

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 NOME DEL MEDICINALE

ZOLPIDEM DOC Generici 10 mg compresse rivestite con film

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 10 mg di zolpidem tartrato (2:1).

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

La compressa è bianca, ovale, con linea di frattura su un lato e le incisioni "1" e "0" rispettivamente sopra e sotto la linea di frattura mentre sull'altro lato porta l'incisione "APO". La compressa è divisibile in due metà uguali.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento a breve termine dell'insonnia negli adulti in situazioni in cui l'insonnia è debilitante o causa grave sofferenza al paziente.

Le benzodiazepine o i composti simili alle benzodiazepine sono indicati esclusivamente quando il disturbo è grave, disabilitante o sottopone l'individuo a estremo disagio.

Tuttavia, non tutti i disturbi del sonno richiedono un trattamento ipnotico: quelli che sono conseguenza di una malattia fisica o mentale possono essere alleviati da un trattamento specifico per la malattia in questione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Come per tutti gli ipnotici, l'uso a lungo termine di zolpidem non è raccomandato.

Posologia

Il trattamento deve essere il più breve possibile. Generalmente la durata del trattamento varia da pochi giorni a due settimane con una durata massima, comprensiva della fase di riduzione progressiva, di quattro settimane. La riduzione progressiva deve essere stabilita caso per caso. In alcuni casi può essere necessario prolungare la durata del trattamento oltre il massimo; questo non deve avvenire senza una rivalutazione del paziente, poiché il rischio di abuso e dipendenza aumenta con la durata del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

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. La dose giornaliera totale di zolpidem non deve superare 10 mg.

Anziani

Nei pazienti anziani (sotto i 65 anni) o debilitati che possono essere particolarmente sensibili agli effetti dello zolpidem si raccomanda una dose di 5 mg. Questa dose può essere aumentata

a 10 mg solo nei casi in cui la risposta clinica sia inadeguata e il farmaco sia ben tollerato. La dose totale di zolpidem non deve superare i 10 mg in nessun paziente.

Compromissione epatica

Dal momento che la clearance e il metabolismo di zolpidem sono ridotti in caso di compromissione epatica, nei pazienti con compromissione epatica il dosaggio deve iniziare con 5 mg, con particolare attenzione negli anziani. Questa dose può essere aumentata a 10 mg solo nei casi in cui la risposta clinica sia inadeguata e il farmaco sia ben tollerato.

La dose totale di zolpidem non deve superare i 10 mg in nessun paziente.

Popolazione pediatrica

L'uso di ZOLPIDEM DOC Generici 10 mg non è raccomandato nei bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età a causa della mancanza di dati che ne supportino l'uso in questa fascia d'età. I dati disponibili dagli studi clinici controllati con placebo sono riportati nel paragrafo 5.1.

Modo di somministrazione

Il prodotto deve essere assunto con del liquido subito prima di coricarsi.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Insufficienza epatica grave.
- Sindrome da apnea notturna.
- Miastenia grave.
- Insufficienza respiratoria acuta e/o grave.
- Bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni.
- Comportamenti del sonno complessi precedentemente noti dopo l'assunzione di zolpidem, vedere sezione 4.4.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generali

Quando sia possibile si deve verificare la causa dell'insonnia. E' necessario trattare i fattori di base prima di prescrivere un ipnotico. La mancata remissione dell'insonnia dopo 7-14 giorni di trattamento può indicare la presenza di un disturbo psichiatrico o fisico primario, che deve essere valutato.

Il medico è invitato ad informare il paziente sui rischi associati all'uso di ipnotici ed a discutere con lui/lei trattamenti alternativi non-farmacologici.

Le informazioni generali relative agli effetti della somministrazione di benzodiazepine o di altri ipnotici che devono essere tenute in considerazione dal medico prescrittore sono descritte di seguito.

Tolleranza

Si può verificare una certa perdita di efficacia degli effetti ipnotici di benzodiazepine a breve durata d'azione e di agenti simili alle benzodiazepine dopo alcune settimane di uso ripetuto.

Dipendenza

L'uso delle benzodiazepine e di agenti simili alle benzodiazepine può determinare lo sviluppo di dipendenza fisica e psicologica a questi prodotti. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento ed è aumentata anche in pazienti con anamnesi di disturbi psichiatrici e/o di abuso di alcool o droghe. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati quando assumono benzodiazepine o sostanze simil-benzodiazepiniche.

Quando si sia instaurata una dipendenza, la brusca interruzione del trattamento sarà accompagnata da sintomi di astinenza. Questi possono consistere in mal di testa o dolori muscolari, ansia e tensione nervosa estreme, irrequietezza, confusione e irritabilità. In casi gravi si possono manifestare i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolii alle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni, delirio o crisi epilettiche.

Insomnia di rimbalzo

All'interruzione del trattamento con un agente ipnotico si può manifestare una sindrome transitoria in cui i sintomi che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine o agenti simili alle benzodiazepine si presentano in forma aumentata. Può essere accompagnata da altre reazioni che includono cambi dell'umore, ansia e irrequietezza.

E' importante che il paziente sia informato della possibile comparsa di fenomeni di rimbalzo, in modo da ridurre l'ansia causata da questi sintomi, nel caso si verificassero all'interruzione del trattamento.

Ci sono evidenze che, nel caso di trattamento con benzodiazepine e sostanze simili alle benzodiazepine con breve durata d'azione, la sindrome di astinenza si possa verificare anche con dosi all'interno dell'intervallo terapeutico, soprattutto quando il dosaggio è alto.

Dal momento che il rischio che si manifestino una sindrome di astinenza o dei fenomeni di rimbalzo è maggiore se il trattamento viene interrotto bruscamente, si raccomanda di ridurre la dose con gradualità.

Pazienti con sindrome del QT lungo

In uno studio elettrofisiologico cardiaco in vitro è stato dimostrato che zolpidem, a concentrazione molto alta, e quando vengono utilizzate cellule staminali pluripotenti, può ridurre le correnti di potassio via canali hERG. Le possibili conseguenze per i pazienti con sindrome congenita del QT lungo non sono note. Come precauzione, nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo zolpidem deve essere somministrato solo dopo un'attenta valutazione del rischio-beneficio.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) e non deve superare le 4 settimane, comprensive della fase di riduzione progressiva del dosaggio. La prosecuzione oltre questo periodo non deve avvenire senza una rivalutazione del paziente.

Può essere utile informare il paziente fin dall'inizio del trattamento che la durata sarà limitata.

Compromissione psicomotoria nella giornata successiva

Come altri ipnotici/sedativi, zolpidem ha un effetto depressivo centrale. 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 gli agenti simili alle benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda. Il fenomeno si manifesta solitamente diverse ore dopo l'assunzione del prodotto. Per ridurre il rischio, i pazienti devono assicurarsi di poter godere di 8 ore di sonno ininterrotto (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni psichiatriche e "paradosse"

E' noto che quando si usano benzodiazepine o agenti simili alle benzodiazepine, si possono manifestare reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, rabbia, incubi, allucinazioni, psicosi, sonnambulismo, comportamento inappropriato, delirio, peggioramento dell'insonnia e altri eventi avversi di natura comportamentale. Nel caso questo si verificasse, sarebbe necessario interrompere l'uso del prodotto. Queste reazioni avverse sono più probabili negli anziani.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani o debilitati

Devono ricevere una dose più bassa: si vedano le posologie raccomandate (paragrafo 4.2). A causa dell'effetto miorilassante il rischio di cadute e conseguenti fratture dell'anca è accresciuto, particolarmente negli anziani che si alzino durante la notte.

Compromissione renale (vedere paragrafo 5.2)

E' necessaria cautela, benché non sia richiesto un aggiustamento posologico.

Pazienti con insufficienza respiratoria cronica

È necessaria cautela nel prescrivere lo zolpidem in quanto si è visto che le benzodiazepine riducono la funzionalità respiratoria. Si deve anche tenere in considerazione il fatto che ansia e agitazione sono state descritte come segni di insufficienza respiratoria scompensata.

Compromissione epatica

Le benzodiazepine e gli agenti simili alle benzodiazepine non sono indicate per il trattamento di pazienti con insufficienza epatica grave, in quanto possono causare un'encefalopatia.

Pazienti pediatrici

La sicurezza e l'efficacia di zolpidem non sono state stabilite in pazienti di età inferiore a 18 anni.

Impiego in pazienti con malattie psicotiche

Le benzodiazepine e gli agenti simili alle benzodiazepine non sono raccomandati come trattamento primario.

Uso nella depressione

Nonostante non si siano evidenziate interazioni di rilievo clinico, farmacocinetico e farmacodinamico con gli SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina) lo zolpidem deve essere somministrato con cautela a pazienti che mostrino sintomi di depressione.

Possono manifestarsi tendenze suicide. A causa della possibilità di sovradosaggio intenzionale è necessario fornire a questi pazienti la più bassa dose possibile.

Le benzodiazepine e gli agenti simili alle benzodiazepine non devono essere impiegati da soli per trattare la depressione o l'ansia associata alla depressione (in questi pazienti possono manifestarsi tendenze suicide).

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.

Pensieri suicidari/tentativo di suicidio/suicidio e depressione

Alcuni studi epidemiologici suggeriscono un aumento dell'incidenza di ideazione suicidaria, tentativo di suicidio e suicidio in pazienti con o senza depressione e trattati con benzodiazepine e altri ipnotici, compreso zolpidem. Tuttavia, non è stata stabilita una relazione causale.

Impiego in pazienti con anamnesi di abuso di droghe o di alcool

Le benzodiazepine e gli agenti simili alle benzodiazepine devono essere impiegate con estrema cautela in pazienti con anamnesi di abuso di droghe o di alcool. Questi pazienti devono essere tenuti sotto attenta sorveglianza durante il trattamento con lo zolpidem in quanto sono a rischio di assuefazione e dipendenza psicologica.

Sonnambulismo e comportamenti associati

In pazienti che assumevano zolpidem e che non erano completamente svegli sono stati segnalati comportamenti complessi del sonno, compreso sonnambulismo e altri comportamenti associati come "guidare nel sonno", preparare e mangiare cibo, telefonare, avere rapporti sessuali, con amnesia per l'evento. Questi eventi si possono verificare in seguito al primo o qualsiasi successivo uso di zolpidem. 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 raccomandata, 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).

Lesioni gravi

In relazione alle sue proprietà farmacologiche, zolpidem può causare sonnolenza e diminuzione coscienza, il che potrebbe portare a cadute e di conseguenza a lesioni gravi.

Rischio dall'uso concomitante di oppioidi:

L'uso concomitante di zolpidem ed oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi, quali benzodiazepine o analoghi come zolpidem, e oppiacei, deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni terapeutiche alternative.

Se si decide di prescrivere zolpidem in concomitanza agli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa 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 sia di depressione respiratoria sia di sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura (se possibile) di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Eccipiente

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Alcol

L'assunzione concomitante di alcool non è raccomandata. L'effetto sedativo può essere accresciuto quando il prodotto è impiegato in combinazione con alcool. Questo influenza la capacità di guidare e di usare macchinari.

Associazione con farmaci ad effetto depressivo sul SNC

E' necessaria cautela nell'impiego congiunto dello zolpidem con altri depressori del SNC (vedere paragrafo 4.4).

Un potenziamento dell'effetto depressivo centrale può verificarsi nei casi di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, 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, sertralina e venlafaxina.

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

C'è un aumentato rischio di psicosi con l'uso concomitante con acido valproico.

Nel caso di analgesici narcotici si può verificare anche un incremento dell'euforia che può condurre ad un aumento della dipendenza psicologica.

Inibitori e induttori del CYP450

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

Lo zolpidem è metabolizzato da alcuni enzimi della famiglia del citocromo P450 in vitro. Il principale enzima è CYP3A4 con un parziale contributo del CYP1A2.

Gli induttori dell'enzima CYP3A4 del citocromo P450 (per es. rifampicina, carbamazepina, fenitoina, erba di san Giovanni) possono ridurre l'effetto ipnotico di zolpidem. La co-somministrazione con l'erba di san Giovanni può ridurre la concentrazione nel sangue di zolpidem (C_{max} e AUC media dello zolpidem rispettivamente di 33,7% e 30,0%), la somministrazione concomitante non è raccomandata. Effetti simili sono attesi anche da altri forti induttori degli enzimi del citocromo P450.

I composti che inibiscono gli enzimi epatici (particolarmente CYP3A4) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche e potenziare l'attività dello zolpidem. Tuttavia la somministrazione concomitante di zolpidem con itraconazolo e fluconazolo (inibitore del CYP3A4) non altera significativamente gli effetti farmacocinetici e farmacodinamici. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

La somministrazione concomitante di zolpidem e di ketoconazolo (200 mg due volte al giorno), che è un forte inibitore del CYP3A4, ha prolungato l'emivita dello zolpidem. L'esposizione totale di zolpidem (AUC) è aumentata del 83% e la clearance orale apparente è diminuita. Non si considera necessario adattare il dosaggio usuale di zolpidem, ma i pazienti devono essere informati riguardo al potenziale aumento degli effetti sedativi causato dall'uso concomitante di zolpidem e ketoconazolo. La riduzione della dose di zolpidem può essere considerata quando viene introdotto il trattamento concomitante con ketoconazolo.

Si è riscontrata evidenza clinica sulla possibile interazione tra sertralina, un inibitore CYP3A4, e zolpidem che porta ad un aumento di sonnolenza. Sono inoltre stati riportati casi isolati di allucinazioni visive.

Si deve prestare cautela quando si associa zolpidem con agenti ipoglicemizzanti e sali di litio.

Altri farmaci

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche significative quando zolpidem è stato somministrato con warfarin, aloperidolo, clorpromazina, digossina o ranitidina.

Oppioidi:

L'uso concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine o analoghi come ZOLPIDEM DOC Generici con 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 concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di zolpidem non è raccomandato durante la gravidanza.

Studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva.

Zolpidem attraversa la placenta.

Una grande quantità di dati sulle donne in gravidanza (più di 1000 esiti di gravidanza) ottenuti da studi di coorte non ha dimostrato l'evidenza del verificarsi di malformazioni in seguito all'esposizione alle benzodiazepine o sostanze simili alle benzodiazepine durante il primo trimestre di gravidanza.

Tuttavia, alcuni studi caso-controllo hanno riportato un aumento dell'incidenza di cheilopalatoschisi associati all'uso di benzodiazepine durante la gravidanza.

Sono stati descritti casi di movimento fetale ridotto e variabilità della frequenza cardiaca fetale dopo la somministrazione di benzodiazepine o sostanze simili alle benzodiazepine durante il secondo e/o il terzo trimestre di gravidanza.

La somministrazione di zolpidem, durante la fase avanzata della gravidanza o durante il travaglio è stata associata con effetti sul neonato, come ipotermia, ipotonia, difficoltà nell'alimentazione ("sindrome del bambino floscio") e depressione respiratoria dovuta all'azione farmacologica del prodotto. Sono stati riportati casi di grave depressione respiratoria neonatale.

Sono stati segnalati casi di grave depressione respiratoria neonatale quando zolpidem è stato utilizzato con altri farmaci depressivi del SNC nella tarda gravidanza.

Inoltre, i nati da madri che hanno fatto uso di agenti ipnotici/sedativi per periodi prolungati di tempo durante gli stadi tardivi della gravidanza possono aver sviluppato dipendenza fisica e possono essere a rischio di sviluppare sintomi da astinenza nel periodo post-natale.

E' raccomandato un monitoraggio adeguato del neonato nel periodo post-natale.

Se zolpidem è prescritto a una donna in età fertile, lei deve essere avvertita di contattare il suo medico circa l'interruzione del medicinale se intende diventare o sospetta di essere incinta.

Allattamento

Lo zolpidem passa nel latte materno in minime quantità. Lo zolpidem perciò non deve essere impiegato durante l'allattamento, dal momento che gli effetti sul bambino non sono stati studiati.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sull'effetto di zolpidem sulla fertilità.

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

ZOLPIDEM DOC Generici 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, capogiri, sonnolenza, vista offuscata/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

Tabella delle reazioni avverse

Viene utilizzata la seguente convenzione MedDRA per la frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

C'è evidenza di una correlazione con la dose per gli eventi avversi associati all'uso di zolpidem tartrato, in particolare per alcuni effetti sul sistema nervoso centrale e gastrointestinali.

Questi effetti indesiderati si verificano con maggior frequenza nei pazienti anziani.

Questi effetti sembrano essere correlati alla sensibilità individuale e sembrano manifestarsi più spesso durante le ore che seguono l'assunzione del farmaco se il paziente non va a letto o non si addormenta immediatamente (vedere paragrafo 4.2).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non noto
<i>Infezioni ed infestazioni</i>		Infezioni del tratto				

		respiratorio superiore, infezioni del tratto respiratorio inferiore				
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>						edema angioneurotico
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>			disturbi dell'appetito			
<i>Disturbi psichiatrici</i>		Allucinazioni, agitazione, incubi, depressione	stato confusionale, irritabilità, umore euforico, comportamenti del sonno complessi, sonnambulismo (vedere paragrafo 4.4)		Delirio	irrequietezza, aggressività, illusioni, rabbia, psicosi, comportamento inappropriato e altri eventi avversi di tipo comportamentale (queste reazioni sono più frequenti negli anziani, vedere paragrafo 4.4). Una depressione pre-esistente può manifestarsi durante l'utilizzo di benzodiazepine o di sostanze simili alle benzodiazepine (vedere paragrafo 4.4). L'utilizzo (anche a dosi terapeutiche) può condurre a dipendenza fisica; l'interruzione della terapia può determinare fenomeni da astinenza o di rimbalzo (vedere paragrafo 4.4). Può presentarsi

						dipendenza psicologica. Sono stati riportati casi di abuso in soggetti che abusano di altri farmaci. Disturbi della libido. La maggior parte di questi effetti indesiderati psichiatrici si riferiscono a reazioni paradossali.
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>		sonnolenza, assopimento il giorno successivo, ottundimento emotivo, diminuzione della vigilanza, cefalea, amnesia anterograda che può essere associata a comportamento inappropriato, atassia, esacerbazione dell'insonnia.	paraestesia, tremore, disturbi dell'attenzione e del linguaggio	riduzione del livello di coscienza		riduzione del livello di coscienza
<i>Patologie dell'occhio</i>		compromission e visiva	visione doppia, visione offuscata			
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>					depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.4)	
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>		vertigini				
<i>Patologie gastrointestinali</i>		disturbi gastrointestinali (diarrea, nausea, vomito,				

		dolore addominale)				
<i>Patologie epatobiliari</i>				forme di danno epatico epatocellulari, colestatiche o miste (vedere paragrafo 4.2, 4.3 e 4.4)		innalzamento degli enzimi epatici
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>						eruzione cutanea, prurito, orticaria, iperidrosi
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		dolore alla schiena	artralgia, mialgia, spasmi muscolari, dolore al collo			debolezza muscolare
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		stanchezza				disturbi nell'andatura, assuefazione al farmaco, cadute (principalmente nei pazienti anziani e quando lo zolpidem tartrato non viene assunto seguendo le raccomandazioni prescrittive)

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 www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Nei casi di sovradosaggio di zolpidem da solo o con altri agenti depressivi del SNC (compreso l'alcol), sono stati riportati perdita della coscienza fino al coma, e una sintomatologia più grave compresi esiti fatali.

Alcuni soggetti si sono ripresi completamente dopo sovradosaggi fino a 400 mg di zolpidem, equivalente a 40 volte la dose raccomandata.

Trattamento

Si devono porre in atto misure generali di supporto e sintomatiche. In caso di sovradosaggio da benzodiazepine o sostanze benzodiazepino-simili, indurre il vomito (entro 1 ora) se il paziente è cosciente oppure eseguire una lavanda gastrica, con protezione delle vie aeree, se il paziente è incosciente. Somministrare al bisogno fluidi per via endovena. Se lo svuotamento dello stomaco non è vantaggioso, deve essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Considerare il monitoraggio delle funzioni respiratoria e cardiovascolare. Astenersi dalla somministrazione di farmaci sedativi, anche in presenza di eccitazione. In caso di sintomi gravi, si può considerare l'uso del flumazenil. La somministrazione di flumazenil può contribuire all'insorgenza di sintomi neurologici (convulsioni).

L'iniezione rapida di una dose elevata di flumazenil (più di 1 mg) deve essere evitata.

L'uso del flumazenil è controindicato nei seguenti casi:

- allergia o intolleranza nota a questo prodotto (o alle benzodiazepine)
- assunzione concomitante di triciclici o altri farmaci che possono causare convulsioni
- scoperta di anomalie sull'ECG, come un allungamento dell'intervallo QRS o dell'intervallo QT.

Nel trattamento del sovradosaggio da qualunque farmaco, deve essere tenuto presente che possono essere stati assunti prodotti diversi.

L'emodialisi e la diuresi forzata, in considerazione dell'alto volume di distribuzione e del legame con le proteine dello zolpidem, non sono misure efficaci. Studi di emodialisi condotti su pazienti con insufficienza renale che ricevevano dosi terapeutiche hanno dimostrato che lo zolpidem non è dializzabile.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ipnotici e sedativi. Farmaci benzodiazepino-correlati.

Codice ATC: N05CF02

Meccanismo d'azione

Lo zolpidem, un'imidazopiridina, è un agente ipnotico simile alle benzodiazepine. In studi sperimentali ha dimostrato di avere effetti sedativi a dosi più basse di quelle richieste per esplicitare effetti anticonvulsivanti, miorilassanti o ansiolitici. Questi effetti sono correlati ad una specifica azione agonista esercitata sui recettori centrali che appartengono al complesso recettoriale macromolecolare dei "GABA-omega" (BZ1 e BZ2), tale azione si traduce nella modulazione dell'apertura dei canali del cloro. Lo zolpidem agisce principalmente sui sottotipi omega (BZ1) dei recettori. La rilevanza clinica di questo non è nota.

Dal punto di vista farmacologico, lo zolpidem differisce dagli ipnotici benzodiazepinici per le sue proprietà ipnosedative selettive: l'effetto sedativo non è associato ad un'azione miorilassante o atassica.

Diversamente dalla benzodiazepine, zolpidem rispetta l'architettura fisiologica del sonno e la sua attività non induce lo sviluppo di tachifilassi dopo trattamenti ripetuti. Clinicamente, lo

zolpidem accorcia il tempo necessario per dormire, riduce il numero dei risvegli, aumenta la durata totale del sonno.

Questi effetti sono associati ad un caratteristico profilo elettroencefalografico: studi di registrazione del sonno notturno hanno dimostrato che zolpidem prolunga lo stadio II così come gli stadi del sonno profondo (III e IV).

La quantità di sonno profondo, generalmente ridotta nell'età adulta e diminuita dagli ipnotici, è ridotta dallo zolpidem ad un livello fisiologico.

Efficacia e sicurezza clinica

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 e l'efficacia di zolpidem nei bambini di età inferiore a 18 anni non è stata stabilita. Uno studio randomizzato controllato su 201 bambini di età compresa tra 6 e 17 anni con insonnia associata a Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD) non ha dimostrato l'efficacia di zolpidem 0,25 mg/kg/die (fino a un massimo di 10 mg/die) rispetto a placebo. I disturbi psichiatrici e del sistema nervoso comprendevano i più frequenti eventi avversi derivanti dal trattamento osservati con zolpidem rispetto a placebo e includevano capogiri (23,5% rispetto a 1,5%), cefalea (12,5 rispetto a 9,2%) e allucinazioni (7,4% rispetto a 0%) (vedere paragrafo 4.2 e 4.3).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Lo zolpidem ha mostrato sia un rapido assorbimento sia un rapido instaurarsi dell'effetto ipnotico. La biodisponibilità dopo somministrazione orale è del 70%. Il farmaco ha una cinetica lineare all'interno dell'intervallo di dosaggio terapeutico. I livelli plasmatici terapeutici sono compresi tra 80 e 200 ng/ml.

La concentrazione plasmatica di picco viene raggiunta tra 0,5 e 3 ore dalla somministrazione. La variabilità interindividuale è alta (CV% di AUC è 60-70% e per Cmax 40-50%).

Distribuzione

Il volume di distribuzione negli adulti è di $0,54 \pm 0,02$ l/kg e diminuisce a $0,34 \pm 0,05$ l/kg negli anziani.

Il $92,5 \pm 0,1\%$ del farmaco si lega alle proteine plasmatiche. Il metabolismo di primo passaggio epatico costituisce circa il 35%. Si è visto che la somministrazione ripetuta non modifica il legame con le proteine, indicando una mancanza di competizione tra lo zolpidem e i suoi metaboliti per i siti di legame.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione è breve, con una media di 2,4 (\pm 0.2 ore) ore e una durata d'azione fino a 6 ore. I metaboliti non interferiscono con il legame dello zolpidem alle proteine.

Il farmaco non ha effetto di induzione degli enzimi epatici.

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

Negli studi clinici si è osservato che lo zolpidem non è dializzabile.

La clearance è approssimativamente di 300 ml/min.

Popolazioni speciali

In pazienti con insufficienza renale si è osservata una modesta riduzione della clearance (indipendentemente dall'eventuale dialisi). I restanti parametri farmacocinetici non vengono modificati.

Anziani

In pazienti anziani la biodisponibilità dello zolpidem è aumentata. Negli anziani è stata osservata una clearance ridotta, approssimativamente 100 ml/min.

Nei pazienti tra 81 e 95 anni d'età, la concentrazione massima plasmatica è aumentata di circa il 50% senza un significativo aumento dell'emivita di eliminazione (intorno alle 3 ore).

Compromissione epatica

In pazienti con insufficienza epatica la biodisponibilità dello zolpidem è aumentata dell'80% e l'emivita di eliminazione risulta aumentata da 2,4 ore, in pazienti sani, a 10 ore in pazienti con insufficienza epatica.

In pazienti con cirrosi epatica è stato osservato un aumento di 5 volte dell'AUC e di 3 volte dell'emivita.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione dello sviluppo.

Negli studi preclinici, il farmaco ha mostrato degli effetti solo a dosi molto al di sopra dei massimi livelli di esposizione umana, pertanto sono di scarso significato nell'uso clinico.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460)

Sodio amido glicolato (Tipo A)

Magnesio stearato (E470b).

Rivestimento

Ipromellosa (E464)

Idrossipropil cellulosa (E463)

Polietilene glicole 8000

Titanio biossido (E171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nel confezionamento originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in HDPE contenente 30 o 100 compresse, con tappo a vite in polipropilene e sottotappo in LDPE. Il flacone contenente 100 compresse è ad uso riservato agli ospedali e ne è vietata la vendita al pubblico.

Astuccio in cartone contenente 7, 10, 20, 28, 30 o 50 compresse da 10 mg, in blister (PVC/Alluminio).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici Srl

Via Turati 40

20121 Milano

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

AIC 038927063 - 10 mg compresse rivestite con film - 7 compresse in blister Pvc/Al

AIC 038927075 - 10 mg compresse rivestite con film - 10 compresse in blister Pvc/Al

AIC 038927087 - 10 mg compresse rivestite con film - 20 compresse in blister Pvc/Al

AIC 038927099 - 10 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister Pvc/Al

AIC 038927101 - 10 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister Pvc/Al

AIC 038927137 - 10 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in flacone HDPE confezione ospedaliera

AIC 038927149 - 10 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in flacone HDPE

AIC 038927164 - 10 mg compresse rivestite con film - 50 compresse in blister Pvc/Al

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2009/Febraio 2011

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO