

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZOLPREM 10 mg /ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml (25 gocce) contiene:

10 mg di zolpidem tartrato equivalente a 8,03 mg di zolpidem

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

Soluzione chiara, incolora o leggermente giallognola con un range di pH 3.5 – 4.4

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zolprem è indicato per il trattamento a breve termine dell'insonnia in pazienti adulti, nelle situazioni in cui l'insonnia è debilitante o causa grave sofferenza al paziente.

Le benzodiazepine o le sostanze simil-benzodiazepiniche sono indicate solamente nei casi di insonnia grave, debilitante o tale da causare profondo malessere.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il flacone è fornito di un contagocce, 1 ml corrisponde a 25 gocce equivalenti a 10 mg di zolpidem tartrato.

Posologia

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile. Generalmente tale durata varia da alcuni giorni a due settimane e non deve superare le quattro settimane, inclusa la fase di riduzione graduale del farmaco. La fase di riduzione graduale del farmaco deve essere adattata al singolo paziente.

Come per tutti gli ipnotici, il trattamento a lungo termine non è raccomandato e la durata del trattamento non deve superare le quattro settimane.

In alcuni casi, può essere necessario prolungare il trattamento oltre la massima durata prevista; in tal caso, questo non deve essere effettuato senza aver prima rivalutato lo stato di salute del paziente.

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 (25 gocce), da assumere immediatamente al momento di coricarsi. La dose giornaliera totale di zolpidem non deve superare 10 mg.

Pazienti anziani e pazienti debilitati

Per i pazienti anziani o debilitati che possono essere particolarmente sensibili agli effetti dello zolpidem, la dose giornaliera raccomandata è di 5 mg. Questa dose deve essere aumentata a 10 mg solo quando la risposta clinica è inadeguata e il farmaco è ben tollerato.

Pazienti con insufficienza epatica

Per i pazienti con insufficienza epatica che non eliminano il farmaco rapidamente come i soggetti sani, la dose raccomandata è di 5 mg. Questa dose deve essere aumentata a 10 mg solo quando la risposta clinica è inadeguata e il farmaco è ben tollerato.

Popolazione pediatrica

L'impiego di zolpidem nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non è raccomandato, poiché mancano dati a supporto del suo uso in tale fascia di età. I dati clinici disponibili su tale popolazione (studio controllato verso placebo) sono presentati nel paragrafo 5.1.

Il trattamento deve iniziare con la più bassa dose efficace. In nessun paziente la dose totale di zolpidem deve superare i 10 mg.

Metodo di somministrazione

Uso orale.

Le gocce devono essere assunte con del liquido (acqua) subito prima di coricarsi.

Per istruzioni relative alla manipolazione del prodotto prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

Sindrome apneica durante il sonno

Miastenia grave

Grave insufficienza epatica

Insufficienza respiratoria acuta e/o grave

Bambini ed adolescenti con meno di 18 anni di età

Gravidanza e allattamento

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

Quando possibile, la causa dell'insonnia deve essere identificata. I fattori che ne stanno alla base devono essere trattati prima che venga prescritto un ipnotico. L'insuccesso del trattamento dell'insonnia dopo un periodo di 7-14 giorni può indicare la presenza di un disturbo psichiatrico primario o di un disturbo fisico che deve essere valutato ad intervalli regolari.

Informazioni generali relative agli effetti osservati dopo la somministrazione di benzodiazepine o di altre sostanze ipnotiche che devono essere tenute in considerazione dal medico prescrittore, sono descritti di seguito.

Tolleranza

Dopo un uso ripetuto per diverse settimane, si può verificare una certa riduzione dell'effetto ipnoinducente delle benzodiazepine o di altre sostanze simili alle benzodiazepine a breve durata d'azione.

Dipendenza

L'uso delle benzodiazepine o delle sostanze simili alle benzodiazepine può portare a dipendenza fisica e psichica da questi farmaci.

Il rischio di dipendenza aumenta in funzione del dosaggio e della durata del trattamento ed è inoltre maggiore nei pazienti con anamnesi di disturbi psichiatrici e/o di abuso di alcol o di sostanze stupefacenti. Questi pazienti devono essere monitorati con attenzione quando assumono ipnotici.

Nei casi in cui si sia sviluppata dipendenza fisica, l'interruzione brusca del trattamento provocherà sintomi da astinenza. Questi possono includere: cefalea, dolori muscolari, ansia estrema e tensione, agitazione, confusione e irritabilità. In casi gravi possono verificarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio alle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o attacchi epilettici.

