomitentă.

#### Alte medicamente

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative atunci când zolpidemul a fost administrat în asociere cu warfarină, digoxină, ranitidină.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

Nu este recomandată administrarea zolpidemului în timpul sarcinii.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere.

Zolpidem traversează placentă.

Conform unui număr mare de date privind femeile gravide (peste 1000 de rezultate obținute din sarcini), provenite din studii de cohortă, nu s-a evidențiat apariția malformațiilor după expunerea la benzodiazepine sau substanțe asemănătoare benzodiazepinelor în timpul primului trimestru de sarcină. Cu toate acestea, în anumite studii caz-control s-a raportat o creștere a incidenței cheilopaltoschizis, asociată cu utilizarea benzodiazepinelor în timpul sarcinii.

După administrarea benzodiazepinelor sau a substanțelor asemănătoare benzodiazepinelor în timpul celui de al doilea și/sau celui de al treilea trimestru de sarcină, au fost descrise cazuri de scădere a mișcărilor fetale și variabilitate a frecvenței cardiace fetale. Administrarea zolpidemului, în timpul sarcinii avansate sau în timpul travaliului, a fost asociată cu apariția de efecte asupra nou-născutului, cum sunt hipotermia, hipotonia, dificultăți de alimentație ("sindromul sugarului flasc") și deprimare respiratorie, ca urmare a acțiunii farmacologice a medicamentului. Au fost raportate cazuri de deprimare respiratorie neonatală severă.

În plus, este posibil ca sugarii născuți de mame care au utilizat medicamente sedative/hipnotice cronic în timpul ultimei perioade a sarcinii să dezvolte dependență fizică și pot prezenta risc de apariție a simptomelor de sevraj în perioada post-natală. Se recomandă monitorizarea adecvată a nou-născutului în perioada post-natală.

Dacă Stilnox este prescris unei femei aflate în perioada fertilă, aceasta trebuie atenționată să se adreseze medicului pentru a întrerupe administrarea medicamentului, dacă intenționează să rămână gravidă sau crede că este gravidă.

### Alăptarea

Zolpidemul se excretă în laptele uman în cantități mici. Prin urmare, zolpidemul nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Stilnox are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Persoanele care conduc vehicule sau folosesc utilaje trebuie avertizate că, similar altor medicamente hipnotice, există un risc posibil de somnolență, prelungire a timpului de reacție, amețeală, obnubilare, vedere încețoșată/diplopie și diminuare a stării de vigilență, precum și de afectare a capacității de a conduce vehicule în dimineața următoare administrării tratamentului (vezi pct. 4.8). Pentru a reduce la minimum acest risc, se recomandă o perioadă de odihnă de cel puțin 8 ore în intervalul dintre administrarea zolpidemului și conducerea de vehicule, folosirea de utilaje și efectuarea de activități la înălțime.

La administrarea zolpidemului în monoterapie, în doze terapeutice, a fost afectată capacitatea de a conduce vehicule și au apărut comportamente precum „șofat în timpul somnului”.

În plus, administrarea zolpidemului în asociere cu alcool etilic sau cu alte medicamente cu efect deprimant asupra SNC crește riscul de apariție a unor astfel de comportamente (vezi pct. 4.4 și 4.5). Pacienții trebuie avertizați să nu utilizeze alcool etilic sau alte substanțe psihoactive atunci când iau zolpidem.

## 4.8 Reacții adverse

Frecvența de apariție a reacțiilor adverse este definită prin următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aceste reacții adverse par a fi în legătură cu sensibilitatea individuală a pacientului și apar mai frecvent în prima oră după administrarea medicamentului, dacă pacientul nu merge la culcare sau nu adoarme imediat (vezi pct. 4.2).

S-a dovedit că reacțiile adverse asociate cu utilizarea zolpidemului sunt dependente de doză, în special în ceea ce privește anumite efecte la nivelul SNC. Teoretic, după cum se recomandă la pct. 4.2, dacă zolpidemul se administrează imediat înainte de culcare sau atunci când pacientul este în pat, aceste reacții ar trebui să fie mai puțin intense. Cel mai frecvent, reacțiile adverse apar la pacienții vârstnici.

#### Infecții și infestări

*Frecvente:* infecții ale tractului respirator superior, infecții ale tractului respirator inferior

#### Tulburări ale sistemului imunitar

*Frecvență necunoscută:* edem angioneurotic

#### Tulburări psihice

*Frecvente:* halucinații, agitație, coșmaruri, depresie (vezi pct. 4.4)  
*Mai puțin frecvente:* stare confuzională, iritabilitate, neliniște, agresivitate, somnambulism, comportamente complexe în timpul somnului (vezi pct. 4.4, Somnambulism și comportamente asociate), dispoziție euforică  
*Rare:* tulburări ale libidoului  
*Foarte rare:* iluzii, dependență (după întreruperea tratamentului pot apărea simptome de abinență sau fenomene de rebound)  
*Frecvență necunoscută:* furie, psihoze, comportament inadecvat și alte reacții adverse comportamentale (apariția acestor reacții este mai probabilă la vârstnici),

În majoritate, aceste reacții adverse psihice sunt corelate cu reacțiile paradoxale.

#### Tulburări ale sistemului nervos

*Frecvente:* somnolență apărută în cursul zilei următoare, cefalee, amețeli, accentuarea insomniei, atenuarea emoțiilor, scăderea vigilenței, tulburări cognitive cum este amnezia anterogradă (efectele amnezice pot fi asociate cu comportament inadecvat).

*Mai puțin frecvente:* parestezie, tremor, deficit de atenție, tulburări de vorbire

*Rare:* scăderea gradului de conștiență

#### Tulburări oculare

*Mai puțin frecvente:* diplopie, vedere încețoșată.

*Rare:* afectarea vederii.

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

*Foarte rare:* deprimare respiratorie (vezi pct. 4.4)

#### Tulburări gastro-intestinale

*Frecvente:* diaree, greață, vărsături, dureri abdominale.



#### Tulburări hepatobiliare

*Mai puțin frecvente:* creșterea valorilor concentrațiilor enzimelor hepatice  
*Rare:* leziuni hepatocelulare, leziuni hepatice colestatice sau mixte (vezi pct. 4.2, pct. 4.3 și pct 4.4).

#### Tulburări metabolice și de nutriție

*Mai puțin frecvente:* tulburări ale apetitului alimentar

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

*Mai puțin frecvente:* erupții cutanate, prurit, hiperhidroză  
*Rare:* urticarie

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

*Frecvente:* dureri de spate  
*Mai puțin frecvente:* artralgie, mialgie, spasm muscular, cervicalgie, slăbiciune musculară

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

*Frecvente:* fatigabilitate.  
*Rare:* tulburări ale mersului, cădere (predominant la pacienții vârstnici și atunci când zolpidemul nu a fost administrat conform recomandărilor de prescriere) (vezi pct. 4.4).

*Frecvență necunoscută:* toleranța medicamentoasă

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

## 4.9 Supradozaj

### Simptomatologie

În cazurile de supradozaj numai cu zolpidem sau în asociere cu alte medicamente deprimante ale SNC (incluzând alcoolul), afectarea stării de conștiință a variat de la somnolență până la comă, inclusiv decese.

### Abordare terapeutică

Pacienții s-au recuperat complet, după administrarea unei doze în exces de până la 400 mg zolpidem, de 40 de ori mai mare decât doza recomandată.

Trebuie utilizate măsuri generale simptomatice și de susținere a funcțiilor vitale. Când este adecvat, trebuie efectuat imediat lavaj gastric. Dacă este necesar, trebuie administrate intravenos lichide. Dacă golirea stomacului nu prezintă niciun beneficiu, trebuie administrat cărbune activat, pentru scăderea absorbției. Trebuie luată în considerare monitorizarea funcțiilor respiratorii și cardiace. Administrarea medicamentelor sedative trebuie evitată, chiar și în cazul apariției excitației.

Atunci când sunt observate simptome grave, poate fi luată în considerare administrarea de flumazenil. Totuși, administrarea de flumazenil poate contribui la apariția simptomelor neurologice (convulsii). În tratamentul supradozajului cu orice medicament, trebuie avută în vedere posibilitatea unei intoxicații polimedicaționale.

Din cauza volumului de distribuție mare și a proprietății zolpidemului de a se lega în proporție mare de proteinele plasmatică, hemodializa și forțarea diurezei nu reprezintă măsuri eficiente. Studiile privind hemodializa, efectuate la pacienții cu insuficiență renală tratați cu doze terapeutice, au demonstrat faptul că zolpidemul nu este dializabil.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hipnotice și sedative, medicamente înrudite cu benzodiazepinele, codul ATC: N05CF02.

Zolpidemul, o imidazopiridină, este un medicament hipnotic cu acțiune asemănătoare benzodiazepinelor. Studiile experimentale au demonstrat că zolpidemul are efecte sedative la doze mai mici decât cele necesare pentru exercitarea efectelor anticonvulsivante, miorelaxante sau anxiolitice. Aceste efecte au legătură cu o acțiune agonistă specifică la nivelul receptorilor centrali care aparțin complexului "receptor macromolecular GABA - omega (BZ<sub>1</sub> și BZ<sub>2</sub>)", modulând deschiderea canalului ionic de clor. Zolpidemul acționează în principal asupra subtipurilor de receptor omega (BZ<sub>1</sub>). Semnificația clinică a acestui fapt nu este cunoscută.

Studiile randomizate au arătat numai dovezi convingătoare ale eficacității zolpidemului în doză de 10 mg.

În cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, care nu a inclus vârstnici, efectuat la 462 de voluntari sănătoși, cu insomnie tranzitorie, administrarea de zolpidem în doză de 10 mg a scăzut timpul mediu de adormire cu 10 minute, comparativ cu placebo, în timp ce în cazul administrării de zolpidem în doză de 5 mg, această scădere a fost de 3 minute.

În cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, care nu a inclus vârstnici, efectuat la 114 pacienți cu insomnie cronică, administrarea de zolpidem în doză de 10 mg a scăzut timpul mediu de adormire cu 30 de minute, comparativ cu placebo, în timp ce în cazul administrării de zolpidem în doză de 5 mg, această scădere a fost de 15 minute.

La anumiți pacienți, poate fi eficace doza mai mică, de 5 mg.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea zolpidemului nu au fost stabilite la pacienți cu vârsta sub 18 ani. În cadrul unui studiu randomizat, placebo-controlat, cu durata de 8 săptămâni, efectuat la 201 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu insomnie asociată cu hiperactivitate și deficit de atenție (*attention-deficit / hyperactivity disorder* ADHD), nu a fost demonstrată eficacitatea zolpidemului în doză de 0,25 mg/kg și zi (cu o doză maximă de 10 mg/zi), comparativ cu placebo. Tulburările psihice și ale sistemului nervos au constituit cele mai frecvente evenimente adverse observate la administrarea zolpidemului, comparativ cu placebo, și au inclus amețeli (23,5% comparativ cu 1,5%), cefalee (12,5% comparativ cu 9,2%) și halucinații (7,4% comparativ cu 0%) (vezi pct. 4.2 și 4.3).

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

#### *Absorbție*

Zolpidemul are atât o absorbție rapidă, cât și o instalare rapidă a efectului hipnotic. Biodisponibilitatea după administrarea orală este de 70%. În intervalul dozelor terapeutice, zolpidemul prezintă o cinetică liniară. Concentrațiile plasmatică terapeutice sunt cuprinse între 80 și 200 ng/ml. Concentrația plasmatică maximă este atinsă între 0,5 și 3 ore după administrare.

#### *Distribuție*

La adulți, volumul de distribuție este de 0,54 l/kg iar la vârstnici scade la 0,34 l/kg. Legarea de proteinele plasmatică se face în proporție de 92%.

### *Metabolizare*

La nivelul primului pasaj hepatic se metabolizează în proporție de aproximativ 35%. S-a demonstrat că administrarea de doze repetate nu modifică legarea de proteine, ceea ce indică lipsa competiției pentru situsurile de legare dintre zolpidem și metaboliții săi.

### *Eliminare*

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este mic, cu o medie de 2,4 ore și o durată de acțiune de până la 6 ore. Toți metaboliții sunt inactivi din punct de vedere farmacologic și sunt eliminați în urină (56%) și în materiile fecale (37%).

Studiile clinice au demonstrat faptul că zolpidemul nu este dializabil.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală s-a observat o scădere moderată a clearance-ului (independent de o eventuală ședință de dializă). Ceilalți parametri farmacocinetici rămân nemodificați.

#### *Insuficiență hepatică*

La pacienții vârstnici și la cei cu insuficiență hepatică, biodisponibilitatea zolpidemului este crescută. Clearance-ul este redus și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit (aproximativ 10 ore).

La pacienții cu ciroză hepatică a fost observată o creștere de 5 ori a ASC și prelungirea de 3 ori a timpului de înjumătățire plasmatică.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Efectele preclinice au fost observate numai la doze care depășesc cu mult dozele care determină expunerea maximă la om și, în consecință, au o semnificație mică pentru practica clinică.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu*

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Hipromeloză

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Stearat de magneziu

#### *Film*

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 400

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un blister din PVC/Al cu 10 comprimate filmate.  
Cutie cu două blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.  
Cutie cu un blister din PVC/Al cu 20 comprimate filmate.  
Cutie cu un blister din PVC/Al cu 14 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Romania SRL  
Str. Gara Herăstrău, nr. 4, Clădirea B, etajele 8-9  
Sector 2, București, România

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

1344/2009/01-04

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: ianuarie 2009

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2021