

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zolpidem Aurobindo 10 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di zolpidem tartrato.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa rivestita con film da 10 mg contiene 87,6 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse da bianche a biancastre, di forma ovale, biconvesse, rivestite con film, con impresso "E" su un lato e "80" con una linea di incisione tra "8" e "0" sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento a breve termine dell'insonnia.

Le benzodiazepine o le sostanze simil-benzodiazepiniche sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a grave disagio.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile. Generalmente la durata del trattamento varia da alcuni giorni a due settimane con un massimo di quattro settimane inclusa la fase di sospensione del medicinale. La fase di sospensione deve essere adattata al singolo paziente.

Come per tutti i medicinali ipnotici, si sconsiglia l'uso a lungo termine e il ciclo di trattamento non deve superare le 4 settimane. In alcuni casi può rendersi necessario prolungare il trattamento oltre il periodo massimo; in tal caso, questo non deve essere effettuato senza aver prima rivalutato la situazione del paziente.

##### Posologia

##### *Adulti*

Zolpidem agisce rapidamente e pertanto deve essere assunto immediatamente prima di coricarsi o quando si è già coricati.

Il trattamento deve essere assunto come dose singola e non deve essere risomministrato nel corso della stessa notte.

La dose giornaliera raccomandata per gli adulti è 10 mg da assumere immediatamente prima di coricarsi. Deve essere utilizzata la dose giornaliera efficace più bassa e non deve superare i 10 mg.

Per qualsiasi paziente, la dose totale di zolpidem non deve superare i 10 mg.

#### *Pazienti anziani (oltre 65 anni) o debilitati*

Nei pazienti anziani o debilitati che possono essere particolarmente sensibili agli effetti dello zolpidem viene raccomandata una dose di 5 mg. Non si devono superare queste dosi raccomandate.

#### *Compromissione epatica*

I pazienti con insufficienza epatica non eliminano il medicinale così rapidamente come i soggetti normali; pertanto in questi pazienti il dosaggio deve iniziare con 5 mg esercitando particolare cautela nei pazienti anziani. Negli adulti (al di sotto dei 65 anni) la dose può essere aumentata a 10 mg solo in caso di risposta clinica inadeguata e quando il medicinale è ben tollerato. L'insufficienza epatica grave rappresenta una controindicazione. Vedere paragrafo 5.2.

#### *Bambini e adolescenti*

I bambini e gli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non devono essere trattati con zolpidem.

#### Modo di somministrazione

Zolpidem Aurobindo è un medicinale somministrato per via orale.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità allo zolpidem tartrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Insufficienza epatica grave.

Sindrome da apnea del sonno.

Miastenia grave.

Insufficienza respiratoria acuta e/o grave.

Bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età.

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

#### *Avvertenze generali*

Prima di prescrivere un ipnotico, se possibile, si deve identificare la causa dell'insonnia e trattare i fattori che ne stanno alla base. Un trattamento di 7-14 giorni senza risultati clinici può indicare la presenza di un disturbo fisico o psichiatrico primario, che deve essere valutato.

Le informazioni generali che il medico deve tener conto riguardo gli effetti osservati in seguito alla somministrazione di benzodiazepine o altri agenti ipnotici sono descritte di seguito.

#### *Tolleranza*

Dopo un uso ripetuto per alcune settimane, si può verificare una certa riduzione dell'effetto ipnoinducente delle benzodiazepine o delle sostanze simil-benzodiazepiniche a breve emivita.

#### *Dipendenza*

L'uso delle benzodiazepine o delle sostanze simil-benzodiazepiniche può portare a dipendenza fisica e psichica da questi medicinali. Il rischio di dipendenza aumenta in funzione del dosaggio e della durata del trattamento; è inoltre maggiore nei pazienti con precedenti di dipendenza da farmaci o di abuso di alcol, farmaci o sostanze stupefacenti.

Questi pazienti devono essere attentamente monitorati quando vengono trattati con agenti ipnotici. La dipendenza può verificarsi anche alle dosi terapeutiche e/o in soggetti che non mostrano fattori di rischio individuali. Nei casi in cui si sia sviluppata dipendenza fisica, l'interruzione brusca del trattamento provocherà sintomi da sospensione, che possono includere cefalea o dolori muscolari, ansia estrema e tensione, agitazione, confusione, irritabilità e insonnia. 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.

#### *Insomnia di rimbalzo*

Alla sospensione del medicinale ipnoinducente 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 simil-benzodiazepinica. Essa può essere accompagnata da altre reazioni quali cambiamenti d'umore, ansia e agitazione.

È importante che il paziente sia a conoscenza della possibilità che si verifichino fenomeni di rimbalzo, riducendo così al minimo l'ansia provocata da tali sintomi nel caso questi dovessero insorgere nella fase di sospensione del medicinale. Sembra che, nel caso di benzodiazepine o di sostanze simil-benzodiazepiniche con durata d'azione breve, i fenomeni da sospensione possano manifestarsi nell'intervallo tra due assunzioni, in particolare a dosi elevate.

Poiché è più probabile che il rischio di sintomi da sospensione/fenomeni di rimbalzo si sviluppino dopo brusca interruzione del trattamento, si raccomanda di ridurre gradualmente la dose.

#### *Durata del trattamento*

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) e non deve superare le 4 settimane inclusa la fase di sospensione del medicinale. La durata del trattamento non deve essere prolungata oltre tale periodo, senza una rivalutazione della situazione del paziente.

Può essere utile informare il paziente, all'inizio del trattamento, che questo sarà di durata limitata.

#### *Compromissione psicomotoria del giorno successivo*

Il rischio di compromissione psicomotoria del giorno successivo, inclusa capacità compromessa di guidare, è aumentato se:

- zolpidem viene assunto meno di 8 ore prima di eseguire attività che richiedono lucidità mentale (vedere paragrafo 4.7);
- si assume una dose maggiore di quella raccomandata;
- zolpidem viene somministrato con medicinali che deprimono il sistema nervoso centrale o con altri medicinali che aumentano i livelli ematici di zolpidem, o con alcol o con medicinali illegali (vedere paragrafo 4.5).

Zolpidem deve essere assunto come dose singola immediatamente prima di coricarsi e non deve essere risomministrato nel corso della stessa notte.

#### *Amnesia*

Le benzodiazepine o le sostanze simil-benzodiazepiniche 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 avere un periodo ininterrotto di sonno di 8 ore (vedere paragrafo 4.8).

#### *Altre reazioni psichiatriche e paradose*

Durante l'uso di benzodiazepine o di sostanze simil-benzodiazepiniche possono verificarsi reazioni quali inquietudine, agitazione, irritabilità, aggressività, deliri, collera, incubi notturni, allucinazioni, psicosi, aggravamento dell'insonnia e altri effetti collaterali di tipo comportamentale noti per presentarsi quando si utilizzano questi medicinali. Qualora ciò si verificasse, l'uso del medicinale deve essere sospeso. La comparsa di tali reazioni è più probabile negli anziani.

#### *Sonnambulismo e comportamenti associati*

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, in pazienti che assumevano zolpidem e che non erano completamente svegli. Sembra che, sia l'uso di alcol e di altri deprimenti del SNC insieme a zolpidem, sia l'uso di zolpidem a dosi che superano la dose massima consigliata, aumentino il rischio di tali comportamenti. Si deve prendere in considerazione attentamente l'interruzione del trattamento con zolpidem nei pazienti che presentano tali comportamenti (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

### *Gruppi particolari di pazienti*

I pazienti anziani o debilitati devono essere trattati con dosi inferiori: vedere il dosaggio raccomandato (paragrafo 4.2).

A causa dell'effetto sedativo e miorilassante esiste il rischio di cadute e di conseguenti lesioni, in particolare per i pazienti anziani che si alzano di notte.

Benché non sia necessario un adeguamento della dose, si deve esercitare cautela nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2).

Si richiede cautela nel prescrivere zolpidem a pazienti con insufficienza respiratoria cronica, poiché le benzodiazepine possono deprimere la funzione respiratoria. Si deve inoltre considerare che l'ansia o l'agitazione sono state descritte con segni di deterioramento dell'insufficienza respiratoria.

Le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche non sono indicate per il trattamento di pazienti con grave insufficienza epatica, poiché questi medicinali possono far precipitare un'encefalopatia.

Uso in pazienti con malattia psicotica: le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche non sono raccomandate quale trattamento primario.

### *Depressione*

Le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche non devono essere utilizzate da sole per il trattamento della depressione o dell'ansia associata a depressione (in tali pazienti potrebbero aumentare le tendenze suicide). Zolpidem deve essere somministrato con cautela in pazienti che mostrano sintomi di depressione. Possono essere presenti delle tendenze suicide. A questi pazienti deve essere fornita la minima quantità di farmaco utile, a causa della possibilità di sovradosaggio intenzionale da parte del paziente. 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.

Uso in pazienti con precedenti di abuso di stupefacenti o alcol: le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche devono essere usate con estrema cautela in pazienti con precedenti di abuso di alcol o di stupefacenti. Questi pazienti devono essere tenuti sotto attenta sorveglianza quando vengono trattati con zolpidem poiché sono a rischio di assuefazione e dipendenza fisica.

### *Rischi derivanti dall'uso concomitante di oppioidi*

L'uso concomitante di Zolpidem Aurobindo e oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine, o farmaci correlati come Zolpidem Aurobindo, ed oppioidi deve essere riservata ai pazienti per i quali non siano disponibili alternative terapeutiche. Qualora Zolpidem Aurobindo fosse prescritto in concomitanza con gli 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 sul dosaggio al paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e chiunque si prenda cura di loro (ove applicabile) al fine di renderli consapevoli di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Zolpidem Aurobindo contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale.

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

Si deve osservare cautela quando si utilizzano altri farmaci antipsicotici.

Zolpidem non deve essere assunto in concomitanza con alcol. L'effetto sedativo può essere aumentato se il medicinale viene assunto in concomitanza con alcol. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

#### Associazione con medicinali che deprimono il SNC

In caso di uso in associazione con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi/rilassanti muscolari, antidepressivi, analgesici narcotici, medicinali antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi, si può verificare un aumento dell'effetto deprimente a livello centrale. Pertanto, l'uso concomitante di zolpidem con questi medicinali può aumentare la sonnolenza e la compromissione psicomotoria del giorno successivo, inclusa capacità compromessa di guidare (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.7). Sono stati segnalati anche casi isolati di allucinazioni visive in pazienti che assumono zolpidem con antidepressivi inclusi bupropione, desipramina, fluoxetina, sertalina e venlafaxina.

La somministrazione concomitante di fluvoxamina può aumentare i livelli ematici di zolpidem, l'uso concomitante non è raccomandato.

Nel caso di analgesici narcotici, si può manifestare anche un'accentuazione del senso di euforia, che conduce ad un aumento della dipendenza psicologica.

#### Inibitori e induttori di CYP450

Zolpidem viene metabolizzato da diverse isoforme dell'enzima epatico citocromo P450: il principale enzima è il CYP3A4 con il contributo del CYP1A2.

La rifampicina induce il metabolismo di zolpidem, con una conseguente riduzione del 60% nelle concentrazioni plasmatiche massime e un'efficacia possibilmente ridotta. Effetti simili possono essere previsti anche con altri induttori forti delle isoforme dell'enzima citocromo P450.

I composti che inibiscono gli enzimi epatici (in particolare CYP3A4) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche e incrementare l'attività di zolpidem. Tuttavia quando zolpidem viene somministrato con itraconazolo (inibitore del CYP3A4) la sua farmacocinetica e la sua farmacodinamica non vengono significativamente influenzate. Il rilievo clinico di tali risultati non è noto.

La somministrazione concomitante di zolpidem e di un forte inibitore del CYP3A4, il ketoconazolo, ha prolungato l'emivita di eliminazione dello zolpidem. L'esposizione totale di zolpidem è aumentata dell'83% e la clearance orale apparente si è ridotta. Non è necessario adattare il dosaggio usuale di zolpidem, ma si devono avvisare i pazienti che l'uso di zolpidem con ketoconazolo può aumentare gli effetti sedativi. Si può considerare una riduzione della dose di zolpidem quando viene introdotto il trattamento con ketoconazolo.

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina può aumentare i livelli ematici di zolpidem, l'uso concomitante non è raccomandato.

#### Altri medicinali

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

#### Oppioidi

L'uso concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine, o farmaci correlati come Zolpidem Aurobindo, ed oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte, a causa degli effetti depressivi additivi sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

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

### *Gravidanza*

Non sono disponibili dati sufficienti per consentire una valutazione della sicurezza di zolpidem durante la gravidanza e l'allattamento. Benché gli studi sugli animali non mostrino effetti teratogeni o embriotossici, la sicurezza nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. Pertanto zolpidem non deve essere usato in gravidanza, soprattutto nel primo trimestre.

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

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

I bambini nati da madri che assumevano benzodiazepine o sostanze simil-benzodiazepiniche su base cronica durante le ultime fasi della gravidanza possono sviluppare sintomi da astinenza nel periodo post-natale in conseguenza della dipendenza fisica.

#### *Allattamento*

Zolpidem passa nel latte materno in piccole quantità. Pertanto zolpidem non deve essere usato dalle madri durante l'allattamento al seno poiché gli effetti sul bambino non sono stati studiati.

#### *Fertilità*

Studi negli animali non hanno rivelato effetti avversi sulla fertilità maschile o femminile. Gli effetti osservati erano limitati a cicli estrali irregolari e intervalli precoitali prolungati a dosi elevate.

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

Zolpidem Aurobindo compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

I conducenti di veicoli e gli operatori di macchinari devono essere avvertiti che, come per altri ipnotici, può esserci un possibile rischio di sonnolenza, tempo di reazione prolungato, capogiri, sonnolenza, visione offuscata/doppia e vigilanza ridotta e guida compromessa il giorno dopo aver assunto la terapia (vedere paragrafo 4.8). Per minimizzare questo rischio si raccomanda un periodo di riposo di 8 ore tra l'assunzione di zolpidem e guidare, utilizzare macchinari o lavorare ad altezze elevate.

Con zolpidem in monoterapia a dosi terapeutiche si sono verificati compromissione della capacità di guidare e comportamenti quali "guidare nel sonno".

Inoltre, la somministrazione concomitante di zolpidem con alcol e altri depressori del sistema nervoso centrale aumenta il rischio di tali comportamenti (vedere paragrafo 4.4 e 4.5). I pazienti devono essere avvertiti di non utilizzare alcol o altre sostanze psicoattive quando si assume zolpidem.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati appaiono correlati alla sensibilità individuale e compaiono più spesso entro un'ora dall'assunzione del medicinale se il paziente non si è coricato o non dorme immediatamente (vedere paragrafo 4.2).

Le reazioni avverse al medicinale vengono riportate nella tabella sottostante utilizzando la seguente convenzione: 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 avversi dose-correlati, in particolare di alcuni eventi a carico del SNC. Questi effetti dovrebbero in teoria essere di minore entità se zolpidem viene somministrato immediatamente prima di coricarsi. Tali effetti si verificano con maggior frequenza nei pazienti anziani.

SOC	Frequenza			
	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Disturbo angioneurotico

Disturbi psichiatrici	Allucinazioni, agitazione, incubi, emozioni offuscate, confusione	Irritabilità	Libido diminuita	Inquietudine, aggressività, delirio, collera, psicosi, comportamento anormale, sonnambulismo (vedere paragrafo 4.4), dipendenza (dopo interruzione del trattamento possono presentarsi sindrome da sospensione del farmaco o effetti di rimbalzo), depressione
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, cefalea, capogiri, aumento dell'insonnia, amnesia anterograda (effetti amnesici possono essere associati a comportamento inappropriato), sonnolenza nel corso del giorno seguente, vigilanza ridotta	Atassia		Diminuzione del livello di coscienza
Patologie dell'occhio	Visione doppia			
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini			
Patologie gastrointestinali	Diarrea, nausea, vomito, dolore addominale			
Patologie epatobiliari				Enzimi epatici elevati
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzioni cutanee			Eruzione cutanea, prurito, orticaria, iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Debolezza muscolare		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza		Reazioni paradosse	Disturbi dell'andatura, tolleranza al farmaco, cadute (soprattutto nei pazienti anziani e

				quando non si assume zolpidem secondo prescrizione)
--	--	--	--	---

Questi fenomeni si verificano soprattutto all'inizio della terapia o nei pazienti anziani e solitamente scompaiono con la somministrazione ripetuta.

#### *Amnesia*

Con la somministrazione a dosi terapeutiche può verificarsi amnesia anterograda, con un aumento del rischio alle dosi più elevate. Per ridurre il rischio, i pazienti devono assicurarsi di poter avere un periodo ininterrotto di sonno di 7-8 ore. Gli effetti amnesici possono essere associati a comportamento inappropriato (vedere paragrafo 4.4).

#### *Depressione*

Una depressione preesistente può essere rivelata durante l'utilizzo di benzodiazepine e sostanze simil-benzodiazepiniche (vedere paragrafo 4.4.)

#### *Reazioni psichiatriche e paradosse*

Durante l'uso di benzodiazepine o di sostanze simil-benzodiazepiniche possono verificarsi reazioni quali inquietudine, agitazione, irritabilità, aggressività, deliri, collera, incubi notturni, aggravamento dell'insonnia, allucinazioni, psicosi, comportamento inappropriato e altri effetti collaterali di tipo comportamentale. La comparsa di tali reazioni è più probabile negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

#### *Dipendenza*

L'uso (anche a dosi terapeutiche) può portare a dipendenza fisica: l'interruzione della terapia può causare fenomeni da astinenza e di rimbalzo (vedere paragrafo 4.4).

Può verificarsi dipendenza psichica. Nei pazienti che abusano di più medicinali è stato riferito abuso.

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

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

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 che varia dalla sonnolenza al coma e conseguenze fatali.

I soggetti si sono completamente ripresi da sovradosaggi fino a 400 mg di zolpidem, 40 volte la dose raccomandata.

Devono essere intraprese misure generali e di supporto a livello dei sintomi. Se appropriato, si deve ricorrere a lavanda gastrica immediata. Devono essere somministrati fluidi per via endovenosa secondo necessità. Se lo svuotamento dello stomaco non dovesse portare ad alcun beneficio, si deve somministrare carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Le funzioni cardiovascolari e respiratorie devono essere attentamente monitorate nell'unità di terapia intensiva. Medicinali sedativi dovrebbero essere evitati anche in caso di eccitazione.

Può essere considerato l'uso di flumazenil nel caso siano stati osservati sintomi gravi. Tuttavia la somministrazione di flumazenil può contribuire all'insorgenza di sintomi neurologici (convulsioni).



Nel trattamento del sovradosaggio da qualsiasi medicinale è necessario tenere presente che potrebbero essere state assunte più sostanze.

A causa dell'elevato volume di distribuzione e di legame alle proteine di zolpidem, l'emodialisi e la diuresi forzata non sono misure efficaci.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: ipnotici e sedativi, medicinali benzodiazepino-correlati; Codice ATC: N05CF02.

Zolpidem, una imidazopiridina, è un agente ipnotico simil-benzodiazepinico. In studi sperimentali ha mostrato di avere effetti sedativi a dosaggi più bassi rispetto a quelli necessari ad esercitare effetti anticonvulsivanti, miorilassanti ed ansiolitici. Questi effetti sono correlati ad una specifica azione agonista a livello dei recettori centrali appartenenti al complesso recettoriale macromolecolare GABA<sub>A- $\omega$</sub>  (BZ<sub>1</sub> & BZ<sub>2</sub>), che modulano l'apertura del canale ionico del cloro. Zolpidem agisce principalmente sui sottotipi del recettore  $\omega_1$  (BZ<sub>1</sub>).

Studi randomizzati hanno mostrato evidenze di efficacia convincenti solo alla dose di 10 mg di zolpidem.

In uno studio randomizzato in doppio cieco in 462 volontari sani non anziani con insonnia transitoria, zolpidem 10 mg ha ridotto di 10 minuti il tempo medio all'addormentamento rispetto al placebo, mentre per zolpidem 5 mg questo era di 3 minuti.

In uno studio randomizzato in doppio cieco in 114 volontari sani con insonnia cronica, zolpidem 10 mg ha ridotto di 30 minuti il tempo medio all'addormentamento rispetto al placebo, mentre per zolpidem 5 mg questo era di 15 minuti.

In alcuni pazienti potrebbe essere efficace una dose da 5 mg.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### *Assorbimento*

Zolpidem ha sia un rapido assorbimento che una rapida azione ipnotica. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità dello zolpidem è di circa 70%. A dosi terapeutiche il profilo farmacocinetico di zolpidem è lineare. Il livello plasmatico terapeutico è tra 80 e 200 ng/ml. Tuttavia le prime concentrazioni plasmatiche a 5-15 minuti sono state più elevate con zolpidem.

L'AUC e C<sub>max</sub> medi sono stati ridotti rispettivamente del 12% e del 34%, mentre il t<sub>max</sub> mediano sono stati prolungati da 1,0 a 1,75 ore quando zolpidem è stato somministrato dopo un pasto ad elevato contenuto di grassi. L'emivita è rimasta immutata (vedere paragrafo 4.2).

#### *Distribuzione*

Il volume di distribuzione negli adulti è 0,54 l/kg e diminuisce a 0,34 l/kg nel paziente anziano.

Il legame alle proteine plasmatiche ammonta al 92%. Il metabolismo di primo passaggio attraverso il fegato ammonta a circa il 35%. Il legame alle proteine plasmatiche non è modificato dalla somministrazione ripetuta; ciò indica l'assenza di competizione tra zolpidem e i suoi metaboliti a livello dei siti di legame.

#### *Eliminazione*

L'emivita di eliminazione è breve. L'emivita di eliminazione media di zolpidem dopo somministrazione di zolpidem è stata di 2,85 ore (5 mg) e di 2,65 ore (10 mg). La durata d'azione di zolpidem raggiunge le 6 ore.

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

Negli studi clinici zolpidem ha dimostrato di non essere dializzabile.

#### *Popolazioni speciali*

Nei pazienti con insufficienza renale, inclusi i pazienti in dialisi, è stata osservata una moderata riduzione della clearance. Gli altri parametri farmacocinetici rimangono immutati.

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

Nei pazienti con cirrosi epatica sono stati osservati aumenti di 5 volte per l'AUC e di 3 volte per l'emivita.

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

Effetti preclinici sono stati osservati solo a livelli ben al di sopra dei livelli di esposizione massima nell'uomo e sono pertanto di scarso significato nell'uso clinico. 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, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa:*

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Sodio amido glicolato (tipo A)

Magnesio stearato

#### *Rivestimento:*

Ipromellosa

Macrogol

Titanio diossido (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 condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PVdC-alluminio: 7, 10, 14, 20, 30 e 500 compresse rivestite con film.

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) chiusi ermeticamente con un tappo scanalato in polipropilene. Confezioni: 30, 100 e 500 compresse rivestite con film.

I flaconi in HDPE contengono rayon come materiale assorbente per riempire lo spazio vuoto del flacone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

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

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.  
via San Giuseppe 102,  
21047 Saronno (VA)  
Italia

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

042799015 - "10 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister pvc/pvdc/al  
042799027 - "10 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister pvc/pvdc/al  
042799039 - "10 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister pvc/pvdc/al  
042799041 - "10 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister pvc/pvdc/al  
042799054 - "10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister pvc/pvdc/al  
042799066 - "10 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in blister pvc/pvdc/al  
042799078 - "10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone hdpe  
042799080 - "10 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone hdpe  
042799092 - "10 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone hdpe

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

Data della prima autorizzazione: 03/03/2017

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**