

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zolpeduar 5 mg compresse sublinguali  
Zolpeduar 10 mg compresse sublinguali

### 2. COMPOSIZIONE QUANTITATIVA E QUALITATIVA

Zolpeduar 5 mg:  
Ogni compressa sublinguale contiene zolpidem tartrato 5 mg.

Zolpeduar 10 mg:  
Ogni compressa sublinguale contiene zolpidem tartrato 10 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa sublinguale.

Zolpeduar 5 mg:  
Compressa bianca, tonda, piatta, dai bordi smussati di circa 7,5 mm di diametro e con impresso su un lato "V".

Zolpeduar 10 mg:  
Compressa bianca, tonda, piatta, dai bordi smussati di circa 7,5 mm di diametro e con impresso su un lato "X".

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Tattamento a breve termine dell'insonnia negli adulti.  
I farmaci ipnotici/sedativi sono indicati solo quando il disturbo è grave, invalidante o sottopone la persona a una notevole ansia.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Durata del trattamento

Il trattamento deve essere il più breve possibile. In genere la durata del trattamento varia da pochi giorni a due settimane con un massimo di quattro settimane, incluso il periodo di riduzione graduale della dose. Il procedimento di riduzione graduale della dose deve essere personalizzato.

Come per tutti gli ipnotici, l'uso prolungato non è raccomandato ed il trattamento non deve superare un massimo quattro settimane. In alcuni casi, può essere necessario prolungare il trattamento oltre la massima durata prevista; in tal caso, ciò non deve avvenire senza aver prima rivalutato lo stato di salute del paziente.

##### Posologia

##### *Adulti*

Il trattamento deve essere assunto con una singola somministrazione e non deve essere risomministrato durante la stessa notte.

La dose giornaliera raccomandata è 10 mg, da assumere immediatamente al momento di coricarsi. Deve essere utilizzata la più bassa dose giornaliera efficace e non si devono superare i 10 mg. La dose giornaliera totale di zolpidem non deve superare i 10 mg, per qualsiasi paziente.

*Anziani (di età superiore ai 65 anni) o pazienti debilitati*

Nei pazienti anziani o debilitati che possono essere particolarmente sensibili agli effetti dello zolpidem, si raccomanda l'assunzione di una dose di 5 mg. Tale dose raccomandata non deve essere superata.

*Compromissione epatica*

Per i pazienti con insufficienza epatica, l'eliminazione del medicinale non è rapida come per i pazienti con funzionalità epatica normale; pertanto in tali pazienti il dosaggio iniziale è di 5 mg e bisogna prestare particolare attenzione in quelli anziani. Negli adulti (sotto i 65 anni) la dose può essere portata a 10 mg solo in caso di risposta clinica inadeguata e di buona tollerabilità. L'uso del medicinale è controindicato in caso di insufficienza epatica grave.

Vedere paragrafo 5.2.

*Insufficienza respiratoria cronica*

Nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica è raccomandata una dose più bassa (vedere paragrafo 4.4 "Gruppi particolari di pazienti").

*Popolazione pediatrica*

Zolpidem non è raccomandato per l'uso in bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età, a causa della mancanza di dati a supporto dell'uso in questa fascia di età. I dati disponibili da studi clinici controllati verso placebo sono descritti al paragrafo 5.1.

Modo di somministrazione

Uso sublinguale.

Zolpidem agisce rapidamente e perciò deve essere assunto immediatamente prima di coricarsi, o quando si è già coricati. La compressa deve essere posizionata sotto la lingua e trattenuta in posizione fino a completo scioglimento. Zolpeduar non deve essere assunto contemporaneamente o subito dopo i pasti (vedere paragrafo 5.2).

**4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità allo zolpidem tartrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.  
 Insufficienza epatica grave.  
 Sindrome da apnea del sonno.  
 Miastenia grave.  
 Insufficienza respiratoria acuta e/o grave.

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

*Generali*

La causa dell'insonnia deve essere identificata, quando è possibile. Prima di prescrivere un farmaco ipnotico devono essere trattate le cause che ne stanno alla base. La mancata remissione dell'insonnia dopo un ciclo di trattamento di 7-14 giorni, può indicare la presenza di un disturbo psichiatrico o fisico primario, e il paziente deve essere attentamente rivalutato a intervalli regolari.

Le informazioni generali, correlate agli effetti osservati in seguito a somministrazione di benzodiazepine o altri composti ipnotici, che devono essere prese in considerazione dal medico che effettua la prescrizione, sono descritte di seguito.

*Tolleranza*

In seguito ad un uso ripetuto per alcune settimane, si può manifestare una certa perdita di efficacia degli effetti ipnotici sia delle benzodiazepine a breve durata d'azione sia dei composti simili alle benzodiazepine.

#### *Dipendenza*

L'uso di benzodiazepine o composti simili alle benzodiazepine può portare a sviluppare dipendenza fisica e psicologica verso questi prodotti. Il rischio di dipendenza aumenta all'aumentare della dose e della durata del trattamento ed è inoltre maggiore in pazienti con anamnesi di disturbi psichiatrici e/o abuso di alcol o droghe.

Questi pazienti devono essere attentamente monitorati quando assumono ipnotici. La dipendenza si può manifestare anche a dosi terapeutiche, e/o in soggetti che non presentino fattori di rischio individuali.

In seguito a sviluppo di dipendenza fisica, un'interruzione repentina del trattamento sarà seguita da sintomi di astinenza. Questi possono consistere in cefalee o dolori muscolari, stati di estrema ansia e tensione, irrequietezza, stato confusionale, irritabilità ed insonnia. In casi gravi si possono verificare i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, torpore e formicolio alle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o crisi epilettiche.

#### *Insonnia da rebound*

In seguito all'interruzione del trattamento con un composto ipnotico, può insorgere una sindrome transitoria dove gli stessi sintomi che hanno portato al trattamento con benzodiazepine o composti simili a benzodiazepine ricompaiono in forma accentuata. Questa sindrome può essere accompagnata da altre manifestazioni, incluse variazioni dell'umore, ansia e irrequietezza.

È importante che il paziente sia informato della possibile insorgenza di fenomeni da rebound, per limitare al minimo lo stato di ansia causato dai sintomi che si dovessero manifestare in seguito ad interruzione del trattamento con il medicinale. Sembra che, nel caso delle benzodiazepine e di altre sostanze simili alle benzodiazepine a breve durata d'azione, possano manifestarsi fenomeni da sospensione nell'intervallo tra due assunzioni, specialmente quando la dose è alta.

Poiché il rischio di sviluppare sintomi di astinenza/rebound è maggiore dopo l'interruzione repentina del trattamento, si consiglia di ridurre la dose in modo graduale.

#### *Durata del trattamento*

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2), ma non deve superare le 4 settimane incluso il processo di riduzione graduale della dose. Il prolungamento del trattamento oltre questo periodo non deve avvenire prima di aver effettuato una rivalutazione dello stato del paziente.

All'inizio del trattamento, può essere utile informare il paziente che il trattamento stesso sarà di durata limitata e spiegare esattamente come la dose viene gradualmente diminuita quando il trattamento viene interrotto.

#### *Lesioni gravi*

A causa delle sue proprietà farmacologiche, lo zolpidem può causare sonnolenza e un ridotto livello di coscienza, che può portare a cadute e conseguentemente a gravi lesioni.

#### *Compromissione psicomotoria nella giornata successiva*

Il rischio di compromissione psicomotoria nella giornata successiva, inclusa la compromissione della capacità di guidare, aumenta se:

- zolpidem viene assunto quando rimangono meno di 8 ore prima di eseguire attività che richiedono vigilanza mentale (vedere paragrafo 4.7);
- viene assunta una dose più alta di quella raccomandata;
- zolpidem viene co-somministrato con altri farmaci ad effetto depressivo sul sistema nervoso centrale (SNC), o con altri farmaci che accrescono i livelli ematici di zolpidem, oppure con alcol o sostanze stupefacenti illecite (vedere paragrafo 4.5)

Zolpidem deve essere assunto con una singola somministrazione, immediatamente al momento di coricarsi, e non deve essere risomministrato durante la stessa notte.

#### *Amnesia*

Le benzodiazepine o composti simili alle benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda. Tale condizione si manifesta solitamente diverse ore dopo l'assunzione del prodotto. Per ridurre il rischio, i pazienti devono assicurarsi di poter dormire ininterrottamente per 8 ore (vedere paragrafo 4.8).

#### *Reazioni psichiatriche e "paradosse"*

In concomitanza all'uso delle benzodiazepine o di agenti simili a benzodiazepine, è nota l'insorgenza di reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, accessi di rabbia, incubi, allucinazioni, psicosi, aumento dell'insonnia e di altri effetti avversi comportamentali. Se si verificano questi eventi, è necessario interrompere l'assunzione del prodotto. L'insorgenza di queste reazioni è più probabile nei pazienti anziani.

#### *Sonnambulismo e comportamenti associati*

In pazienti che assumevano zolpidem e che non erano completamente svegli sono stati segnalati sonnambulismo e altri comportamenti associati come guidare nel sonno, preparare e mangiare cibo, telefonare, avere rapporti sessuali, con amnesia per l'evento. Sembra che, sia l'uso di alcol e di altri deprimenti del SNC insieme a zolpidem, sia l'uso di zolpidem a dosi che superano la dose massima consigliata, aumentino il rischio di tali comportamenti. Si deve considerare attentamente l'interruzione del trattamento con zolpidem nei pazienti che presentano tali comportamenti (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

#### *Gruppi particolari di pazienti*

I pazienti anziani o debilitati devono assumere una dose inferiore: vedere la posologia raccomandata (paragrafo 4.2).

A causa dell'effetto miorelassante e sedativo, sussiste il rischio di cadute e di conseguenti fratture, in particolare per i pazienti anziani quando si alzano di notte.

Sebbene l'aggiustamento della dose non sia necessario, è opportuno procedere con cautela in pazienti affetti da insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2).

È opportuno procedere con cautela quando si prescrive lo zolpidem a pazienti con insufficienza respiratoria cronica, poiché è stato dimostrato che le benzodiazepine compromettono lo stimolo respiratorio.

Le benzodiazepine e composti simili a benzodiazepine non sono indicati per il trattamento di pazienti con grave insufficienza epatica poiché possono accelerare l'insorgenza di encefalopatia.

Uso in pazienti con disturbi psicotici: le benzodiazepine e composti simili a benzodiazepine non sono raccomandati per il trattamento primario.

Poiché uno studio elettrofisiologico cardiaco in vitro ha dimostrato che lo zolpidem ha il potenziale per causare il prolungamento del QT, possibili conseguenze in pazienti con sindrome del QT lungo non possono essere escluse.

#### *Depressione*

Per il trattamento, le benzodiazepine e i composti simili alle benzodiazepine come zolpidem non devono essere usati senza un trattamento appropriato della depressione o dell'ansia associata a depressione (in questi pazienti potrebbero provocare suicidio). Lo zolpidem deve essere somministrato con cautela nei pazienti con sintomi di depressione. Possono essere presenti tendenze suicide. Data la possibilità di sovradosaggio intenzionale da parte del paziente, a questi pazienti deve essere fornita la minor quantità possibile di medicinale. Una depressione preesistente può essere rivelata durante l'utilizzo di zolpidem. Poiché l'insonnia può essere un sintomo di depressione, il paziente deve essere rivalutato se l'insonnia persiste.

### *Tendenza al suicidio*

Diversi studi epidemiologici mostrano un'aumentata incidenza di tentativi di suicidio e suicidio in pazienti con o senza depressione, trattati con benzodiazepine o altri ipnotici incluso zolpidem. Tuttavia, non è stato possibile dimostrare una relazione causale.

Uso in pazienti con anamnesi di abuso di droga o alcool: benzodiazepine e composti simili a benzodiazepine devono essere utilizzati con estrema cautela in pazienti con una anamnesi di abuso di alcol o droghe. Questi pazienti devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza durante il trattamento con lo zolpidem poiché sono a rischio di assuefazione e dipendenza.

### *Rischio dall'uso concomitante di oppioidi:*

L'uso concomitante di Zolpeduar ed oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di Zolpeduar con gli oppioidi, deve essere riservata ai pazienti per i quali le opzioni di un trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere zolpidem in concomitanza agli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sulla posologia nel paragrafo 4.2)

I pazienti devono essere attentamente valutati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura (dove applicabile) di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5)

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

È necessario procedere con cautela in caso di assunzione con altri farmaci psicoattivi.

La co-somministrazione di miorilassanti può potenziare l'effetto miorilassante e il rischio di cadute, specialmente nei pazienti anziani e a dosaggi più alti (vedere paragrafo 4.4).

Lo zolpidem non deve essere assunto con alcool. L'effetto sedativo può aumentare se il prodotto è assunto insieme ad alcolici. Questo influisce sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### Associazione con farmaci ad effetto depressivo sul SNC

Un potenziamento dell'effetto depressivo centrale può verificarsi nei casi di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi/miorilassanti, antidepressivi, analgesici narcotici, farmaci antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi. Pertanto, l'uso concomitante di zolpidem con tali farmaci può accrescere la sonnolenza e la compromissione psicomotoria nella giornata successiva, inclusa la compromissione della capacità di guidare (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.7). Inoltre, sono stati riportati casi isolati di allucinazioni visive nei pazienti che assumevano zolpidem con antidepressivi, compresi bupropione, desipramina, fluoxetina, sertalina e venlafaxina.

La co-somministrazione di fluvoxamina può accrescere i livelli ematici di zolpidem; l'uso concomitante non è raccomandato.

Perciò, si deve procedere con cautela in caso di assunzione di Zolpidem in combinazione con altri depressori del SNC (vedere paragrafi 4.8 e 5.1)

In caso di analgesici narcotici può anche verificarsi un incremento dello stato di euforia che conduce ad un aumento della dipendenza psicologica.

### Oppioidi

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse quali zolpidem con gli oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo aggiuntivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

### Inibitori e induttori del CYP450

Lo zolpidem è metabolizzato da alcuni enzimi della famiglia del citocromo P450. L'enzima principale è CYP3A4, ma è coinvolto anche CYP1A2.

La rifampicina induce il metabolismo dello zolpidem e determina una riduzione pari a circa il 60% del picco di concentrazione plasmatica e probabilmente una diminuzione dell'efficacia. Effetti simili possono essere previsti anche per altri potenti induttori degli enzimi del citocromo P450 come carbamazepina, fenitoina e iperico; l'uso concomitante non è raccomandato. Può verificarsi l'interazione con succo di pompelmo (inibitore del citocromo P450 enzimi).

I composti che inibiscono gli enzimi epatici (in particolare CYP3A4) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche e potenziare l'attività dello zolpidem. La co-somministrazione di ciprofloxacina può accrescere i livelli ematici di zolpidem; l'uso concomitante non è raccomandato. Tuttavia, quando lo zolpidem è somministrato con ketoconazolo (200 mg due volte al giorno) un potente inibitore di CYP3A4, l'AUC aumenta dell'83%. Non è necessario adattare il dosaggio usuale di zolpidem, ma si devono avvisare i pazienti che l'uso di zolpidem con ketoconazolo può aumentare gli effetti sedativi.

Altri farmaci: Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche significative quando zolpidem tartrato è stato somministrato con aloperidolo, clorpromazina, itraconazolo, digossina o ranitidina.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

I dati disponibili sono insufficienti per permettere di valutare la sicurezza di zolpidem in gravidanza e durante l'allattamento. Sebbene studi condotti su animali non abbiano evidenziato effetti teratogeni o embriotossici, nell'uomo la sicurezza durante la gravidanza non è stata stabilita. Pertanto lo zolpidem non deve essere usato durante la gravidanza, specialmente nel corso del primo trimestre.

Se il medicinale viene prescritto a una donna in età fertile, questa deve essere avvertita di contattare il medico per la sospensione del trattamento, nel caso intenda intraprendere una gravidanza o sospetti una gravidanza.

Se, per assolute necessità mediche, lo zolpidem deve essere somministrato in fase avanzata di gravidanza, o durante il parto, si possono prevedere sul neonato effetti quali: ipotermia, ipotonia e depressione respiratoria moderata, causati dall'azione farmacologica del medicinale.

I bambini nati da madri che assumevano benzodiazepine o sostanze simil-benzodiazepiniche su base cronica durante le ultime fasi della gravidanza, possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio di manifestare sintomi da astinenza nel periodo post-natale.

##### Allattamento

Lo zolpidem passa nel latte materno in piccole quantità. Poiché gli effetti sul bambino non sono stati studiati, lo zolpidem non deve essere assunto durante l'allattamento.

##### Fertilità

La somministrazione orale di dosi zolpidem pari a 4, 20 e 100 mg base/kg o circa 5, 24 e 120 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) su  $\text{mg}/\text{m}^2$  nel ratto prima e durante l'accoppiamento, e continuando anche dopo il parto fino al giorno 25, ha portato a cicli irregolari e prolungati intervalli precoitali, ma non provoca diminuzione della fertilità. Non sono stati evidenziati effetti sui parametri di fertilità. La dose senza-effetto è risultata di 20 mg base/kg/giorno (circa 24 volte la MRHD su una base  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zolpeduar compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

I conducenti di veicoli e gli operatori di macchinari devono essere informati che, come con altri ipnotici, vi è un possibile rischio di sonnolenza, prolungato tempo di reazione, capogiro, soppore, vista confusa/doppia e ridotta vigilanza e compromissione della capacità di guidare il mattino successivo alla

terapia (vedere paragrafo 4.8). Per minimizzare il rischio si raccomanda un periodo di riposo di almeno 8 ore fra l'assunzione di zolpidem e la guida di veicoli, l'uso di macchinari e il lavoro in altezza.

Compromissione della capacità di guidare veicoli e comportamenti come "addormentarsi al volante" si sono verificati con zolpidem in monoterapia, alle dosi terapeutiche.

Inoltre, la co-somministrazione di zolpidem con alcol e altri farmaci ad effetto depressivo sul SNC accresce il rischio di tali comportamenti (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). I pazienti devono essere avvertiti di non usare alcol o altre sostanze psicoattive mentre assumono zolpidem.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono presentati nella tabella sottostante, sulla base della convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Con zolpidem esiste l'evidenza della comparsa di effetti avversi dose-correlati, in particolare di alcuni eventi a carico del SNC. Questi effetti dovrebbero in teoria essere di minore entità se zolpidem viene somministrato immediatamente prima di coricarsi. Tali effetti si verificano con frequenza nei pazienti anziani.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza			
	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Angioedema
Disturbi psichiatrici	Allucinazioni, agitazione, incubi, ottundimento emotivo, stato confusionale	Irritabilità	Disturbo della libido	Irrequietezza, aggressività, delirio, accessi di rabbia, psicosi, comportamento anomalo, sonnambulismo (vedere paragrafo 4.4), dipendenza (sintomi di astinenza, o di <i>rebound</i> possono manifestarsi dopo l'interruzione della terapia), depressione, umore euforico
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, cefalea, capogiri, aumento dell'insonnia, disordini cognitivi come amnesia anterograda: (effetti amnesici possono essere associati con comportamenti o inappropriato) sonnolenza il giorno seguente	Atassia, parestesia, tremori		Diminuzione del livello di coscienza, allerta ridotta, disturbi del linguaggio
Patologie dell'occhio	Diplopia		Visione offuscata	
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	Diarrea, nausea, vomito, dolore addominale			
Patologie epatobiliari				Enzimi epatici elevate, danno epatocellulare colestatico o epatico misto



Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Reazioni cutanee			Rash, prurito, orticaria, iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo	Mal di schiena	Debolezza muscolare, artalgia, myalgia, spasmo muscolare, dolore al collo		
Patologie sistemiche	Stanchezza		Reazioni paradossale	Alterazioni dell'andatura, tolleranza al medicinale, cadute (soprattutto nei pazienti anziani e quando non si assume zolpidem secondo prescrizione)

#### *Amnesia*

L'insorgenza di amnesia anterograda si può verificare a dosi terapeutiche, il rischio aumenta all'aumentare della dose al fine di ridurre questo rischio, i pazienti devono essere sicuri di poter dormire ininterrottamente per 8 ore. L'amnesia può essere associata a comportamento inappropriato (vedere paragrafo 4.4).

#### *Depressione*

Una preesistente depressione può divenire manifesta durante l'uso di benzodiazepine o composti simili a benzodiazepine (vedere paragrafo 4.4).

#### *Reazioni psichiatriche e "paradosse"*

In concomitanza all'uso delle benzodiazepine o di agenti simili a benzodiazepine, possono manifestarsi reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, accessi di rabbia, incubi, aumento dell'insonnia, allucinazioni, psicosi, comportamento inappropriato, e di altri effetti avversi comportamentali. L'insorgenza di queste reazioni è più probabile nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

#### *Dipendenza*

L'uso (anche a dosi terapeutiche) può portare a sviluppare dipendenza fisica: l'interruzione della terapia può determinare fenomeni di astinenza o di rebound (vedere paragrafo 4.4).

Si può verificare dipendenza psicologica. Sono stati riportati casi di abuso in soggetti che già abusavano di altri farmaci.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

In casi di sovradosaggio con zolpidem da solo o in associazione ad altri farmaci o sostanze che deprimono l'attività del SNC (incluso l'alcol) sono state segnalate una compromissione dello stato di coscienza che può variare dalla sonnolenza fino al coma e esiti fatali.

Pazienti che hanno assunto un sovradosaggio fino a 400 mg, 40 volte superiore alla dose consigliata, si sono completamente ristabiliti.

Devono essere adottate misure sintomatiche e di sostegno. Se opportuno, bisogna immediatamente ricorrere ad una lavanda gastrica. Se necessario, devono essere somministrati liquidi per via endovenosa. Se lo svuotamento dello stomaco non apporta alcun beneficio, deve essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento. È necessario valutare la possibilità di effettuare il monitoraggio della funzionalità respiratoria e cardiovascolare. Bisogna evitare l'uso di farmaci sedativi anche in caso di eccitazione.

L'uso del flumazenil può essere preso in considerazione se si osservano sintomi gravi. La somministrazione di flumazenil può contribuire all'insorgenza di sintomi neurologici (convulsioni).

Nel trattamento del sovradosaggio con qualsiasi prodotto medicinale, è necessario tener presente che possono essere state assunte diverse sostanze.

Dato l'elevato volume di distribuzione e l'alta capacità di legare le proteine dello zolpidem, l'emodialisi e la diuresi forzata non sono misure efficaci.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci ipnotici e sedativi, analoghi delle benzodiazepine

Codice ATC: N05C F02

Lo zolpidem, un'imidazopiridina, è un agente ipnotico simile alla benzodiazepina. Nell'ambito di studi sperimentali è stato dimostrato che ha effetti sedativi a dosi inferiori rispetto a quelle necessarie ad indurre effetti anticonvulsivanti, miorilassanti o ansiolitici. Questi effetti sono correlati all'azione agonistica specifica sui recettori centrali appartenenti al complesso del recettore macromolecolare "GABA<sub>A</sub>- $\omega$ " (BZ1 & BZ2), che modula l'apertura del canale del cloro. Lo zolpidem agisce principalmente sui sottotipi recettoriali omega (BZ1).

Lo zolpidem ha dimostrato efficacia nel trattamento a breve termine dell'insonnia caratterizzata da difficoltà nel prendere sonno.

Gli studi randomizzati hanno mostrato solo evidenze convincenti dell'efficacia di zolpidem 10 mg.

In uno studio randomizzato in doppio cieco su 462 volontari sani non in età avanzata che soffrivano di insonnia transitoria, zolpidem 10 mg ha ridotto di 10 minuti rispetto al placebo il tempo medio necessario per addormentarsi, mentre nel caso di zolpidem 5 mg tale tempo era di 3 minuti.

In uno studio randomizzato in doppio cieco su 114 pazienti non in età avanzata che soffrivano di insonnia cronica, zolpidem 10 mg ha ridotto di 30 minuti rispetto al placebo il tempo medio necessario per addormentarsi, mentre nel caso di zolpidem 5 mg tale tempo era di 15 minuti.

In alcuni pazienti, una dose inferiore di 5 mg può risultare efficace.

Soprattutto, le compresse sublinguali di zolpidem alla dose di 10 mg riducono il tempo di latenza del sonno di circa dieci minuti, rispetto alle compresse standard contenenti 10 mg.

Zolpidem promuove anche il mantenimento del sonno. Non ci sono state differenze nei parametri di efficacia nel mantenimento del sonno (numero di risvegli e durata totale del sonno) tra compresse sublinguali e compresse orali standard.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di zolpidem non sono state stabilite in bambini ed adolescenti di età inferiore ai 18 anni. Uno studio controllato randomizzato verso placebo su 201 bambini di 6-17 anni di età con

insonnia associata a Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD) non è riuscito a dimostrare l'efficacia di zolpidem 0,25 mg/kg/die (con un massimo di 10 mg/die) se comparato al placebo. I più frequenti effetti indesiderati osservati correlati al trattamento con zolpidem verso placebo erano rappresentati da disturbi psichiatrici e del sistema nervoso e includevano capogiri (23,5% verso 1,5%), mal di testa (12,5% verso 9,2%), e allucinazioni (7,4% verso 0%) (vedere paragrafo 4.2).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Lo zolpidem evidenzia sia un rapido assorbimento sia una rapida insorgenza dell'effetto ipnotico. La biodisponibilità è pari al 70% quando somministrato oralmente. È stato dimostrato che all'interno dell'intervallo delle dosi terapeutiche, ha una cinetica lineare. Il livello terapeutico nel plasma è compreso tra 80 e 200 ng/ml. Con Zolpeduar compresse sublinguali le concentrazioni plasmatiche di picco sono raggiunte tra 0.25 e 3.5 ore dalla somministrazione. Il tempo medio alla  $C_{max}$  è risultato simile alla formulazione in compresse convenzionale. Tuttavia, la concentrazione plasmatica iniziale, a 5-15 minuti, è risultata più elevata con Zolpeduar.

L'AUC media e la  $C_{max}$  diminuiscono del 12% e 34%, rispettivamente, mentre il  $t_{max}$  medio risulta prolungato da 1.0 a 1.75 ore, se Zolpeduar viene somministrato dopo un pasto ad alto contenuto di grassi. L'emivita rimane immutata (vedere paragrafo 4.2).

### Distribuzione

Il volume di distribuzione negli adulti è 0.54 l/kg e diminuisce a 0.34 l/kg negli anziani.

Il legame proteico è pari al 92%. Il metabolismo di primo passaggio nel fegato è pari a circa il 35%. È stato dimostrato che la somministrazione ripetuta non modifica il legame proteico, indicando così assenza di competizione tra lo zolpidem e i suoi metaboliti per i siti di legame.

### Eliminazione

L'emivita di eliminazione è breve. Zolpeduar ha una emivita di eliminazione media di zolpidem di 2,85 ore (5mg) e 2,65 ore (10mg) dopo la somministrazione. Lo zolpidem ha una durata d'azione massima di 6 ore.

Tutti i metaboliti sono farmacologicamente inattivi e vengono eliminati attraverso le urine (56%) e le feci (37%).

È stato dimostrato, nell'ambito di studi sperimentali, che lo zolpidem non è dializzabile.

### *Popolazioni particolari*

Nei pazienti affetti da insufficienza renale, inclusi i pazienti in dialisi è stata osservata una moderata riduzione della clearance. Non vi sono effetti sugli altri parametri farmacocinetici.

Nei pazienti anziani e nei pazienti con insufficienza epatica la biodisponibilità dello zolpidem aumenta. La clearance è ridotta e l'emivita di eliminazione è prolungata (circa 10 ore).

In pazienti affetti da cirrosi epatica è stato riscontrato aumento di AUC di 5 volte e un aumento dell'emivita di 3 volte.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti rilevati negli studi preclinici sono stati osservati solo a dosi notevolmente superiori rispetto ai livelli di esposizione massima per l'uomo; pertanto essi sono di scarsa rilevanza in relazione all'impiego clinico.

## 6. Informazioni farmaceutiche

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)

Cellulosa microcristallina silicificata (miscela di cellulosa microcristallina e silice colloidale anidra) Silice colloidale anidra

Croscarmellosa sodica

Saccarina sodica

Magnesio stearato.

### 6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

### 6.3 Periodo di validità

4 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

10, 14, 20, 28, 30, 60, 100 e 150 compresse sublinguali in blister alluminio/ alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda Pharma S.p.A.

Via Felice Casati, 20

20124 Milano

Italia

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040540015 - "5 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 10 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040540027 - "5 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040540039 - "5 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 20 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040540041 - "5 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040540054 - "5 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040540066 - "5 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040540078 - "5 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 150 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040540080 - "10 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 10 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040540092 - "10 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040540104 - "10 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 20 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040540116 - "10 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040540128 - "10 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040540130 - "10 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040540142 - "10 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 150 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040540155 - "5 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 60 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040540167 - "10 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 60 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 15 marzo 2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

06/2019

Agenzia Italiana del Farmaco