Insonnia rebound

Alla sospensione del farmaco ipnotico, può verificarsi una sindrome transitoria che consiste nella ricomparsa, in forma accentuata, dei sintomi che avevano indotto al trattamento con una benzodiazepina o con una sostanza simile alle benzodiazepine. Questa sindrome può accompagnarsi ad altri tipi di reazione quali cambiamenti d'umore, ansia, disturbi del sonno e agitazione.

È importante che il paziente sia informato del possibile manifestarsi di fenomeni di rebound, minimizzando quindi l'ansia relativa a questi sintomi se dovessero presentarsi alla sospensione del medicinale.

È accertato che, nel caso di benzodiazepine e sostanze simili alle benzodiazepine con una breve durata di azione, possono comparire sintomi da astinenza nell'intervallo di dose, particolarmente per dosi elevate. Poiché è più probabile che il rischio di sintomi da astinenza/fenomeni di rebound si verifichi dopo l'interruzione brusca del trattamento, si consiglia di ridurre la dose gradualmente.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2), ma non deve superare le 4 settimane inclusa la fase di graduale diminuzione. Un prolungamento di questo periodo non deve verificarsi, senza una rivalutazione dello stato del paziente.

Può essere utile informare il paziente, quando si inizia il trattamento, che esso sarà di durata limitata e spiegarli con precisione come il dosaggio del farmaco sarà progressivamente ridotto.

Compromissione psicomotoria nella giornata successiva

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

- zolpidem viene assunto 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 le sostanze simili alle benzodiazepine possono provocare amnesia anterograda. Il più delle volte questo effetto si manifesta diverse ore dopo l'assunzione del medicinale. Per ridurre tale rischio, i pazienti devono assicurarsi di poter dormire ininterrottamente per 8 ore (vedere paragrafo 4.8).

Altre reazioni psichiatriche e reazioni 'paradosse'

Durante l'uso di benzodiazepine o di altre sostanze simili alle benzodiazepine, si possono manifestare reazioni come inquietudine, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, sonnambulismo, e altri comportamenti notturni inconsci come mangiare e guidare la macchina, comportamento inappropriato, aumento dell'insonnia ed altri effetti avversi di tipo comportamentale. Qualora ciò si verificasse, l'uso del medicinale deve essere sospeso. Queste reazioni si verificano più facilmente negli 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 depressivi 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 (ad esempio guidare nel sonno), per i rischi per il paziente e gli altri.

Rischio derivante dall'uso concomitante con oppioidi

L'uso concomitante di zolpidem e oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di farmaci sedativi come benzodiazepine o loro analoghi come zolpidem con oppioidi deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni terapeutiche alternative. Se viene presa la decisione di prescrivere zolpidem in concomitanza con oppioidi, deve essere usata la minima dose efficace e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche la dose raccomandata nel paragrafo 4.2). I pazienti devono essere seguiti attentamente per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale proposito, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e chi se ne prende cura (ove applicabile) di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Lesioni gravi

In relazione alle sue proprietà farmacologiche, zolpidem può causare sonnolenza e riduzione dello stato di coscienza, ciò può comportare cadute e conseguentemente gravi lesioni.

Gruppi particolari di pazienti

Pazienti anziani o debilitati

Devono assumere una dose più bassa: vedere dose raccomandata (paragrafo 4.2).

A causa dell'effetto miorilassante c'è il rischio di cadute e conseguenti fratture del femore, in particolar modo per i pazienti anziani quando si alzano durante la notte.

Pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2)

Sebbene non si renda necessario un aggiustamento della dose, è comunque richiesta cautela.

Pazienti con insufficienza respiratoria cronica

Si richiede cautela nel prescrivere zolpidem poiché le benzodiazepine possono deprimere la funzione respiratoria. Si deve tenere in considerazione che l'ansia o l'agitazione sono state descritte come segni di un'insufficienza respiratoria non compensata.

Pazienti con grave insufficienza epatica

Le benzodiazepine e le sostanze simili alle benzodiazepine non sono indicate per il trattamento di pazienti con grave insufficienza epatica, poiché questi possono peggiorare un'encefalopatia.

Uso in pazienti con malattia psicotica: Le benzodiazepine e le sostanze simili alle benzodiazepine non sono raccomandate nel trattamento primario.

Uso nella depressione

Malgrado non siano state dimostrate importanti interazioni cliniche, farmacocinetiche e farmacodinamiche con gli SSRI, zolpidem deve essere somministrato con cautela in pazienti che presentano sintomi depressivi. Possono essere presenti tendenze suicidarie. Considerata la possibilità di un sovradosaggio intenzionale da parte del paziente, a questi pazienti deve essere fornita la quantità più bassa possibile del farmaco. Le benzodiazepine e le sostanze simili alle benzodiazepine non devono essere usate come unico trattamento della depressione o dell'ansia associata alla depressione (in tali pazienti potrebbero aumentare le tendenze suicidarie).

Una depressione preesistente può manifestarsi durante l'utilizzo di benzodiazepine e di sostanze simili alle benzodiazepine. Poiché l'insonnia può essere uno dei sintomi associati alla depressione, il paziente deve essere rivalutato se l'insonnia persiste.

Uso in pazienti con precedenti di abuso di alcool o di sostanze stupefacenti

Le benzodiazepine e le sostanze simili alle benzodiazepine devono essere utilizzate con estrema cautela in pazienti con precedenti di abuso di alcool o di sostanze stupefacenti. Questi pazienti devono essere sottoposti ad attenta sorveglianza quando ricevono zolpidem poiché sono a rischio di assuefazione e dipendenza psichica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non è raccomandato l'uso concomitante con alcool. L'effetto sedativo può aumentare se il medicinale viene assunto in associazione con alcool. Ciò influisce sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

Associazione con farmaci ad effetto depressivo sul SNC

Deve essere esercitata cautela quando zolpidem è usato in associazione con altri farmaci a effetto depressivo sul SNC (vedere paragrafo 4.4).

Un potenziamento dell'effetto depressivo centrale può verificarsi in caso di uso concomitante di antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, miorilassanti, antidepressivi, analgesici narcotici, farmaci antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Nel caso degli analgesici narcotici, si può verificare inoltre un aumento dell'euforia che può indurre un aumento della dipendenza psicologica.

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 veicoli (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, sertralina e venlafaxina.

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

Inibitori e induttori del CYP450

Zolpidem è metabolizzato da alcuni enzimi della famiglia del citocromo P450. Il principale enzima è il CYP3A4.

La rifampicina induce il metabolismo dello zolpidem; ne risulta una riduzione del picco della concentrazione plasmatica approssimativamente del 60% e una possibile diminuzione della efficacia. Effetti simili si possono attendere anche con altri forti induttori degli enzimi del citocromo P450.

Le sostanze che inibiscono gli enzimi epatici (in particolar modo il CYP3A4), come antibiotici quali claritromicina o eritromicina e ritonavir (inibitore della proteasi), possono aumentare la concentrazione plasmatica e l'attività dello zolpidem.

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

Tuttavia, quando zolpidem è somministrato con itraconazolo (inibitori del CYP3A4), gli effetti farmacocinetici e farmacodinamici non sono significativamente differenti. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

La somministrazione concomitante di zolpidem e di un forte inibitore del CYP3A4, il ketoconazolo (200 mg due volte al giorno) ha prolungato l'emivita di eliminazione dello zolpidem, ha aumentato l'AUC totale e ha diminuito la clearance orale apparente in confronto a zolpidem più placebo. L'AUC totale di zolpidem, quando somministrato con ketoconazolo, aumenta di un fattore di 1,83 in confronto a zolpidem da solo. Non si considera 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.

Oppiacei

L'uso concomitante di farmaci sedativi come le benzodiazepine o loro analoghi come zolpidem con oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte, a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. Il dosaggio e la durata dell'uso concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sufficienti per accertare la sicurezza di impiego di zolpidem durante la gravidanza e l'allattamento. Sebbene studi su animali non abbiano evidenziato effetti teratogeni o embriotossici, la sicurezza durante la gravidanza non è stata confermata nell'uomo. Perciò zolpidem non deve essere usato durante la gravidanza.

Se il medicinale viene prescritto ad una donna in età fertile, la paziente deve essere informata della necessità di contattare il proprio medico per sospendere il trattamento in caso di gravidanza pianificata o sospetta.

Se, per assolute necessità mediche, zolpidem viene somministrato durante l'ultima fase della gravidanza, o durante il travaglio, sono prevedibili effetti sul neonato, come ipotermia, ipotonia e depressione respiratoria moderata, dovuti all'effetto farmacologico del farmaco.

Sono stati riportati casi di grave depressione respiratoria neonatale quando zolpidem è stato usato con altri farmaci ad effetto deprimente sul SNC al termine della gravidanza.

Nei neonati nati da madri che hanno fatto uso prolungato di benzodiazepine o di sostanze simili alle benzodiazepine negli ultimi mesi di gravidanza, nel periodo postnatale sono possibili sintomi da astinenza dovuti allo sviluppo della dipendenza fisica.

Allattamento

Zolpidem tartrato è escreto nel latte materno in quantità minime. Pertanto, zolpidem non deve essere utilizzato durante l'allattamento poiché gli effetti sul neonato non sono stati studiati.

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

Zolprem compromette notevolmente 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, sopore, 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

La seguente frequenza è la base per la valutazione degli effetti indesiderati:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)

molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Con l'uso di zolpidem esiste l'evidenza della comparsa di effetti indesiderati dose-correlati, in particolare di alcuni eventi a carico del SNC e gastrointestinale. Come raccomandato al paragrafo 4.2, questi effetti

dovrebbero in teoria essere di minore entità se zolpidem viene somministrato immediatamente prima di coricarsi o quando si è già coricati. Tali effetti si verificano con maggior frequenza nei pazienti anziani.

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: edema angioneurotico.

Disturbi psichiatrici

Comune: allucinazioni, agitazione, incubi.

Non comune: stato confusionale, irritabilità.

Non nota: irrequietezza, aggressività, delirio, collera, psicosi, comportamento anormale, sonnambulismo (vedere paragrafo 4.4), dipendenza (dopo interruzione del trattamento possono presentarsi sindrome da astinenza o effetti rebound), alterazioni della libido.

Molti di questi disturbi psichiatrici indesiderati sono correlati a reazioni paradosse.

Depressione; una depressione pre-esistente si può manifestare durante l'uso di benzodiazepine o sostanze simili alle benzodiazepine.

Patologie del sistema nervoso

Comune: sonnolenza durante il giorno, cefalea, capogiri, aumento dell'insonnia, amnesia anterograda (effetti amnesici possono essere associati a comportamento inappropriato).

Non nota: diminuzione del livello di coscienza.

Patologie dell'occhio

Non comune: diplopia.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, nausea, vomito, dolore addominale.

Patologie epatobiliari

Non nota: enzimi epatici elevati.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: eruzione cutanea, prurito, orticaria, iperidrosi.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: dolore alla schiena.

Non nota: debolezza muscolare.

Infezioni e infestazioni

Comune: infezione del tratto respiratorio superiore, infezione del tratto respiratorio inferiore.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: stanchezza.

Non nota: alterazioni dell'andatura, tolleranza al farmaco, cadute (soprattutto nei pazienti anziani e quando non si assume zolpidem secondo prescrizione).

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 disponibile all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Nei casi di sovradosaggio di zolpidem, da solo o associato ad altri agenti ad attività deprimente sul SNC (incluso l'alcool), la compromissione dello stato di coscienza va dalla sonnolenza al coma, sono stati riportati anche sintomi più gravi, inclusi casi ad esito fatale.

Alcuni individui si sono ristabiliti completamente da sovradosaggi fino a 400 mg di zolpidem tartrato, pari a 40 volte la dose raccomandata.

Trattamento

Devono essere usate misure generali sintomatiche e di supporto. Se il paziente è cosciente, bisogna indurre immediatamente il vomito; se non è cosciente, va praticata una lavanda gastrica proteggendo la pervietà delle vie aeree. Somministrare liquidi per via endovenosa, se necessario. Qualora lo svuotamento gastrico non offra alcun vantaggio, deve essere somministrato del carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Deve essere preso in considerazione un controllo delle funzioni respiratorie e cardiovascolari. I farmaci sedativi devono essere sospesi anche se si manifesta eccitazione.

Si deve considerare l'uso del flumazenil se vengono osservati sintomi gravi.

La somministrazione di flumazenil può comunque contribuire all'insorgenza di sintomi neurologici (convulsioni).

Nel trattamento del sovradosaggio da qualsiasi specialità medicinale, si deve tenere presente che potrebbero essere state assunte più sostanze.

Considerato l'alto volume di distribuzione e l'alta capacità dello zolpidem di legarsi alle proteine, l'emodialisi e la diuresi indotta non sono misure efficaci.

Studi di emodialisi in pazienti con insufficienza renale, trattati con dosi terapeutiche, hanno dimostrato che lo zolpidem tartrato non è dializzabile.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ipnotici e Sedativi, Analoghi delle benzodiazepine

Codice ATC: N05CF02

Zolpidem, una imidazopiridina è una sostanza ipnotica simile alle benzodiazepine. Studi sperimentali hanno evidenziato effetti sedativi a dosi inferiori a quelle necessarie per ottenere effetti anticonvulsivanti, miorilassanti o ansiolitici. Questi effetti sono correlati ad una azione agonista specifica su recettori centrali appartenenti al complesso recettoriale macromolecolare GABA-omega (BZ1 e BZ2) che regola l'apertura dei canali dello ione cloruro. Zolpidem agisce principalmente sui recettori del sottotipo omega (BZ1). L'importanza clinica di questo dato non è nota.

