

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZOLPIDEM ZENTIVA 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato 90,4 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film, divisibili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento a breve termine dell'insonnia negli adulti.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile. Generalmente tale durata varia da alcuni giorni a due settimane con un massimo di quattro settimane inclusa la fase di sospensione del farmaco. 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).

Il farmaco deve essere assunto al momento di coricarsi.

Posologia

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.

Nei pazienti anziani o debilitati che possono essere particolarmente sensibili agli effetti dello zolpidem viene raccomandata una dose di 5 mg che sarà superata solo in casi eccezionali.

Nei pazienti con insufficienza epatica che non eliminano il farmaco così rapidamente come i soggetti normali, viene raccomandata una dose di 5 mg che sarà superata solo in casi eccezionali.

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

Popolazione pediatrica

Lo zolpidem è controindicato 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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo (zolpidem) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Miastenia grave.
- Insufficienza respiratoria acuta e/o grave.
- Sindrome apneica durante il sonno.
- Somministrazione a bambini e adolescenti sotto i 18 anni.
- Insufficienza epatica grave.
- Gravidanza ed allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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 e il paziente deve essere attentamente rivalutato ad intervalli regolari.

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.

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 di zolpidem può condurre allo sviluppo di abuso e/o 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 di disturbi psichiatrici e/o di abuso di alcol, di sostanze o di 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. Questi pazienti dovrebbero essere attentamente monitorati quando assumono benzodiazepine o sostanze simil-benzodiazepiniche.

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. In casi gravi possono verificarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio alle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o attacchi epilettici.

INSONNIA REBOUND:

Alla sospensione del farmaco ipnoinducente può verificarsi una sindrome transitoria che consiste nella ricomparsa, in forma accentuata, dei sintomi che avevano indotto al trattamento con il farmaco. Essa può essere accompagnata da altre reazioni quali cambiamenti d'umore, ansia e agitazione, o disturbi del sonno.

Tale sindrome si presenta con maggiore probabilità se la somministrazione del farmaco viene interrotta bruscamente; pertanto il trattamento deve essere sospeso gradualmente.

Inoltre, è importante che il paziente sia a conoscenza della possibilità che si verifichino fenomeni rebound, riducendo così al minimo l'ansia provocata da tali sintomi nel caso questi dovessero insorgere nella fase di sospensione del farmaco.

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.

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 farmaco.

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 e spiegare esattamente come dovrà essere progressivamente ridotto il dosaggio.

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 farmaco.

Per ridurre il rischio, i pazienti devono assicurarsi di poter dormire ininterrottamente per 8 ore (vedere paragrafo 4.8).

ALTRE REAZIONI PSICHIATRICHE E "PARADOSSE":

Durante l'uso di benzodiazepine o di sostanze simil-benzodiazepiniche possono verificarsi: inquietudine, aggravamento dell'insonnia, agitazione, irritabilità, aggressività, deliri, collera, incubi notturni, allucinazioni, psicosi, comportamento anormale e altri effetti collaterali di tipo comportamentale noti per presentarsi quando si utilizzano agenti ipnotici/sedativi come zolpidem. Qualora ciò si verificasse, l'uso del farmaco deve essere sospeso.

La comparsa di tali reazioni è più probabile nei bambini e negli anziani.

SONNAMBULISMO E COMPORTAMENTI ASSOCIATI:

In pazienti che assumevano zolpidem e che non erano completamente svegli sono stati segnalati sonnambulismo e altri comportamenti associati come guidare nel sonno, preparare e mangiare cibo, telefonare, avere rapporti sessuali, con amnesia per l'evento. Sembra che, sia l'uso di alcol e di altri 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 considerare attentamente l'interruzione del trattamento con zolpidem nei pazienti che presentano tali comportamenti (ad esempio guidare nel sonno), per i rischi per il paziente e gli altri (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

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.

PAZIENTI CON SINDROME 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. Infatti 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.

IDEAZIONE SUICIDARIA/TENTATIVO DI SUICIDIO/SUICIDIO E 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). Diversi studi epidemiologici mostrano un aumento dell'incidenza di ideazione suicidaria, di tentativi di suicidio e suicidi nei pazienti con o senza depressione, trattati con benzodiazepine e altri ipnotici, zolpidem compreso. Tuttavia, 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), zolpidem, come le altre benzodiazepine e sostanze simil-

benzodiazepiniche, deve essere somministrato con cautela nei pazienti con sintomi di depressione. In tali pazienti possono rilevarsi tendenze suicide e di conseguenza 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.

GRUPPI PARTICOLARI DI PAZIENTI:

- Anziani: vedere paragrafo 4.2.
- Si richiede cautela nel prescrivere zolpidem a pazienti con insufficienza respiratoria cronica, poiché le benzodiazepine possono deprimere la funzione respiratoria (vedere paragrafo 4.8).
- Zolpidem non deve essere usato nei pazienti con grave insufficienza epatica acuta o cronica, poiché può causare encefalopatia (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.8).
- Le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche non sono raccomandate quale trattamento primario delle malattie psicotiche.
- Le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche devono essere usate con estrema cautela in pazienti con precedenti di abuso di alcool o di stupefacenti.

Rischio derivante dall'uso concomitante con oppioidi:

L'uso concomitante di Zolpidem Zentiva e oppioidi può portare a sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di farmaci ad azione sedativa come le benzodiazepine, o farmaci correlati come Zolpidem Zentiva, con oppioidi deve essere riservata ai quei pazienti per i quali non sono possibili opzioni alternative di trattamento.

Nel caso in cui si decida di prescrivere Zolpidem Zentiva in concomitanza con oppioidi, si deve utilizzare la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni posologiche generali al paragrafo 4.2).

Nei pazienti devono essere monitorati attentamente segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. Pertanto si raccomanda vivamente di informare i pazienti e coloro che stanno loro accanto affinché siano consapevoli di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Zolpidem Zentiva 10 mg compresse rivestite con film 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Alcol:

Non si raccomanda l'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 depressivo sul SNC

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

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

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

Inibitori e induttori del CYP450

Zolpidem viene metabolizzato da diverse isoforme dell'enzima epatico citocromo P450: il principale enzima è il CYP3A4 con il contributo del CYP1A2. Le sostanze che inibiscono il citocromo P450 possono aumentare l'attività delle benzodiazepine o sostanze simil-benzodiazepiniche, come lo zolpidem.

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

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. E' stata dimostrata un'interazione farmacocinetica tra zolpidem e l'erba di San Giovanni, con diminuzioni della C_{max} media e dell'AUC media di zolpidem del 33,7 e 30,0% rispettivamente, quando somministrati insieme. 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. Il rilievo clinico di tali risultati non è noto.

La somministrazione concomitante di zolpidem e di un forte inibitore del CYP3A4, il ketoconazolo (200 mg due volte al giorno) ha prolungato l'emivita di eliminazione dello zolpidem, ha aumentato l'AUC totale e ha diminuito la clearance orale apparente in confronto a zolpidem più placebo. L'AUC totale di zolpidem, quando somministrato con ketoconazolo, aumenta di un fattore di 1,83 in confronto a zolpidem da solo. Non si considera necessario adattare il dosaggio usuale di zolpidem, ma si devono avvisare i pazienti che l'uso di zolpidem con ketoconazolo può aumentare gli effetti sedativi.

Oppioidi

L'utilizzo concomitante di farmaci ad azione sedativa come le benzodiazepine, o farmaci correlati come Zolpidem Zentiva, e oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. Il dosaggio e la durata dell'utilizzo concomitante deve essere limitato (vedere paragrafo 4.4).

Altri farmaci:

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

4.6 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 1000 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 labio palatoschisi 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.

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

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

Allattamento

Poiché le benzodiazepine o le sostanze simil-benzodiazepiniche sono state ritrovate nel latte materno, lo zolpidem non deve essere somministrato alle madri durante l'allattamento.

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

Zolpidem Zentiva 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 possibile viene utilizzata la seguente scala di frequenze secondo CIOMS: 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.

Patologie del sistema nervoso

Comune: sonnolenza, cefalea, capogiri, aumento dell'insonnia, disturbi cognitivi come amnesia anterograda (effetti amnesici possono essere associati a comportamento inappropriato).

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

Raro: diminuzione del livello di coscienza.

Disturbi psichiatrici

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

Non comune: stato confusionale, irritabilità, , inquietudine, aggressività, sonnambulismo (vedere paragrafo 4.4), euforia.

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 anormale. Molti di questi effetti psichiatrici indesiderati sono correlati a reazioni paradosse.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento.

Raro: 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.

Patologie dell'occhio

Comune: compromissione della visione.

Non comune: diplopia, visione offuscata.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, nausea, vomito, dolore addominale.

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo

Comune: dolore alla schiena.

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

Infezioni e infestazioni

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: eruzione cutanea, prurito, iperidrosi.

Raro: orticaria.

Patologie epatobiliari

Non comune: elevati livelli degli enzimi epatici.

Raro: danno epatico epatocellulare, colestatico o misto (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione.

Non comune: disturbi dell'appetito.

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: edema angioneurotico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

In casi di sovradosaggio con zolpidem da solo o in associazione ad altri farmaci

o 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.

Trattamento

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

In caso di sovradosaggio di benzodiazepine o sostanze simil-benzodiazepiniche, bisogna indurre il vomito (entro 1 ora) se il paziente è cosciente oppure effettuare una lavanda gastrica, con protezione delle vie aeree, se il paziente è in stato di incoscienza. Se lo svuotamento dello stomaco non dovesse portare ad alcun vantaggio, somministrare carbone attivo per ridurre l'assorbimento.

Le funzioni cardiovascolari e respiratorie devono essere attentamente monitorizzate nell'unità di terapia intensiva.

Farmaci sedativi dovrebbero essere evitati anche in caso di eccitazione psicomotoria.

Il flumazenil può essere un utile antidoto nel caso siano stati osservati sintomi gravi. Tuttavia la somministrazione di flumazenil può contribuire all'insorgenza di sintomi neurologici (convulsioni).

Lo zolpidem non è dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci benzodiazepino-correlati Codice ATC: **N05CF02**

Zolpidem è una imidazopiridina che si lega preferenzialmente al sottotipo recettoriale omega-1 (anche conosciuto come sottotipo BZ1) che è la sottounità 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 cloro a seguito dell'interazione con questo sottotipo recettoriale porta agli specifici effetti sedativi dimostrati con zolpidem. Questi effetti sono neutralizzati dagli antagonisti benzodiazepinici quali il 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. Tali effetti sono di norma presenti con le benzodiazepine, le quali non sono selettive per il recettore omega-1.

Nell'uomo: zolpidem diminuisce il tempo di latenza del sonno e il numero dei risvegli. Aumenta la durata e la qualità del sonno. Tali effetti sono associati ad un EEG caratteristico, differente da quello determinato dall'uso di benzodiazepine. Zolpidem ha dimostrato di preservare i vari stadi del sonno in

studi che valutano la percentuale di tempo che occupa ogni stadio. Alle dosi raccomandate zolpidem non influenza la durata del sonno paradossale (REM). Il mantenimento degli stadi di sonno profondo (stadi 3 e 4 o sonno ad onde lente) può essere spiegato dal legame selettivo di zolpidem con i siti omega-1. Tutti gli effetti di zolpidem sono antagonizzati 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.

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 paragrafi 4.2 e 4.3).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Zolpidem ha un rapido assorbimento e una rapida azione ipnotica.

Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità dello zolpidem è di circa 70%, in relazione ad un modesto metabolismo da primo passaggio. Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto tra le 0,5 e le 3 ore dopo la somministrazione.

Distribuzione

A dosi terapeutiche il profilo farmacocinetico di zolpidem è lineare e non è modificato dalla somministrazione ripetuta.

L'entità del legame alle proteine plasmatiche è di circa il 92,5% ± 0,1%.

L'emivita di eliminazione è breve, con un valore medio di 2,4 ore (± 0,2 ore) e una durata d'azione che raggiunge le 6 ore.

Il volume di distribuzione negli adulti è 0,54 ± 0,02 l/kg e diminuisce a 0,34 ± 0,05 l/kg nel paziente molto anziano.

Escrezione

Zolpidem è escreto sotto forma di metaboliti inattivi, principalmente nelle urine (56%) e nelle feci (37%). I metaboliti non interferiscono con il legame di

zolpidem alle proteine.

Zolpidem non è dializzabile.

Le concentrazioni plasmatiche negli anziani e nei pazienti epatopatici sono aumentate: di conseguenza la posologia può richiedere un aggiustamento. Nei pazienti con insufficienza renale, dializzati e non dializzati, vi è una moderata riduzione della clearance. Gli altri parametri farmacocinetici rimangono immutati.

Il farmaco non ha alcun effetto di induzione sugli enzimi epatici.

Nei pazienti anziani la clearance è ridotta. Il picco di concentrazione è aumentato di circa il 50% senza significativo prolungamento dell'emivita (circa 3 ore).

Biodisponibilità

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

ZOLPIDEM ZENTIVA ha mostrato una tossicità acuta estremamente bassa nell'animale da esperimento.

Numerose prove di tossicità subacuta e cronica (fino a 52 settimane) condotte su ratti Sprague-Dawley e scimmie Cynomolgus (macaca fascicularis) a dosi centinaia di volte superiori a quelle consigliate per la posologia giornaliera nell'uomo, non hanno evidenziato anomalie anatomo-patologiche di rilievo né alterazioni significative dei parametri ematologici, ematochimici ed urinari.

Gli studi di riproduzione (ratto, coniglio) ed i numerosi test di mutagenesi e cancerogenesi eseguiti, sia in vivo che in vitro, non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno e/o embriotossico, né attività genotossica, clastogenica e carcinogenica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato; cellulosa microcristallina; ipromellosa; carbossimetilamido sodico (tipo A); magnesio stearato.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister termosaldato in PVC e alluminio/PVC
- 20 compresse rivestite con film da 10 mg
- 30 compresse rivestite con film da 10 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l. - Viale L. Bodio, 37/B - Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZOLPIDEM ZENTIVA 10 mg compresse rivestite con film, 20 compresse AIC n. 031850023
ZOLPIDEM ZENTIVA 10 mg compresse rivestite con film, 30 compresse AIC n. 031850011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12.02.1993
Data del rinnovo più recente: 09.06.2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: