

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zolpidem IPCA 10 mg Compresse rivestite con Film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zolpidem tartrato 10 mg compresse rivestite con film contiene Zolpidem tartrato 10 mg come principio attivo.

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato, 59,00 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con Film

Zolpidem Tartrato 10 mg Compresse rivestite con Film: compresse rivestite con film di colore da bianco a biancastro a forma di capsula biconvesse, con riga di rottura su un lato e '10' inciso sull'altro 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 in adulti in cui l'insonnia sia debilitante o tale da causare profondo disagio al paziente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione: orale

Zolpidem tartrato agisce rapidamente e quindi deve essere preso immediatamente prima di coricarsi o a letto.

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.

La durata del trattamento deve solitamente variare da pochi giorni a due settimane, con un massimo di quattro settimane inclusa la fase di sospensione del trattamento dove clinicamente appropriata.

Come per tutti gli ipnotici, l'uso a lungo termine non è raccomandato e un ciclo di trattamento non deve durare più di quattro settimane.

Popolazione pediatrica

L'uso di Zolpidem non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni, a causa della mancanza di dati tali da supportare il suo utilizzo in pazienti appartenenti a questa fascia di età. I risultati disponibili relativi a studi clinici controllati con placebo sono riportati nella sezione 5.1.

Anziani

Pazienti anziani o debilitati possono essere particolarmente sensibili agli effetti di Zolpidem tartrato, quindi si raccomanda una dose di 5mg. Queste dosi raccomandate non devono essere superate.

Insufficienza epatica

Dal momento che la clearance ed il metabolismo di Zolpidem tartrato sono ridotti nell'insufficienza epatica, bisogna iniziare con un dosaggio di 5mg in questi pazienti, con particolare cautela nei pazienti anziani. Negli adulti (sotto i 65 anni) il dosaggio può essere aumentato a 10mg solo dove la risposta clinica sia inadeguata ed il farmaco sia ben tollerato.

4.3 Controindicazioni

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

Apnea ostruttiva nel sonno, miastenia grave, insufficienza epatica severa, depressione respiratoria acuta e/o severa.

Bambini e adolescenti sotto i 18 anni. In assenza di dati, Zolpidem tartrato non deve essere prescritto a bambini o pazienti con malattie psicotiche.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio - galattosio non devono assumere Zolpidem tartrato compresse rivestite con film.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Compromissione psicomotoria nella giornata successiva

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

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

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

Generali

La causa dell'insonnia deve essere identificata dove possibile. Si devono trattare i fattori causali prima di prescrivere un ipnotico. Il fatto che l'insonnia non scompaia dopo un ciclo di trattamento di 7-14 giorni può indicare la presenza di un disordine primario psichiatrico o fisico, che deve essere valutato.

Informazioni generali relative a effetti visti in seguito alla somministrazione delle benzodiazepine o di altri agenti ipnotici che devono essere presi in considerazione dal medico che prescrive sono descritti sotto.

Tolleranza

Una certa perdita di efficacia degli effetti ipnotici delle benzodiazepine a durata di azione breve e delle sostanze simil-benzodiazepiniche si può sviluppare dopo un uso ripetuto per alcune settimane.

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine o di sostanze simil-benzodiazepiniche può portare allo sviluppo di dipendenza fisica o psichica da questi prodotti. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento ed è inoltre maggiore nei pazienti con una storia di abuso di alcol o droga.

Questi pazienti devono essere posti sotto attenta sorveglianza quando ricevono gli ipnotici. Una volta che si è sviluppata una dipendenza fisica, una interruzione improvvisa del trattamento sarà accompagnata da sintomi di astinenza. Questi

possono consistere in mal di testa o dolori muscolari, ansia estrema e tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità e insonnia. In casi gravi possono presentarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e pizzicore alle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o attacchi epilettici.

Insonnia rebound

Una sindrome transitoria in cui i sintomi che portano al trattamento con le benzodiazepine o sostanze simil-benzodiazepiniche ritornano in una forma amplificata si può presentare quando si sospende l'agente ipnotico. Può essere accompagnata da altre reazioni inclusi cambiamenti di umore, ansia e irrequietezza.

E' importante che il paziente sia a conoscenza della possibilità del fenomeno del rebound, così minimizzando l'ansia derivante da questi sintomi se si presentano quando viene interrotta la somministrazione del medicinale. Ci sono indicazioni che, in caso di benzodiazepine e sostanze simil-benzodiazepiniche con una durata di azione breve, i fenomeni da astinenza possono manifestarsi nell'intervallo tra i dosaggi, specialmente quando il dosaggio è elevato.

Dal momento che è più probabile che il rischio di sintomi da astinenza/fenomeni di rebound si sviluppino dopo una interruzione brusca del trattamento, si raccomanda di diminuire la dose gradualmente.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2), e non deve eccedere le 4 settimane, incluso il processo di interruzione. Non si deve estendere il trattamento oltre questo periodo senza una nuova valutazione della situazione.

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

Amnesia

Le benzodiazepine o le sostanze simil-benzodiazepiniche possono indurre amnesia anterograda. La condizione si verifica solitamente parecchie ore dopo l'ingestione del prodotto. Per ridurre il rischio, i pazienti devono assicurarsi di essere in grado di dormire ininterrottamente per 8 ore (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni psichiatriche e "paradosse"

Durante l'uso di benzodiazepine o di sostanze simil-benzodiazepiniche possono verificarsi reazioni quali inquietudine, agitazione, irritabilità, aggressività, illusioni, attacchi di rabbia, incubi, allucinazioni, psicosi, sonnambulismo ed altri comportamenti notturni senza coscienza, come mangiare o guidare, comportamento inappropriato, insonnia aumentata ed altri effetti avversi di tipo comportamentale. 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

Camminare nel sonno ed altri comportamenti associati quali “guidare nel sonno”, preparare e mangiare cibo, fare telefonate o avere rapporti sessuali, con amnesia per l'evento, sono stati riportati in pazienti che prendevano zolpidem e non erano del tutto svegli. L'uso di alcol e di altri depressori del SNC con zolpidem sembra aumentare il rischio di tali comportamenti, come anche l'uso di zolpidem a dosi che eccedono la dose massima raccomandata. L'interruzione di zolpidem deve essere seriamente considerata per i pazienti che riferiscono tali comportamenti (vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.8).

Gruppi di pazienti specifici

Pazienti anziani o debilitati devono ricevere una dose inferiore: vedere il dosaggio raccomandato (paragrafo 4.2).

A causa dell'effetto miorilassante c'è il rischio di cadute e di conseguenti danni, in particolare per i pazienti anziani quando si alzano la notte.

Sebbene non sia necessario un aggiustamento della dose, occorre fare attenzione nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2).

Bisogna essere cauti quando si prescrive zolpidem a pazienti con insufficienza respiratoria cronica, dal momento che si è dimostrato che le benzodiazepine diminuiscono il movimento respiratorio. Bisogna anche prendere in considerazione che ansia o agitazione sono stati descritti come segni di insufficienza respiratoria da deterioramento.

Le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche non sono indicate per il trattamento dei pazienti con insufficienza epatica severa, in quanto possono precipitare l'encefalopatia.

Uso in pazienti con malattie psicotiche: le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche non sono raccomandate per il trattamento primario.

Depressione

Le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche non devono essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia associata alla depressione (il suicidio potrebbe essere indotto in tali pazienti). Zolpidem deve essere somministrato con cautela in pazienti che mostrano sintomi di depressione. Possono essere presenti tendenze suicide. A causa della possibilità di overdose intenzionale da parte del paziente, bisogna fornire a questi pazienti la quantità minore possibile di farmaco. La depressione preesistente può manifestarsi durante l'uso di zolpidem. Dal momento che l'insonnia può essere un sintomo di depressione, il paziente deve essere rivalutato se l'insonnia persiste.

Uso in pazienti con una storia di abuso di droga o alcol: le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche devono essere usate con estrema cautela in pazienti con storia di abuso di alcol o droga. Questi pazienti devono essere tenuti sotto attenta sorveglianza quando ricevono zolpidem, dal momento che sono a rischio di assuefazione e dipendenza psicologica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

- Non raccomandato: assunzione contemporanea di alcol.

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

- Associazione con farmaci ad effetto deprimente sul SNC

In caso di uso in associazione con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, farmaci antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi, si può verificare un aumento dell'effetto deprimente a livello centrale. Pertanto, l'uso concomitante di zolpidem con tali farmaci può accrescere la sonnolenza e la compromissione psicomotoria nella giornata successiva, inclusa la compromissione della capacità di guidare veicoli (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.7). Inoltre, sono stati riportati casi isolati di allucinazioni visive nei pazienti che assumevano zolpidem con antidepressivi, compresi bupropione, desipramina, fluoxetina, sertralina e venlafaxina.

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

Zolpidem tartrato sembra avere una interazione con la sertralina. Questa interazione può causare un aumento della sonnolenza. Inoltre, sono stati riportati casi isolati di allucinazioni visive.

Nel caso di analgesici narcotici, si può manifestare anche una accentuazione del senso di euforia, che induce 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.

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

La rifampicina induce il metabolismo di zolpidem, dando come risultato circa il 60% di riduzione nelle concentrazioni di picco nel plasma e probabilmente una efficacia ridotta. Ci si possono aspettare effetti simili anche con altri forti induttori degli enzimi del citocromo P450.

Composti che inibiscono gli enzimi epatici (in particolare CYP3A4) possono far aumentare la concentrazione nel plasma ed accentuare l'attività di zolpidem. Comunque, quando zolpidem viene somministrato con ketoconazolo (200 mg due volte al giorno), un potente inibitore di CYP3A4, la AUC aumenta dell'83%. Non è necessario aggiustare la dose di zolpidem di routine, ma il paziente deve essere informato che l'uso di zolpidem con il ketoconazolo può aumentare l'effetto sedativo.

Altri farmaci

quando Zolpidem tartrato è stato somministrato con warfarin, digossina o ranitidina, non si è osservata nessuna interazione farmacocinetica significativa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Anche se gli studi su animali non hanno mostrato effetti teratogeni o embriotossici, la sicurezza in gravidanza non è stata stabilita. Come tutti i farmaci, Zolpidem tartrato deve essere evitato in gravidanza, in particolare durante il primo trimestre.

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

Se, per assolute necessità mediche, Zolpidem tartrato deve essere somministrato in fase avanzata di gravidanza, o durante il travaglio, si possono prevedere sul neonato effetti quali ipotermia, ipotonia e depressione respiratoria moderata, a causa dell'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 avere sviluppato dipendenza fisica e possono essere a rischio di sviluppare sintomi da sospensione nel periodo post-natale.

Piccole quantità di Zolpidem tartrato appaiono nel latte materno. Perciò l'uso di Zolpidem tartrato nelle madri che allattano non è raccomandato.

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

Zolpidem IPCA 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 altre sostanze psicoattive mentre assumono zolpidem.

4.8 Effetti indesiderati

Quando pertinente viene utilizzata la seguente classificazione di frequenza CIOMS:

Molto comune $\geq 10\%$

Comune ≥ 1 e $< 10\%$

Non comune $\geq 0,1$ e $< 1\%$

Raro $\geq 0,01$ e $< 0,1\%$

Molto raro $< 0,01\%$

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

Ci sono evidenze di una relazione legata alla dose per gli effetti indesiderati associati con l'uso di Zolpidem tartrato, in particolare per certi eventi legati al SNC e gastrointestinali.

Come raccomandato nel paragrafo 4.2, dovrebbero in teoria essere

minori se Zolpidem tartrato viene preso immediatamente prima di coricarsi, o a letto. Accadono più frequentemente nei pazienti anziani.

Disturbi del sistema immunitario

Non noto: edema angioneurotico

Disturbi psichiatrici

Comune: allucinazioni, agitazione, incubi

Non comune: stato confusionale, irritabilità

Non nota: inquietudine, aggressività, illusione, rabbia, psicosi, comportamento anomalo, sonnambulismo (vedere paragrafo 4.4), dipendenza (sintomi da astinenza o effetti rebound possono presentarsi dopo l'interruzione del trattamento), disordini della libido

La maggior parte di questi effetti indesiderati psichiatrici sono legati a reazioni paradosse

Patologie del sistema nervoso:

Comune: sonnolenza, mal di testa, capogiri, insonnia esacerbata, amnesia anterograda: (gli effetti dell'amnesia possono essere associati a comportamento inappropriato)

Non nota: livello di coscienza depresso

Patologie dell'occhio

Non comune: diplopia

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea

Patologie epatobiliari

Non nota: innalzamento degli enzimi epatici

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: rash, prurito, orticaria, iperidrosi

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota: debolezza muscolare

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento

Non nota: disturbo dell'andatura, assuefazione al farmaco, caduta (principalmente in pazienti anziani e quando Zolpidem non è stato preso secondo le raccomandazioni della prescrizione)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco al sito web:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi:

In caso di sovradosaggio di Zolpidem tartrato da solo o con altri agenti deprimenti il SNC (incluso l'alcol) sono stati riportati deterioramenti dello stato di coscienza che variano dalla sonnolenza al coma e che includono esiti fatali.

Gestione:

Si devono prendere misure generali sintomatiche e di supporto. Se non ci sono vantaggi nello svuotare lo stomaco, bisogna somministrare carbone attivo per ridurre l'assorbimento. I farmaci sedativi devono essere evitati anche se si verifica eccitazione.

Quando si osservano sintomi seri si può considerare l'uso del flumazenil.

Si riporta che il flumazenil abbia una emivita di eliminazione di circa 40-80 minuti. I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione a causa di questa breve durata di azione; possono essere necessarie ulteriori dosi di flumazenil. Comunque, la somministrazione di flumazenil può contribuire alla comparsa di sintomi neurologici (convulsioni).

Il valore della dialisi nel trattamento di un sovradosaggio non è stato determinato. La dialisi in pazienti con insufficienza renale che ricevono dosi terapeutiche di Zolpidem non ha dimostrato riduzioni nei livelli di Zolpidem.

Nella gestione di un sovradosaggio con qualsiasi medicinale bisogna tenere in considerazione che possono essere state assunte più sostanze.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Benzodiazepine analoghi

Codice ATC: N05CF02

(Agente ipnotico agonista selettivo del recettore omega-1 associato al complesso recettoriale GABA-A).

Zolpidem tartrato è una imidazopiridina che si lega preferenzialmente al sottotipo recettoriale omega-1 (anche conosciuto come sottotipo BZ1) che corrisponde alla subunità alfa-1 del complesso recettoriale GABA-A, mentre le benzodiazepine si legano in modo non selettivo ai sottotipi recettoriali omega-1 e omega-2. La modulazione del canale dell'anione cloruro, a seguito dell'interazione con questo sottotipo recettoriale, porta agli specifici effetti sedativi dimostrati da Zolpidem tartrato. Questi effetti sono neutralizzati dall'antagonista benzodiazepinico flumazenil.

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

Nell'uomo: Zolpidem tartrato diminuisce il tempo di latenza del sonno ed il numero dei risvegli, aumentando durata e qualità del sonno. Tale effetti sono associati ad un profilo EEG caratteristico, differente da quello associato all'uso di benzodiazepine. In studi che hanno misurato la percentuale di tempo passata in ogni fase del sonno, Zolpidem tartrato ha dimostrato in generale di preservare i vari stadi del sonno. Alla dose raccomandata Zolpidem tartrato non influenza la durata del sonno paradossale (REM). Il mantenimento degli stadi di sonno profondo (stadi 3 e 4 - sonno ad onde lente) può essere spiegato dal legame selettivo di Zolpidem tartrato con i siti omega-1. Tutti gli effetti identificati di Zolpidem tartrato sono revertiti dall'antagonista per le benzodiazepine flumazenil.

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.

Popolazione pediatrica: la sicurezza e l'efficacia di Zolpidem in pazienti di età inferiore ai 18 anni non son state ancora stabilite. Uno studio randomizzato, controllato versus placebo, condotto su un campione di 201 ragazzi di età compresa tra i 6 e i 17 anni, affetti da insonnia dovuta alla Sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), non è riuscito a dimostrare la maggiore efficacia di zolpidem 0,25 mg/kg/giorno (con un dosaggio massimo di 10 mg/giorno) rispetto ai placebo. I disturbi psichiatrici e del sistema nervoso registrati, includono i più frequenti tipi di eventi avversi, che si osservano nei trattamenti a base di zolpidem versus placebo; tali disturbi includono vertigini (23,5 % rispetto a 1,5%), cefalea (12,5% rispetto a 9,2%) e allucinazioni (7,4% rispetto a 0%) (vedere anche le sezioni 4.2 e 4.3).

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Zolpidem tartrato ha un rapido assorbimento ed una rapida azione ipnotica. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità è del 70%, e dimostra una cinetica lineare nel range di dose terapeutico. Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto tra le 0,5 e le 3 ore dopo la somministrazione.

L'emivita di eliminazione è breve, con un valore medio di 2,4 ore ($\pm 0,2$ ore) ed una durata di azione che raggiunge le 6 ore.

L'entità del legame alle proteine è del $92,5\% \pm 0,1\%$. Il metabolismo di primo passaggio da parte del fegato è di circa 35%. La somministrazione ripetuta non ha mostrato di modificare il legame alle proteine, indicando una mancanza di competizione per i siti di legame tra Zolpidem tartrato ed i suoi metaboliti.

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

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

Gli studi hanno mostrato che Zolpidem tartrato non è dializzabile.

Le concentrazioni plasmatiche nei soggetti anziani ed in quelli con problemi epatici sono aumentate. Nei pazienti con insufficienza renale, dializzati o meno, si verifica una moderata riduzione della clearance. Gli altri parametri farmacocinetici rimangono immutati.

Zolpidem tartrato è metabolizzato attraverso molti enzimi epatici del citocromo P450, il principale dei quali è CYP3A4 con il contributo di CYP1A2. Poiché CYP3A4 ha un ruolo importante nel metabolismo di Zolpidem tartrato, bisogna considerare le possibili interazioni con farmaci che sono substrati o induttori di CYP3A4.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a dosaggi considerati sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica. I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, 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,
amido di mais pregelatinizzato,
sodio amido glicolato (tipo A),
silice, colloidale anidra
magnesio stearato.

Rivestimento:

ipromellosa,
biossido di titanio (E171),
Macrogol 6000 e
talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede nessuna precauzione speciale per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister termosaldato in PVC/Alluminio di 7, 10 o 14 compresse inserito in una scatola di cartone contenente 7, 14, 28, 30, 56 o 84 compresse.

Confezionate anche in contenitori per compresse di HDPE con tappo a vite in pacchetti di 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ipca Produtos Farmaceuticos
Unipessoal Lda
Rua Jose Nogueira Vaz
Lote 104-Lj Esq 2625-099 Povia de Santa Iria,
Portogallo
Telefono: +351 219 531437 / 219 569745
Fax: + 351 219 594073

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

040453060 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/AL

040453072 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/AL

040453084 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/AL

040453096 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/AL

040453108 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/AL

040453122 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN
CONTENITORE HDPE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zolpidem IPCA 5 mg Compresse rivestite con Film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zolpidem tartrato 5mg compresse rivestite con film contiene Zolpidem tartrato 5 mg

come principio attivo.

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato 29,50mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Zolpidem Tartrato 5 mg Compresse rivestite con Film: compresse rivestite con film di

colore da bianco a biancastro, rotonde, biconvesse, con '5' inciso su un lato e lisce

sull'altro lato

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione: orale

Zolpidem tartrato agisce rapidamente e quindi deve essere preso immediatamente

prima di coricarsi o a letto.

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.

La durata del trattamento deve solitamente variare da pochi giorni a due

settimane, con un massimo di quattro settimane inclusa la fase di sospensione del

trattamento dove clinicamente appropriata.

Come per tutti gli ipnotici, l'uso a lungo termine non è raccomandato e un ciclo di

trattamento non deve durare più di quattro settimane.

Popolazione pediatrica

L'uso di Zolpidem non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni, a causa della mancanza di dati tali a supportare il suo utilizzo in pazienti appartenenti a questa fascia di età. I risultati disponibili relativi a studi clinici controllati con placebo sono riportati nella sezione 5.1.

Anziani

Pazienti anziani o debilitati possono essere particolarmente sensibili agli effetti di Zolpidem tartrato, quindi si raccomanda una dose di 5mg. Queste dosi raccomandate non devono essere superate.

Insufficienza epatica

Dal momento che la clearance ed il metabolismo di Zolpidem tartrato sono ridotti nell'insufficienza epatica, bisogna iniziare con un dosaggio di 5mg in questi pazienti, con particolare cautela nei pazienti anziani. Negli adulti (sotto i 65 anni) il dosaggio può essere aumentato a 10mg solo dove la risposta clinica sia inadeguata ed il farmaco sia ben tollerato.

4.3 Controindicazioni

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

Apnea ostruttiva nel sonno, miastenia grave, insufficienza epatica severa, depressione respiratoria acuta e/o severa.

Bambini e adolescenti sotto i 18 anni. In assenza di dati, Zolpidem tartrato non

deve essere prescritto a bambini o pazienti con malattie psicotiche.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp

lattasi o malassorbimento di glucosio - galattosio non devono assumere Zolpidem tartrato compresse rivestite con film.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di

intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio -

galattosio non devono assumere questo medicinale.

Compromissione psicomotoria nella giornata successiva

Il rischio di compromissione psicomotoria nella giornata successiva, inclusa la

compromissione della capacità di guidare, aumenta se:

- zolpidem viene assunto quando rimangono meno di 8 ore prima di eseguire attività che richiedono vigilanza mentale (vedere paragrafo 4.7);
- viene assunta una dose più alta di quella raccomandata;
- zolpidem viene co-somministrato con altri farmaci ad effetto depressivo

sul sistema nervoso centrale (SNC), o con altri farmaci che accrescono i livelli ematici di zolpidem, oppure con alcol o sostanze stupefacenti illecite (vedere paragrafo 4.5).

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

Generali

La causa dell'insonnia deve essere identificata dove possibile. Si devono trattare i fattori causali prima di prescrivere un ipnotico. Il fatto che l'insonnia non scompaia dopo un ciclo di trattamento di 7-14 giorni può indicare la presenza di un disordine primario psichiatrico o fisico, che deve essere valutato. Informazioni generali relative a effetti visti in seguito alla somministrazione delle benzodiazepine o di altri agenti ipnotici che devono essere presi in considerazione dal medico che prescrive sono descritti sotto.

Tolleranza

Una certa perdita di efficacia degli effetti ipnotici delle benzodiazepine a durata di azione breve e delle sostanze simil-benzodiazepiniche si può sviluppare dopo un uso ripetuto per alcune settimane.

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine o di sostanze simil-benzodiazepiniche può portare allo sviluppo di dipendenza fisica o psichica da questi prodotti. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento ed è inoltre maggiore nei pazienti con una storia di abuso di alcol o droga. Questi pazienti devono essere posti sotto attenta sorveglianza quando ricevono gli ipnotici. Una volta che si è sviluppata una dipendenza fisica, una interruzione

improvvisa del trattamento sarà accompagnata da sintomi di astinenza. Questi possono consistere in mal di testa o dolori muscolari, ansia estrema e tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità e insonnia. In casi gravi possono presentarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e pizzicore alle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o attacchi epilettici.

Insonnia rebound

Una sindrome transitoria in cui i sintomi che portano al trattamento con le benzodiazepine o sostanze simil-benzodiazepiniche ritornano in una forma amplificata si può presentare quando si sospende l'agente ipnotico. Può essere accompagnata da altre reazioni inclusi cambiamenti di umore, ansia e irrequietezza. E' importante che il paziente sia a conoscenza della possibilità del fenomeno del rebound, così minimizzando l'ansia derivante da questi sintomi se si presentano quando viene interrotta la somministrazione del medicinale. Ci sono indicazioni che, in caso di benzodiazepine e sostanze simil-benzodiazepiniche con una durata di azione breve, i fenomeni da astinenza possono manifestarsi nell'intervallo tra i dosaggi specialmente quando il dosaggio è elevato. Dal momento che è più probabile che il rischio di sintomi da astinenza/fenomeni di rebound si sviluppino dopo una interruzione brusca del trattamento, si raccomanda di diminuire la dose gradualmente.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2), e non deve eccedere le 4 settimane, incluso il processo di interruzione. Non si deve estendere il trattamento oltre questo periodo senza una nuova valutazione della situazione. Può essere utile informare il paziente all'inizio del trattamento che questo sarà di

breve durata.

Amnesia

Le benzodiazepine o le sostanze simil-benzodiazepiniche possono indurre amnesia anterograda. La condizione si verifica solitamente parecchie ore dopo l'ingestione del prodotto. Per ridurre il rischio, i pazienti devono assicurarsi di essere in grado di dormire ininterrottamente per 8 ore (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni psichiatriche e "paradosse"

Durante l'uso di benzodiazepine o di sostanze simil-benzodiazepiniche possono verificarsi reazioni quali inquietudine, agitazione, irritabilità, aggressività, illusioni, attacchi di rabbia, incubi, allucinazioni, psicosi, sonnambulismo ed altri comportamenti notturni senza coscienza, come mangiare o guidare, comportamento inappropriato, insonnia aumentata ed altri effetti avversi di tipo comportamentale.

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

Camminare nel sonno ed altri comportamenti associati quali "guidare nel sonno", preparare e mangiare cibo, fare telefonate o avere rapporti sessuali, con amnesia per l'evento, sono stati riportati in pazienti che prendevano zolpidem e non erano del tutto svegli. L'uso di alcol e di altri depressori del SNC con zolpidem sembra aumentare il rischio di tali comportamenti, come anche l'uso di zolpidem a dosi che eccedono la dose massima raccomandata. L'interruzione di zolpidem deve essere seriamente considerata per i pazienti che riferiscono tali comportamenti (vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.8).

Gruppi di pazienti specifici

Pazienti anziani o debilitati devono ricevere una dose inferiore: vedere il dosaggio raccomandato (paragrafo 4.2). A causa dell'effetto miorilassante c'è il rischio di cadute e di conseguenti danni, in particolare per i pazienti anziani quando si alzano la notte.

Sebbene non sia necessario un aggiustamento della dose, occorre fare attenzione nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2). Bisogna essere cauti quando si prescrive zolpidem a pazienti con insufficienza respiratoria cronica, dal momento che si è dimostrato che le benzodiazepine diminuiscono il movimento respiratorio. Bisogna anche prendere in considerazione che ansia o agitazione sono stati descritti come segni di insufficienza respiratoria da deterioramento. Le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche non sono indicate per il trattamento dei pazienti con insufficienza epatica severa, in quanto possono precipitare l'encefalopatia. Uso in pazienti con malattie psicotiche: le benzodiazepine e le sostanze similbenzodiazepiniche non sono raccomandate per il trattamento primario.

Depressione

Le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche non devono essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia associata alla depressione (il suicidio potrebbe essere indotto in tali pazienti). Zolpidem deve essere somministrato con cautela in pazienti che mostrano sintomi di depressione. Possono essere presenti tendenze suicide. A causa della possibilità di overdose intenzionale da parte del paziente, bisogna fornire a questi pazienti la quantità minore possibile di farmaco. La depressione preesistente può manifestarsi durante l'uso di zolpidem. Dal momento che l'insonnia può essere un sintomo di depressione, il paziente deve essere rivalutato se l'insonnia persiste. Uso in pazienti con una storia di abuso di droga o alcol: le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche devono essere usate con estrema cautela in pazienti con storia di abuso di alcol o droga. Questi pazienti devono essere tenuti sotto attenta sorveglianza quando ricevono zolpidem, dal momento che sono a rischio di assuefazione e dipendenza psicologica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

- Non raccomandato: assunzione contemporanea di alcol.

L'effetto sedativo può essere aumentato se il farmaco viene assunto in concomitanza

con alcol. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

-Associazione con farmaci ad effetto deprimente sul SNC

In caso di uso in associazione con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, farmaci antiepilettici,

anestetici e antistaminici sedativi, si può verificare un aumento dell'effetto deprimente

a livello centrale. Pertanto, l'uso concomitante di zolpidem con tali farmaci può

accrescere la sonnolenza e la compromissione psicomotoria nella giornata successiva,

inclusa la compromissione della capacità di guidare veicoli (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo

4.7). Inoltre, sono stati riportati casi isolati di allucinazioni visive nei pazienti che

assumevano zolpidem con antidepressivi, compresi bupropione, desipramina,

fluoxetina, sertralina e venlafaxina.

La co-somministrazione di fluvoxamina può accrescere i livelli ematici di zolpidem;

l'uso concomitante non è raccomandato.

Zolpidem tartrato sembra avere una interazione con la sertralina.

Questa interazione

può causare un aumento della sonnolenza. Inoltre, sono stati riportati casi isolati di

allucinazioni visive.

Nel caso di analgesici narcotici, si può manifestare anche una accentuazione del senso

di euforia, che induce 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.

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

La rifampicina induce il metabolismo di zolpidem, dando come risultato circa il 60%

di riduzione nelle concentrazioni di picco nel plasma e probabilmente una efficacia

ridotta. Ci si possono aspettare effetti simili anche con altri forti induttori degli enzimi del citocromo P450.

Composti che inibiscono gli enzimi epatici (in particolare CYP3A4) possono far aumentare la concentrazione nel plasma ed accentuare l'attività di zolpidem.

Comunque, quando zolpidem viene somministrato con ketoconazolo (200 mg due volte al giorno), un potente inibitore di CYP3A4, la AUC aumenta dell'83%. Non è necessario aggiustare la dose di zolpidem di routine, ma il paziente deve essere informato che l'uso di zolpidem con il ketoconazolo può aumentare l'effetto sedativo.

Altri farmaci

quando Zolpidem tartrato è stato somministrato con warfarin, digossina o ranitidina, non si è osservata nessuna interazione farmacocinetica significativa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Anche se gli studi su animali non hanno mostrato effetti teratogeni o embriotossici, la sicurezza in gravidanza non è stata stabilita. Come tutti i farmaci, Zolpidem tartrato deve essere evitato in gravidanza, in particolare durante il primo trimestre.

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

Se, per assoluta necessità mediche, Zolpidem tartrato deve essere somministrato in fase avanzata di gravidanza, o durante il travaglio, si possono prevedere sul neonato effetti quali ipotermia, ipotonia e depressione respiratoria moderata, a causa dell'azione farmacologica del medicinale.

I bambini nati da madri che assumevano benzodiazepine o sostanze similbenzodiazepiniche su base cronica durante le ultime fasi della gravidanza, possono avere sviluppato dipendenza fisica e possono essere a rischio di sviluppare sintomi da sospensione nel periodo post-natale.

Piccole quantità di Zolpidem tartrato appaiono nel latte materno. Perciò l'uso di

Zolpidem tartrato nelle madri che allattano non è raccomandato.

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

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

I conducenti di veicoli e gli operatori di macchinari devono essere informati che, come con altri ipnotici, vi è un possibile rischio di sonnolenza, prolungato tempo di reazione, capogiro, soppore, vista confusa/doppia e ridotta vigilanza e compromissione della capacità di guidare, il mattino successivo alla terapia (vedere paragrafo 4.8). Per minimizzare il rischio, si raccomanda un periodo di riposo di almeno 8 ore fra

l'assunzione di zolpidem e la guida di veicoli, l'uso di macchinari e il lavoro in altezza.

Compromissione della capacità di guidare veicoli e comportamenti come

"addormentarsi al volante" si sono verificati con zolpidem in monoterapia, alle dosi terapeutiche.

Inoltre, la co-somministrazione di zolpidem con alcol e altri farmaci ad effetto

depressivo sul SNC accresce il rischio di tali comportamenti (vedere paragrafi 4.4 e

4.5). I pazienti devono essere avvertiti di non usare alcol o altre sostanze psicoattive mentre assumono zolpidem.

4.8 Effetti indesiderati

Quando pertinente viene utilizzata la seguente classificazione di frequenza CIOMS:

Molto comune $\geq 10\%$

Comune ≥ 1 e $< 10\%$

Non comune $\geq 0,1$ e $< 1\%$

Raro $\geq 0,01$ e $< 0,1\%$

Molto raro $< 0,01\%$

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

Ci sono evidenze di una relazione legata alla dose per gli effetti indesiderati associati

con l'uso di Zolpidem tartrato, in particolare per certi eventi legati al SNC e

gastrointestinali. Come raccomandato nel paragrafo 4.2, dovrebbero in teoria essere

minori se Zolpidem tartrato viene preso immediatamente prima di coricarsi, o a letto.

Accadono più frequentemente nei pazienti anziani.

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: edema angioneurotico

Disturbi psichiatrici

Comune: allucinazioni, agitazione, incubi

Non comune: stato confusionale, irritabilità

Non nota: inquietudine, aggressività, illusione, rabbia, psicosi, comportamento

anomalo, sonnambulismo (vedere paragrafo 4.4), dipendenza (sintomi da astinenza o

effetti rebound possono presentarsi dopo l'interruzione del trattamento), disordini

della libido

La maggior parte di questi effetti indesiderati psichiatrici sono legati a reazioni

paradosse

Patologie del sistema nervoso:

Comune: sonnolenza, mal di testa, capogiri, insonnia esacerbata, amnesia anterograda:

(gli effetti dell'amnesia possono essere associati a comportamento inappropriato)

Non nota: livello di coscienza depresso

Patologie dell'occhio

Non comune: diplopia

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea

Patologie epatobiliari

Non nota: innalzamento degli enzimi epatici

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: rash, prurito, orticaria, iperidrosi

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota: debolezza muscolare

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento

Non nota: disturbo dell'andatura, assuefazione al farmaco, caduta (principalmente in

pazienti anziani e quando Zolpidem non è stato preso secondo le raccomandazioni

della prescrizione)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è

richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco al sito web:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi:

In caso di sovradosaggio di Zolpidem tartrato da solo o con altri agenti deprimenti il

SNC (incluso l'alcol) sono stati riportati deterioramenti dello stato di coscienza che

variano dalla sonnolenza al coma e che includono esiti fatali.

Gestione:

Si devono prendere misure generali sintomatiche e di supporto. Se non ci sono

vantaggi nello svuotare lo stomaco, bisogna somministrare carbone attivo per ridurre

l'assorbimento. I farmaci sedativi devono essere evitati anche se si verifica

eccitazione.

Quando si osservano sintomi seri si può considerare l'uso del flumazenil.

Si riporta che il flumazenil abbia una emivita di eliminazione di circa 40-80 minuti. I

pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione a causa di questa breve

durata di azione; possono essere necessarie ulteriori dosi di flumazenil.

Comunque,

la somministrazione di flumazenil può contribuire alla comparsa di sintomi

neurologici (convulsioni).

Il valore della dialisi nel trattamento di un sovradosaggio non è stato determinato. La

dialisi in pazienti con insufficienza renale che ricevono dosi terapeutiche di Zolpidem

non ha dimostrato riduzioni nei livelli di Zolpidem.

Nella gestione di un sovradosaggio con qualsiasi medicinale bisogna tenere in considerazione che possono essere state assunte più

sostanze.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Benzodiazepine analoghi

Codice ATC: N05CF02

(Agente ipnotico agonista selettivo del recettore omega-1 associato al complesso

recettoriale GABA-A).
Zolpidem tartrato è una imidazopiridina che si lega preferenzialmente al sottotipo recettoriale omega-1 (anche conosciuto come sottotipo BZ1) che corrisponde alla subunità alfa-1 del complesso recettoriale GABA-A, mentre le benzodiazepine si legano in modo non selettivo ai sottotipi recettoriali omega-1 e omega-2. La modulazione del canale dell'anione cloruro, a seguito dell'interazione con questo sottotipo recettoriale, porta agli specifici effetti sedativi dimostrati da Zolpidem tartrato. Questi effetti sono neutralizzati dall'antagonista benzodiazepinico flumazenil.

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

Nell'uomo: Zolpidem tartrato diminuisce il tempo di latenza del sonno ed il numero dei risvegli, aumentando durata e qualità del sonno. Tale effetti sono associati ad un profilo EEG caratteristico, differente da quello associato all'uso di benzodiazepine. In studi che hanno misurato la percentuale di tempo passata in ogni fase del sonno, Zolpidem tartrato ha dimostrato in generale di preservare i vari stadi del sonno. Alla dose raccomandata Zolpidem tartrato non influenza la durata del sonno paradossale (REM). Il mantenimento degli stadi di sonno profondo (stadi 3 e 4 - sonno ad onde lente) può essere spiegato dal legame selettivo di Zolpidem tartrato con i siti omega-1. Tutti gli effetti identificati di Zolpidem tartrato sono revertiti dall'antagonista per le benzodiazepine flumazenil.

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.

Popolazione pediatrica: la sicurezza e l'efficacia di Zolpidem in pazienti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Uno studio randomizzato, controllato versus placebo, condotto su un campione di 201 ragazzi di età compresa tra i 6 e i 17 anni, affetti da insonnia dovuta alla Sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), non è riuscito a dimostrare la maggiore efficacia di zolpidem 0,25 mg/kg/giorno (con un dosaggio massimo di 10 mg/giorno) rispetto ai placebo. I disturbi psichiatrici e del sistema nervoso registrati, includono i più frequenti tipi di eventi avversi che si osservano nei trattamenti a base di zolpidem versus placebo; tali disturbi includono vertigini (23,5 % contro 1,5%), cefalea (12,5% contro 9,2%) e allucinazioni (7,4% contro 0%) (vedere anche le sezioni 4.2 e 4.3).

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Zolpidem tartrato ha un rapido assorbimento ed una rapida azione ipnotica. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità è del 70%, e dimostra una cinetica lineare nel range di dose terapeutico. Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto tra le 0,5 e le 3 ore dopo la somministrazione. L'emivita di eliminazione è breve, con un valore medio di 2,4 ore (\pm 0,2 ore) ed una durata di azione che raggiunge le 6 ore. L'entità del legame alle proteine è del $92,5\% \pm 0,1\%$. Il metabolismo di primo passaggio da parte del fegato è di circa 35%. La somministrazione ripetuta non ha mostrato di modificare il legame alle proteine, indicando una mancanza di

competizione per i siti di legame tra Zolpidem tartrato ed i suoi metaboliti.

Il volume di distribuzione negli adulti é $0,54 \pm 0,02$ L/kg e diminuisce a $0,34 \pm 0,05$

L/kg nel paziente molto anziano.

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

Gli studi hanno mostrato che Zolpidem tartrato non è dializzabile. Le concentrazioni plasmatiche nei soggetti anziani ed in quelli con problemi epatici

sono aumentate. Nei pazienti con insufficienza renale, dializzati o meno, si verifica

una moderata riduzione della clearance. Gli altri parametri farmacocinetici rimangono immodificati.

Zolpidem tartrato è metabolizzato attraverso molti enzimi epatici del citocromo P450,

il principale dei quali è CYP3A4 con il contributo di CYP1A2. Poiché CYP3A4 ha

un ruolo importante nel metabolismo di Zolpidem tartrato, bisogna considerare le

possibili interazioni con farmaci che sono substrati o induttori di CYP3A4.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a dosaggi considerati

sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una

scarsa rilevanza clinica. I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo

sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, 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,
amido di mais pregelatinizzato,
sodio amido glicolato (tipo A),
silice, colloidale anidra
magnesio stearato.

Rivestimento:

ipromellosa,

biossido di titanio (E171),
Macrogol 6000 e
talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede nessuna precauzione speciale per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister termosaldato in PVC/Alluminio di 7, 10 o 14 compresse inserito in una scatola

di cartone contenente 7, 14, 28, 30, 56 o 84 compresse.

Confezionate anche in contenitori per compresse di HDPE con tappo a vite in

pacchetti di 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere

smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ipca Produtos Farmaceuticos

Unipessoal Lda

Rua Jose Nogueira Vaz

Lote 104-Lj Esq 2625-099 Povia de Santa Iria,

Portogallo

Telefono: +351 219 531437 / 219 569745

Fax: + 351 219 594073

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

040453019 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE
IN

BLISTER PVC/AL

040453021 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE
IN

BLISTER PVC/AL

040453033 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE
IN

BLISTER PVC/AL

040453045 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE
IN

BLISTER PVC/AL

040453058 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 COMPRESSE
IN

BLISTER PVC/AL

040453110 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100
COMPRESSE IN

CONTENITORE HDPE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO