

## MENTIONS LEGALES COMPLETES

### STILNOX Zolpidem

#### DENOMINATION

STILNOX 10 mg, comprimé pelliculé sécable.

#### COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tartrate de zolpidem ..... 10 mg.

*Excipients* : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, hypromellose, stéarate de magnésium, suspension de dioxyde de titane, macrogol 400.

#### FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

#### DONNEES CLINIQUES

##### Indications thérapeutiques :

Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants :

- insomnie occasionnelle,
- insomnie transitoire.

##### Posologie et mode d'administration :

Voie orale.

##### **Dose** :

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.

La posologie habituelle chez l'adulte est de 1 comprimé à 10 mg par jour.

La prise aura lieu immédiatement avant le coucher.

Sujet âgé, insuffisant hépatique : il est recommandé de réduire la posologie de moitié, soit 5 mg.

Dans tous les cas, la posologie ne doit pas dépasser 10 mg par jour.

L'utilisation de STILNOX n'est pas recommandée chez l'enfant en l'absence d'études.

STILNOX peut être prescrit, soit de façon continue, soit à la demande, selon la symptomatologie du patient.

CTJ : 0,24 euro à 0,33 euro.

#### **Durée :**

Le traitement doit être aussi bref que possible, de quelques jours à 4 semaines, y compris la période de réduction de la posologie (cf. Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

La durée du traitement doit être présentée au patient :

- 2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle (comme par exemple lors d'un voyage),
- 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire (comme lors de la survenue d'un événement grave).

Les traitements très brefs ne nécessitent pas d'arrêt progressif.

Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci impose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

#### **Contre-indications :**

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- hypersensibilité au principe actif ou à l'un des autres constituants,
- insuffisance respiratoire sévère,
- syndrome d'apnée du sommeil,
- insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie),
- myasthénie.

#### **Mises en garde et précautions particulières d'emploi :**

##### **Mises en garde :**

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

##### Tolérance pharmacologique :

L'effet sédatif ou hypnotique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

##### Dépendance :

Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas

d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique.

Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :

- durée du traitement,
- dose,
- antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.

Avec le zolpidem, cet état de pharmacodépendance a été rapporté de façon exceptionnelle à doses thérapeutiques.

Cet état peut entraîner, à l'arrêt du traitement, un phénomène de sevrage.

Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.

D'autres symptômes sont plus rares : agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.

Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.

L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.

Des cas d'abus ont également été rapportés.

#### Phénomène de rebond :

Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'insomnie qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.

#### Amnésie et altérations des fonctions psychomotrices :

Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

Pour diminuer ces risques, il est conseillé de prendre le médicament immédiatement avant le coucher (cf. Posologie et mode d'administration) et de se mettre dans les conditions les plus favorables pour une durée de sommeil ininterrompue de plusieurs heures.

#### Troubles du comportement :

Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire.

Peuvent être observés :

- aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité,

- idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique,
- désinhibition avec impulsivité,
- euphorie, irritabilité,
- amnésie antérograde,
- suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :

- comportement inhabituel pour le patient,
- comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient,
- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.

#### Risque d'accumulation :

Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.

Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf. Posologie et mode d'administration).

Ceci n'est pas attendu avec le zolpidem en cas d'insuffisance rénale, compte tenu de son métabolisme (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

#### Sujet âgé :

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population.

#### **Précautions particulières d'emploi :**

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Une insomnie peut révéler un trouble physique ou psychiatrique sous-jacent. La persistance ou l'aggravation de l'insomnie après une période courte de traitement rend nécessaire une réévaluation du diagnostic clinique.

#### Durée de traitement :

Elle doit être clairement énoncée au patient, en fonction du type de l'insomnie (cf. Posologie et mode d'administration).

Chez le sujet présentant un épisode dépressif majeur :

Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.

Modalités d'arrêt progressif du traitement :

Elles doivent être énoncées au patient de façon précise.

Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'insomnie qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.

Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

Enfant :

L'utilisation de STILNOX n'est pas recommandée chez l'enfant en l'absence d'études.

Sujet âgé, insuffisant hépatique :

Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (cf. Mises en garde).

Insuffisant respiratoire :

Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).

**Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :**

**Association déconseillée :**

- Alcool :

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

**Associations à prendre en compte :**

- Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine) ; neuroleptiques ; barbituriques ; anxiolytiques ; autres hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide ; pizotifène.

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de

substitution), barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

- Buprénorphine :

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale.

Evaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

- Kétoconazole :

Majoration légère de la sédation.

- Rifampicine :

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du zolpidem par augmentation de son métabolisme hépatique.

**Grossesse et allaitement** :

**Grossesse :**

Les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du zolpidem. Les données cliniques sont insuffisantes à ce jour pour les expositions au 1<sup>er</sup> trimestre.

Par analogie avec des molécules apparentées (benzodiazépines) :

- une diminution des mouvements actifs fœtaux et de la variabilité du rythme cardiaque fœtal est possible en cas de prise du zolpidem à fortes doses aux 2<sup>ème</sup> et/ou 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse ;

- un traitement en fin de grossesse par BZD même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une mauvaise prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées et une hypothermie réversibles peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néonatal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte-tenu des ces données, il est préférable, par mesure de prudence, d'éviter d'utiliser le zolpidem au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En fin de grossesse, s'il s'avère nécessaire d'instaurer un traitement par zolpidem, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

**Allaitement :**

L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

**Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** :

Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de

somnolence.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

### **Effets indésirables :**

Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

### **Effets indésirables neuro-psychiatriques (cf. Mises en garde et précautions particulières d'emploi) :**

- amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose,
- troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation,
- dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement,
- sensations ébrieuses, céphalées, ataxie,
- confusion, baisse de vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension,
- modifications de la libido.

### **Effets indésirables cutanés :**

- éruptions cutanées, prurit, urticaires superficielles ou profondes (angioedème).

### **Effets indésirables généraux :**

- hypotonie musculaire, asthénie.

### **Effets indésirables oculaires :**

- diplopie.

### **Effets indésirables gastro-intestinaux :**

- troubles gastro-intestinaux.

### **Surdosage :**

Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de poly-intoxication impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool). Dans le cas du zolpidem, le pronostic a toujours été favorable pour une mono-intoxication avec des doses de zolpidem allant jusqu'à 400 mg.

En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par

une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée. Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie.

Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès.

En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption.

Une surveillance particulière des fonctions cardio-respiratoires en milieu spécialisé est recommandée.

L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.

L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.

## **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **Propriétés pharmacodynamiques :**

HYPNOTIQUES ET SEDATIFS.

Code ATC : N05CF02.

(N : système nerveux central).

Le zolpidem est une imidazopyridine hypnotique apparentée aux benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :

- myorelaxante,
- anxiolytique,
- sédative,
- hypnotique,
- anticonvulsivante,
- amnésiante.

Les études expérimentales ont montré un effet sédatif à des doses inférieures aux doses nécessaires pour obtenir des effets anticonvulsivants, myorelaxants ou anxiolytiques.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe "récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA", également appelés BZ1 et BZ2 et modulant l'ouverture du canal chlore.

Le zolpidem se fixe de façon préférentielle sur le sous-type oméga 1 (ou BZ1).

Chez l'homme, le zolpidem raccourcit le délai d'endormissement, réduit le nombre de réveils nocturnes, augmente la durée totale du sommeil et en améliore la qualité. Ces effets sont associés à un profil électroencéphalographique caractéristique, différent de

celui des benzodiazépines. Les études d'enregistrement du sommeil de nuit ont montré que le zolpidem prolonge le stade II aussi bien que les stades de sommeil profond (III et IV). A la posologie recommandée, le zolpidem n'a pas d'influence sur la durée totale du sommeil paradoxal (R.E.M.).

### **Propriétés pharmacocinétiques :**

#### **Absorption :**

Après administration orale, le zolpidem présente une biodisponibilité d'environ 70 % avec une concentration plasmatique atteinte en 0,5 à 3 heures.

#### **Distribution :**

Aux doses thérapeutiques, sa pharmacocinétique est linéaire. La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 92 %. Le volume de distribution chez l'adulte est de  $0,54 \pm 0,02$  l/kg.

#### **Métabolisme et élimination :**

Le zolpidem est éliminé sous forme de métabolites inactifs (métabolisme hépatique), principalement dans les urines (environ 60 %) et les fèces (environ 40 %). Il ne possède pas d'effet inducteur sur les enzymes hépatiques.

La demi-vie d'élimination plasmatique est en moyenne de 2,4 heures (0,7 - 3,5 heures).

#### **Populations à risques :**

- Chez le sujet âgé, une diminution de la clairance hépatique est observée. La concentration au pic est augmentée d'environ 50 % sans qu'il y ait d'allongement significatif de la demi-vie (3 heures en moyenne). Le volume de distribution diminue à  $0,34 \pm 0,05$  l/kg.

- Chez les insuffisants rénaux, dialysés ou non, on observe une diminution modérée de la clairance. Les autres paramètres cinétiques ne sont pas modifiés. Le zolpidem n'est pas dialysable.

- Chez les insuffisants hépatiques, la biodisponibilité du zolpidem est augmentée. Sa clairance est sensiblement réduite et la demi-vie d'élimination est allongée (environ 10 heures).

### **PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX**

339 036.1 : 7 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) – 2,30 euros – Remb. Séc. Soc. 65 % - Collect.

346 585.7 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) – 3,41 euros – Remb. Séc. Soc. 65 % - Collect.

563 132.0 : 150 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) – Modèle hospitalier.

### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

La durée de prescription de ce médicament ne peut dépasser 4 semaines.

## **EXPLOITANT**

Sanofi-aventis france.

1-13, boulevard Romain Rolland - 75014 Paris.

Tél : 01 57 63 23 23.

Information médicale et Pharmacovigilance : Tél. 0 800 394 000 – Fax :  
01 57 62 06 62.

## **DATE DE REVISION**

Février 2006/V1