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.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di impiego e l'efficacia di zolpidem non sono state dimostrate in pazienti di età inferiore a 18 anni. Uno studio clinico controllato e randomizzato verso placebo condotto su 201 pazienti di età compresa fra 6 e 17 anni affetti da insonnia associata a disturbo da deficit di attenzione-iperattività, ha mostrato che zolpidem a dosi di 0.25 mg/kg/die (fino a un massimo di 10 mg/die) non è più efficace del placebo.

Le reazioni avverse al trattamento osservate più di frequente con zolpidem, in confronto al placebo, sono state di tipo psichiatrico o neurologico: vertigini (23.5% versus 1.5%), cefalea (12.5% versus 9.2%) e allucinazioni (7.4% versus 0%) (vedi paragrafi 4.2 e 4.3).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Lo zolpidem tartrato è rapidamente assorbito e manifesta rapidamente il suo effetto ipnotico. La biodisponibilità dopo somministrazione orale è del 70%. All'interno dell'intervallo delle dosi terapeutiche, la cinetica è lineare. Il livello plasmatico terapeutico è compreso tra 80 e 200 ng/ml. La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta nell'arco di tempo compreso tra 30 minuti e 3 ore dopo la somministrazione.

Distribuzione

Il volume di distribuzione negli adulti è di 0,54 L/kg e si riduce a 0,34 L/kg nei pazienti anziani. Il legame alle proteine plasmatiche è del 92%. Il metabolismo di primo passaggio attraverso il fegato è di circa il 35%. Il legame alle proteine non viene modificato da somministrazioni ripetute, ciò indica la mancanza di un effetto competitivo tra zolpidem tartrato ed i suoi metaboliti per i siti di legame.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione è breve, con una media di 2,4 ore ed una durata di azione fino a 6 ore.

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

Nell'ambito degli studi clinici zolpidem tartrato si è dimostrato non dializzabile.

Popolazioni speciali

Nei pazienti con insufficienza renale, si osserva una moderata riduzione della clearance (indipendentemente da un'eventuale dialisi). Gli altri parametri farmacocinetici restano inalterati.

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

Nei pazienti con cirrosi epatica è stato osservato un aumento di cinque volte dell'AUC e di tre volte dell'emivita.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti preclinici sono stati osservati solo a dosi ben al di sopra dei livelli di esposizione massima nell'uomo e hanno quindi poca importanza per l'utilizzo clinico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico monoidrato

Sodio benzoato E211

Idrossido di sodio (per aggiustamento del pH)

Acido cloridrico concentrato 37% p/p (per aggiustamento del pH)

Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo prima apertura: 60 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare temperatura di conservazione quando il medicinale è conservato nella sua confezione originale chiusa così come dopo la prima apertura.

Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce e tenere il flacone nell'astuccio.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato (tipo III) da 30 ml, munito di un contagocce in LDPE e dotato di un tappo a vite bianco in PP/LDPE a prova di bambino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa vigente.

Per erogare la dose prescritta di medicinale è necessario tenere il flacone in posizione verticale con l'apertura rivolta verso il basso.

Erogato il numero di gocce corrispondente alla dose prescritta, interrompere l'erogazione del medicinale riportando il flacone con l'apertura rivolta verso l'alto. Se il liquido non fuoriesce dal flacone (è possibile che piccole bolle d'aria o di liquido ostruiscano il passaggio attraverso il contagocce), attendere qualche istante senza agitare il flacone. Per facilitare la fuoriuscita del liquido, **richiudere il flacone**, capovolgerlo più volte o batterlo delicatamente con un dito e ripetere l'erogazione come sopra descritto.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lifepharma S.p.A.

Via Dei Lavoratori, 54

20092 Cinisello Balsamo (MI)

Italia

Tel: +39 02 66047533

Fax: +39.02.66047755

e-mail: lifepharma@italfarmaco.com

Concessionario per la vendita: POLIFARMA S.p.A. Viale dell'Arte 69, 00144 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 mg/ml gocce orali, soluzione 1 flacone vetro da 30 ml con contagocce AIC n. 039616014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE O DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Determinazione AIC n. 1682/2010 del 14/04/2010 GU n. 99 del 29/04/2010

Data del rinnovo più recente: 10/11/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO