

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZOLPIDEM EG 10 mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene:  
10 mg di zolpidem tartrato.

#### Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa rivestita con film contiene 85,88 mg di lattosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

La compressa è di colore da bianco a quasi bianco, ovale, biconvessa, rivestita con film, con linea di incisione su entrambi i lati e con inciso "ZIM" e "10" su un lato. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Zolpidem è indicato nel trattamento a breve termine dell'insonnia negli adulti in situazioni in cui l'insonnia è debilitante o tale da causare profondo malessere al paziente.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile. Non deve superare le quattro settimane compreso il periodo di sospensione graduale. In determinati casi, può essere necessaria l'estensione del trattamento oltre il periodo massimo; in tal caso, l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento non deve avvenire senza rivalutazione della condizione 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 per adulti è 10 mg, da assumere immediatamente al momento di coricarsi. La dose effettiva giornaliera più bassa di zolpidem dovrebbe essere 10 mg e non deve essere superata.

#### Popolazioni speciali

### *Anziani*

Nell'anziano o in pazienti debilitati che possono essere particolarmente sensibili agli effetti dello zolpidem è raccomandata una dose di 5 mg. Questa dose deve essere aumentata a 10 mg solamente quando la risposta clinica è inadeguata e il farmaco è ben tollerato.

### *Compromissione epatica lieve, moderata e grave*

Dal momento che la clearance ed il metabolismo di zolpidem tartrato sono ridotti nella compromissione epatica bisogna iniziare con un dosaggio di 5 mg in questi pazienti.

Questa dose deve essere aumentata a 10 mg solamente quando la risposta clinica è inadeguata e il farmaco è ben tollerato. L'uso nella compromissione epatica grave è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

### *Dose massima*

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

### *Popolazione pediatrica*

Lo zolpidem non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni per la mancanza di dati che ne supportino l'uso in questo gruppo di età. Le evidenze disponibili derivanti da studi clinici controllati con placebo sono presentate al paragrafo 5.1.

### Modo di somministrazione

Per uso orale.

Il farmaco deve essere assunto con del liquido poco prima di coricarsi.

## **4.3 Controindicazioni**

Zolpidem tartrato è controindicato in pazienti:

- con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- con grave insufficienza epatica
- con insufficienza respiratoria acuta e/o grave
- noti per aver sperimentato in precedenza comportamenti complessi del sonno dopo l'assunzione di zolpidem, vedere paragrafo 4.4.
- con sindrome da apnea notturna.
- con miastenia grave.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

### **Avvertenze**

Di seguito, sono descritte le informazioni generali riguardanti gli effetti osservati dopo la somministrazione di benzodiazepine o altri agenti ipnotici che devono essere prese in considerazione dal medico prescrittore.

### Durata del trattamento

La durata di trattamento deve essere il più breve possibile (vedere paragrafo 4.2), ma non deve superare 4 settimane, inclusa la sospensione graduale del

trattamento. L'estensione oltre questo periodo non deve avere luogo senza una rivalutazione della situazione.

Quando si incomincia il trattamento, può essere utile informare il paziente che sarà di breve durata.

#### Insufficienza respiratoria

Poiché gli ipnotici possono ridurre la funzionalità respiratoria, adottare ogni precauzione nel prescrivere zolpidem a pazienti che presentano alterazioni della funzione respiratoria.

#### Rischio da uso concomitante di 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 medicinali sedativi quali benzodiazepine o derivati come lo zolpidem con oppioidi deve essere riservata a pazienti per i quali non sono possibili opzioni terapeutiche alternative. Se si decide di prescrivere zolpidem in concomitanza con oppioidi, si deve usare la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche la raccomandazione generale sulla dose al paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e delle loro condizioni di essere a conoscenza di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

#### Insufficienza epatica

Le benzodiazepine e gli agenti benzodiazepino-simili non sono indicati per il trattamento di pazienti con insufficienza epatica grave poiché possono peggiorare l'encefalopatia.

#### Dipendenza

L'assunzione di zolpidem può portare a un abuso e/o a una dipendenza fisica e psicologica. Il rischio di dipendenza aumenta in funzione del dosaggio e della durata del trattamento. Il rischio di abuso e dipendenza è inoltre maggiore nei pazienti con precedenti disturbi psichiatrici e/o di abuso di alcol, di sostanze o farmaci.

Zolpidem deve essere usato con estrema attenzione nei pazienti con una storia attuale o passata di alcol, di abuso di sostanze o farmaci, o di dipendenza. Nei casi in cui si sia sviluppata dipendenza fisica, l'interruzione brusca del trattamento provocherà sintomi da sospensione, che possono includere: cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, agitazione, confusione e irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o attacchi epilettici.

#### **Precauzioni**

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 e il paziente deve essere attentamente rivalutato a intervalli regolari.

### **Speciali gruppi di pazienti**

#### Pazienti anziani o debilitati

Devono ricevere una dose più bassa: vedere il dosaggio raccomandato (paragrafo 4.2). A causa dell'effetto miorilassante sussiste il rischio di cadute e di conseguenti fratture, soprattutto nel caso di pazienti anziani quando si alzano la notte.

#### Malattie psicotiche

Non si raccomanda l'impiego degli ipnotici come lo zolpidem per il trattamento primario delle psicosi.

Uso in pazienti con precedenti di sostanze di abuso e alcol. È richiesta estrema cautela nella prescrizione a pazienti con una storia di abuso di farmaci o alcol. Questi pazienti devono essere tenuti sotto attenta osservazione durante il trattamento con zolpidem tartrato o con qualsiasi altro ipnotico, poiché sono a rischio di sviluppare assuefazione e dipendenza psicologica.

#### Compromissione psicomotoria nella giornata successiva

Come altri farmaci sedativi/ipnotici, zolpidem ha effetti depressivi sul SNC. 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

I farmaci sedativi/ipnotici come zolpidem possono provocare amnesia anterograda. Il più delle volte questo effetto si manifesta diverse ore dopo l'assunzione del farmaco. Per ridurre tale rischio, i pazienti devono assicurarsi di poter avere un periodo ininterrotto di sonno di 8 ore (vedere paragrafo 4.8).

#### Pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2)

Benché non sia necessario alcun adattamento posologico, è comunque richiesta prudenza.

#### Depressione e suicidio

Diversi studi epidemiologici mostrano un aumento dell'incidenza di tentativi di suicidio e suicidi nei pazienti con o senza depressione, trattati con ipnotici come zolpidem. Non è stato stabilito un nesso di causalità.

Anche se non sono state dimostrate interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche di significato clinico con gli antidepressivi SSRI (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione), zolpidem tartrato, come gli altri farmaci sedativi/ipnotici, deve essere somministrato con cautela nei pazienti con sintomi di depressione.

È possibile che il soggetto manifesti tendenze suicidarie. Data la possibilità che il paziente assuma intenzionalmente un sovradosaggio, dovrà essere pertanto somministrata la minima dose efficace di zolpidem. 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.

Le benzodiazepine e gli agenti benzodiazepino-simili non devono essere usati da soli per il trattamento della depressione o dell'ansia associata a depressione (in tali pazienti, il suicidio può essere anticipato).

## **Informazioni generali**

### Tolleranza

Dopo un uso ripetuto per alcune settimane, si può verificare una certa riduzione dell'effetto ipnoinducente dei farmaci sedativi/ipnotici come zolpidem.

### Insonnia rebound

Alla sospensione del trattamento ipnotico può verificarsi una sindrome transitoria che consiste nella ricomparsa, in forma accentuata, dei sintomi che avevano indotto al trattamento con farmaci sedativi/ipnotici. Essa può essere accompagnata da altre reazioni quali cambiamenti d'umore, ansia e agitazione.

Poiché il rischio di fenomeni di astinenza/rebound risulta maggiore dopo la brusca interruzione del trattamento, si raccomanda di diminuire gradualmente il dosaggio ove clinicamente appropriato.

È importante che il paziente sia informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, minimizzando quindi l'ansia riguardo a tali sintomi, se dovessero presentarsi alla sospensione del medicinale. Nel caso di farmaci sedativi/ipnotici con una breve durata di azione, possono comparire sintomi da astinenza nell'intervallo tra una dose e l'altra, particolarmente per dosaggi elevati.

### 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, vedere anche paragrafo 4.8.

### Pazienti con sindrome del QT lungo

Uno studio cardiaco elettrofisiologico in vitro ha mostrato che in condizioni sperimentali, utilizzando cellule staminali pluripotenti e a concentrazioni molto alte, lo zolpidem può ridurre le correnti di potassio correlate al canale hERG. Non è nota la potenziale conseguenza nei pazienti con sindrome congenita del

QT lungo. A scopo precauzionale, si deve considerare con attenzione il rapporto rischio/beneficio del trattamento con zolpidem nei pazienti con sindrome congenita nota del QT lungo.

#### Altre reazioni psichiatriche e "paradosse"

È nota la comparsa di altre reazioni psichiatriche e "paradosse" come irrequietezza, aumento dell'insonnia, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, rabbia, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamento anormale e altri effetti comportamentali avversi in seguito all'impiego di agenti sedativi/ipnotici come zolpidem. Qualora ciò si verificasse, l'uso del farmaco deve essere sospeso. La comparsa di tali reazioni è più probabile negli anziani.

#### Sonnambulismo e comportamenti associati

In pazienti che assumevano zolpidem e che non erano completamente svegli sono stati segnalati comportamenti complessi del sonno, che includono sonnambulismo e altri comportamenti associati come guidare nel sonno, preparare e mangiare cibo, telefonare, avere rapporti sessuali, con amnesia per l'evento. Questi eventi possono verificarsi dopo il primo o i successivi utilizzi di zolpidem.

Interrompere immediatamente il trattamento se un paziente manifesta comportamenti del sonno complessi, a causa del rischio per il paziente e per gli altri (vedere paragrafo 4.3). 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.

#### Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

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

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

#### Alcol

Non è raccomandata l'assunzione concomitante con alcol. L'effetto sedativo può essere aumentato quando il farmaco è assunto in combinazione con alcol. Questo influisce sull'abilità di guidare o utilizzare macchinari.

#### Effetto depressivo sul SNC

Si deve usare cautela quando lo zolpidem è usato in combinazione con un altro agente deprimente 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 paragrafi 4.4 e 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.

Nel caso di analgesici narcotici, può manifestarsi anche aumento di euforia che porta ad un aumento della dipendenza psicologica.

### Oppioidi

L'uso concomitante di farmaci sedativi quali benzodiazepine o derivati come lo zolpidem con oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte, a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

### Inibitori e induttori del CYP450

Composti che inibiscono alcuni enzimi epatici (in particolare il citocromo P450) possono incrementare aumentare l'attività di alcuni ipnotici come lo zolpidem.

Zolpidem viene metabolizzato da diversi enzimi epatici del citocromo P450: il principale enzima è il CYP3A4 con il contributo del CYP1A2. L'effetto farmacodinamico di zolpidem diminuisce quando zolpidem è somministrato con un induttore del CYP3A4 come ad esempio la rifampicina e l'erba di San Giovanni. La somministrazione associata dell'erba di san Giovanni può diminuire i livelli di zolpidem nel sangue, l'uso concomitante non è raccomandato.

Tuttavia, quando zolpidem viene somministrato con itraconazolo (inibitore del CYP3A4) la sua farmacocinetica e la sua farmacodinamica non vengono significativamente influenzate. La rilevanza clinica di questi risultati non è conosciuta.

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 in maniera modesta 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.

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

### Altri farmaci

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche significative quando zolpidem viene somministrato associato a warfarin, aloperidolo, clorpromazina, itraconazolo, digossina, ranitidina.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

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

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativamente alla tossicità riproduttiva.

Zolpidem attraversa la placenta.

Un ampio numero di dati in donne in gravidanza (più di 1.000 gravidanze esposte) raccolti da studi di coorte non ha dimostrato l'evidenza dell'insorgenza di malformazioni a seguito di esposizione a benzodiazepine o sostanze simil-benzodiazepiniche durante il primo trimestre di gravidanza. Tuttavia, alcuni studi caso-controllo hanno riportato un aumento dell'incidenza di labiopalatoschisi associato all'uso di benzodiazepine durante la gravidanza.

Sono stati descritti casi di ridotta mobilità fetale e variabilità della frequenza cardiaca fetale dopo la somministrazione di benzodiazepine o sostanze simil-benzodiazepiniche durante il secondo e/o terzo trimestre di gravidanza. La somministrazione di zolpidem durante la fase avanzata della gravidanza o durante il travaglio è stata associata ad effetti sul neonato, quali ipotermia, ipotonia, difficoltà di alimentazione ("ipotonia neonatale") e depressione respiratoria, dovuta all'azione farmacologica del prodotto. Sono stati segnalati casi di depressione respiratoria neonatale grave.

Inoltre, i bambini nati da madri che assumevano farmaci sedativi/ipnotici su base cronica durante le ultime fasi della gravidanza, possono sviluppare dipendenza fisica ed essere a rischio di sviluppare sintomi da astinenza nel periodo post-natale. Si raccomanda un adeguato monitoraggio del neonato nel periodo postnatale.

Se ZOLPIDEM EG è prescritto ad una donna in età fertile, questa deve essere avvertita di contattare il medico riguardo la sospensione del farmaco se sta pianificando o se sospetta una gravidanza.

##### Allattamento

Piccole quantità di zolpidem compaiono nel latte materno. Pertanto, l'uso di zolpidem nelle madri che allattano non è raccomandato. Non si conosce l'effetto di zolpidem sui neonati/lattanti.

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

Zolpidem EG 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, 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 assumere altre sostanze psicoattive mentre assumono zolpidem.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

In questo paragrafo le frequenze degli effetti indesiderati sono definite come di seguito:

molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

##### ***Infezioni e infestazioni***

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

##### ***Disturbi del sistema immunitario***

*Non nota:* angioedema.

##### ***Disturbi del metabolismo e della nutrizione***

*Non comune:* disturbi dell'appetito.

##### ***Disturbi psichiatrici***

*Comune:* allucinazioni, agitazione, incubi, depressione (vedere paragrafo 4.4).

*Non comune:* stato confusionale, irritabilità, irrequietudine, aggressività, sonnambulismo (vedere paragrafo 4.4), euforia, comportamenti del sonno complessi (vedere paragrafo 4.4).

*Raro:* alterazioni della libido

*Molto raro:* delirio, dipendenza, dopo interruzione del trattamento possono presentarsi sindrome da sospensione del farmaco o effetti rebound.

*Non nota:* collera, comportamento inopportuno.

Molti di questi effetti psichiatrici indesiderati sono correlati a reazioni paradosse (vedere paragrafo 4.4).

### **Patologie del sistema nervoso**

*Comune:* sonnolenza (anche durante il giorno successivo), ridotto stato di allerta, cefalea, capogiri, aumento dell'insonnia, disturbi cognitivi come problemi di memoria (compromissione della memoria, amnesia, amnesia anterograda), atassia.

*Non comune:* parestesia, tremore, disturbi dell'attenzione e del linguaggio

*Raro:* diminuzione del livello di coscienza

### **Patologie dell'occhio**

*Comune:* diplopia, visione offuscata

*Raro:* compromissione della visione

### **Patologie dell'orecchio e del labirinto**

*Comune:* vertigini.

### **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

*Molto raro:* depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.4).

### **Patologie gastrointestinali**

*Comune:* diarrea, nausea, vomito, dolore addominale

### **Patologie epatobiliari**

*Non comune:* elevati livelli degli enzimi epatici

*Raro:* danno epatico epatocellulare, colestatico o misto (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

*Non comune:* eruzione cutanea, prurito, iperidrosi

*Raro:* orticaria

### **Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa**

*Comune:* dolore alla schiena

*Non comune:* artralgia, mialgia, spasmi muscolari, dolore al collo, debolezza muscolare

### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

*Comune:* affaticamento

*Non comune:* alterazioni dell'andatura, cadute (soprattutto nei pazienti anziani e quando non si assume zolpidem secondo prescrizione) (vedere paragrafo 4.4).

*Non nota:* tolleranza al farmaco

### 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

### Segni e sintomi

In casi di sovradosaggio con zolpidem da solo, o in associazione ad altre sostanze che deprimono l'attività del SNC (incluso l'alcol) sono state segnalate una riduzione dello stato di coscienza fino al coma e una sintomatologia più grave che comprende conseguenze fatali.

I soggetti hanno recuperato pienamente da sovradosaggi fino a 400 mg di zolpidem, 40 volte la dose raccomandata.

### Trattamento

Devono essere usate misure generali sintomatiche e di sostegno. Quando appropriata, deve essere fatta immediatamente una lavanda gastrica. Se del caso, devono essere somministrati liquidi endovenosi. Se non c'è vantaggio nello svuotamento dello stomaco, deve essere dato carbone attivato per ridurre l'assorbimento. Deve essere considerato il monitoraggio delle funzioni respiratorie e cardiovascolari. I farmaci sedativi devono essere sospesi anche se si verifica eccitazione.

Si può considerare l'uso di flumazenil quando si osservano sintomi gravi. Tuttavia, la somministrazione di flumazenil può contribuire all'insorgenza di sintomi neurologici (convulsioni).

Nel trattamento del sovradosaggio da qualsiasi farmaco, si deve tenere presente la possibilità che siano stati assunti più farmaci.

A causa dell'alto volume di distribuzione e del legame proteico dello zolpidem, l'emodialisi e la diuresi forzata non sono misure efficaci. Studi sull'emodialisi in pazienti con insufficienza renale che ricevono dosi terapeutiche hanno dimostrato che lo zolpidem non è dializzabile.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Ipnotici e sedativi, Benzodiazepine analoghi.  
Codice ATC: N05CF02

Zolpidem tartrato è una imidazopiridina che si lega selettivamente al sottotipo recettoriale omega-1 (anche conosciuto come sottotipo BZ1) che è l'unità alfa del complesso recettoriale GABA-A. Mentre le benzodiazepine si legano in modo non selettivo a tutti e tre i sottotipi recettoriali omega, lo zolpidem tartrato si lega preferenzialmente al sottotipo omega-1. L'importanza clinica di ciò è sconosciuta. La modulazione del canale dell'anione cloro tramite questo recettore porta agli specifici effetti sedativi dimostrati con zolpidem tartrato. Questi effetti sono neutralizzati dall'antagonista benzodiazepinico flumazenil.

Negli animali: il legame selettivo di zolpidem al recettore omega-1 può spiegare la virtuale assenza a dosi ipnotiche di effetti miorilassanti e anticonvulsivanti negli animali. Tali effetti sono di norma presenti con le benzodiazepine, le quali non sono selettive per il recettore omega-1.

Nell'uomo: il mantenimento degli stadi di sonno profondo (stadi 3 e 4 o sonno ad onde lente) può essere spiegato dal legame selettivo di zolpidem tartrato con omega-1. Tutti gli effetti identificati di zolpidem tartrato sono antagonizzati dall'antagonista per le benzodiazepine flumazenil.

Studi preliminari a dose singola non hanno rivelato effetti depressivi respiratori in soggetti normali o con BPCO lieve o moderata.

Zolpidem tartrato agisce rapidamente e pertanto deve essere assunto immediatamente prima di coricarsi o dopo essersi coricati.

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

Nei pazienti di età inferiore ai 18 anni non è stata stabilita la sicurezza e l'efficacia di zolpidem.

Uno studio, randomizzato, controllato con placebo, in 201 bambini di età compresa tra 6 e 17 anni con insonnia associata a disturbi da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD), non è riuscito a dimostrare l'efficacia di zolpidem 0,25 mg/kg/die (con un massimo di 10 mg/die) rispetto al placebo. I disturbi psichiatrici e del sistema nervoso comprendevano gli eventi avversi correlati al trattamento più frequentemente osservati con zolpidem verso placebo, in particolare capogiri (23,5% vs. 1,5%), cefalea (12,5% vs. 9,2%) e allucinazioni (7,4% vs. 0%) (vedere paragrafo 4.2).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Lo zolpidem tartrato ha sia un rapido assorbimento sia un rapido inizio dell'azione ipnotica. La sua biodisponibilità è del 70% dopo somministrazione orale e esibisce una cinetica lineare nell'intervallo della dose terapeutica. Il picco della concentrazione plasmatica viene raggiunto tra 30 minuti e 3 ore.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione negli adulti è di 0,54 l/kg  $\pm$  0,02 l/kg e si riduce a 0,34 l/kg  $\pm$  0,05 l/kg nel paziente molto anziano.

Il legame alle proteine è pari al 92,5%  $\pm$  0,1%. L'effetto di primo passaggio nel fegato ammonta approssimativamente al 35%. È stato dimostrato che una somministrazione ripetuta non modifica il legame proteico, dimostrando una mancanza di competizione tra lo zolpidem ed i suoi metaboliti per i siti di legame.

#### Eliminazione

Il tempo di eliminazione è breve, con una media di 2,4 ore (0,7-3,5) ed una durata d'azione fino a 6 ore.

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

Negli studi clinici è stato dimostrato che lo zolpidem non è dializzabile.

#### Popolazioni speciali

Le concentrazioni plasmatiche negli anziani e nei pazienti epatopatici sono aumentate. In pazienti con insufficienza renale, dializzati e non dializzati, vi è una moderata riduzione della clearance. Gli altri parametri farmacocinetici rimangono inalterati.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Nessun dato di rilevanza terapeutica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Carbossimetilamido sodico (Tipo A)  
Magnesio stearato  
Ipromellosa.

#### Film di rivestimento:

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 400.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film sono confezionate in:

- Blister PVC/PE/PVDC/Al in scatole di cartone.
- Contenitori in HDPE sigillati con chiusura PP a prova di bambino.

ZOLPIDEM EG compresse rivestite con film è disponibile in:

- Confezioni da 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 100 compresse in blister.
- Confezioni da 30, 100 o 500 compresse confezionate in contenitori HDPE sigillati con chiusura PP a prova di bambino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

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

EG S.p.A. Via Pavia, 6 - 20136 Milano

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZOLPIDEM EG 10 mg Compresse rivestite con film, 10 cpr 037452012	AIC	n.
ZOLPIDEM EG 10 mg Compresse rivestite con film, 14 cpr 037452024	AIC	n.
ZOLPIDEM EG 10 mg Compresse rivestite con film, 15 cpr 037452036	AIC	n.
ZOLPIDEM EG 10 mg Compresse rivestite con film, 20 cpr 037452048	AIC	n.
ZOLPIDEM EG 10 mg Compresse rivestite con film, 28 cpr 037452051	AIC	n.
ZOLPIDEM EG 10 mg Compresse rivestite con film, 30 cpr 037452063	AIC	n.
ZOLPIDEM EG 10 mg Compresse rivestite con film, 50 cpr 037452075	AIC	n.
ZOLPIDEM EG 10 mg Compresse rivestite con film, 100 cpr 037452087	AIC	n.
ZOLPIDEM EG 10 mg Compresse rivestite con film, 30 cpr (HPDE) 037452099	AIC	n.
ZOLPIDEM EG 10 mg Compresse rivestite con film, 100 cpr (HPDE) 037452101	AIC	n.
ZOLPIDEM EG 10 mg Compresse rivestite con film, 500 cpr (HPDE) 037452113	AIC	n.

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 Marzo 2007

Data del rinnovo più recente:

**10.DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco