



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

8 février 2017

*zolpidem*

### STILNOX 10 mg, comprimé pelliculé sécable

Boîte de 7 (CIP : 34009 339 036 1 9)

Boîte de 14 (CIP : 34009 346 585 7 0)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	<b>N05CF02 (hypnotique - apparenté aux benzodiazépines)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>« Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : - insomnie occasionnelle, - insomnie transitoire. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 09/06/1987 (procédure nationale) Rectificatifs : 16/07/2015 (en annexe) ; 29/10/2015 (correction administrative)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I La durée de prescription de ce médicament ne peut pas dépasser 4 semaines.
Classification ATC	2016 N Système nerveux N05 Psycholeptiques N05C Hypnotiques et sédatifs N05CF Médicaments apparentés aux benzodiazépines N05CF02 Zolpidem

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux par tacite reconduction pour une durée de 5 ans à compter du 24/02/2012.

Suite à la réévaluation du Service Médical Rendu des benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés dans la prise en charge des troubles du sommeil, la Commission a considéré que le SMR de STILNOX était faible dans les indications lors du dernier renouvellement d'inscription du 25 juin 2014<sup>1</sup>.

A partir du 10 avril 2017<sup>2</sup>, les spécialités à base de zolpidem (EDLUAR, STILNOX et génériques) administrées par voie orale seront soumises à des conditions particulières de prescription et de délivrance en raison d'un risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné.

En tant que produit soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants, ces médicaments devront être prescrits sur une ordonnance sécurisée. Cependant, il n'y aura pas d'obligation pour le patient de présenter l'ordonnance au pharmacien dans les trois jours suivant sa date d'établissement pour la délivrance de la totalité du traitement.

De plus, le pharmacien n'aura pas l'obligation d'archiver une copie des ordonnances pendant trois ans.

Le zolpidem reste inscrit sur la liste I des substances vénéneuses et sa prescription est toujours limitée à 28 jours.

### 02.1 Indications thérapeutiques

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

- insomnie occasionnelle,
- insomnie transitoire. »

<sup>1</sup> [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/stilnox\\_reeval\\_ri\\_avis1\\_ct11444\\_ct13218.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/stilnox_reeval_ri_avis1_ct11444_ct13218.pdf)

<sup>2</sup> Arrêté du 7 janvier 2017 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem administrés par voie orale, publié au JORF n°0008 du 10 janvier 2017 et qui entre en application 90 jours à compter de la date de publication. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/1/7/AFSP1700581A/jo/texte>

## 02.2 Posologie

« Voie orale.

### Dose

Le traitement doit être pris en une seule prise et ne doit pas être ré-administré durant la même nuit.

La dose journalière recommandée pour les adultes est de 10 mg.

La prise doit avoir lieu immédiatement au moment du coucher.

Le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale de 10 mg ne doit pas être dépassée.

### Sujets âgés ou fragilisés

Les sujets âgés ou fragilisés étant particulièrement sensibles aux effets du zolpidem, la posologie recommandée dans cette population est de 5 mg (soit ½ comprimé).

### Insuffisants hépatiques

L'élimination et le métabolisme du zolpidem étant diminués en cas d'insuffisance hépatique, le traitement doit être initié chez ces patients à la posologie de 5 mg par jour, en prêtant une attention particulière chez les sujets âgés.

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

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

### Enfants

La tolérance et l'efficacité du zolpidem n'a pas été démontrée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Par conséquent, le zolpidem n'est pas recommandé dans cette population. Les données disponibles des essais cliniques contrôlés versus placebo sont présentées en rubrique 5.1.

### Durée

Le traitement doit être aussi bref que possible, de quelques jours à 4 semaines, y compris la période de réduction de la posologie (voir rubrique 4.4).

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. »

## 02.3 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

« [...]

### 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.

[...] »

## 03 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 03.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

### 03.2 Tolérance

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance. Le prochain rapport de tolérance (PBRER) couvrant la période du 01/07/2011 au 09/06/2025 sera soumis aux autorités de santé le 07/09/2025.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (16/07/2015) : rubriques 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.7, 4.8, 5.1 (cf. Annexe)

Deux Demandes de Modification de l'Information (DMI) ont été récemment évaluées par l'ANSM. Les modifications suivantes ont été approuvées en décembre 2016 :

- DMI déposée à l'ANSM le 25 juin 2015 :
  - Rubrique 4.4 Mises en garde chez l'insuffisant hépatique ; Ajout d'une mention sur l'encéphalopathie
  - Rubrique 4.8 Ajout des effets indésirables : troubles cognitifs, troubles de l'attention et de la parole ; lésions hépatocellulaire et atteintes du foie
- DMI déposée le 12 juillet 2016 :
  - Rubrique 4.8 Ajout des effets indésirables : euphorie (fréquence indéterminée), paresthésie, tremblement (peu fréquent) vision trouble (peu fréquent), déficience visuelle (très rare), troubles de l'appétit (peu fréquent), arthralgie, myalgie, spasmes musculaires

► Les enquêtes nationales d'addictovigilance mises en place depuis 1993 menées sur le zolpidem ont mis en évidence une augmentation du nombre et de la sévérité des cas d'abus et de pharmacodépendance au produit qui se manifestent par :

- une utilisation par des patients dans les indications thérapeutiques mais à doses élevées et sur de longues périodes ;
- un mésusage ou abus à la recherche d'un effet autre que thérapeutique, notamment récréatif ;
- une utilisation détournée par les usagers de drogues, avec notamment des cas d'injections ;
- une augmentation depuis plusieurs années du nombre de cas de soumission chimique avec le zolpidem, actuellement la molécule la plus impliquée.

D'après les enquêtes des Centres d'évaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances, le zolpidem présente un profil d'abus et de dépendance différent de celui des benzodiazépines et de la zopiclone.

### 03.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2016), STILNOX a fait l'objet de 2 336 531 prescriptions. STILNOX est prescrit dans plus de 25% des cas dans le trouble anxieux ou les troubles dépressifs.

### 03.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les troubles sévères du sommeil et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.<sup>3,4</sup>

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 25 juin 2014, la place de STILNOX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. Mais des cas graves d'abus<sup>5</sup> et de pharmacodépendance<sup>6</sup> avec le zolpidem sont actuellement toujours observés.

## 04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 25 juin 2014 n'ont pas à être modifiées.**

### 04.1 Service Médical Rendu

► Les perturbations du sommeil et le retentissement diurne associé peuvent avoir des conséquences néfastes sur le fonctionnement quotidien et la survenue ou l'aggravation de pathologies somatiques ou psychiques. L'insomnie occasionnelle ou transitoire peut devenir chronique et peut être ainsi source de complications personnelles et sociales avec des répercussions socioprofessionnelles.

► Le rapport efficacité/effets indésirables des benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées est faible à court terme et insuffisant au-delà de 4 semaines.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► La prescription d'hypnotiques doit s'inscrire dans une stratégie à court terme en seconde intention si les règles d'hygiène du sommeil ne suffisent pas. Dès l'instauration d'un traitement, le médecin doit expliquer au patient la durée du traitement et ses modalités d'arrêt du fait des risques liés au traitement.

► Intérêt de santé publique :

<sup>3</sup> SFTG [Société de formation thérapeutique du généraliste]. HAS. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Décembre 2006. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

<sup>4</sup> HAS. Recommandations sur les modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. 2007. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

<sup>5</sup> Usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.

<sup>6</sup> Ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique.

Les troubles du sommeil représentent une charge importante pour la santé publique important compte-tenu de leur fréquence et de leurs répercussions humaines, sociales et économiques. Le constat d'une consommation élevée des benzodiazépines en France sans en connaître la justification exacte, l'observation des conséquences délétère de ces médicaments sur les individus, ayant un impact sur la collectivité (accidents, chutes, dépendance, toxicomanie...) eut égard à leur faible efficacité individuelle conduit à conclure à un effet potentiellement négatif de ces médicaments sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu de STILNOX et ses génériques est faible dans le traitement des « troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : insomnie occasionnelle, insomnie transitoire ».**

## **04.2** Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 15 %**

► **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► **Autres demandes :**

La Commission recommande :

- une meilleure information du public sur les risques de l'utilisation chronique de ces médicaments et sur leur bon usage par la mise en œuvre d'une campagne médiatique percutante et répétée à destination du grand public,
- de renforcer la formation initiale et continue des professionnels de santé sur le bon usage des benzodiazépines et leurs modalités d'arrêt,
- de développer l'usage et l'accès aux prises en charge non médicamenteuses (thérapies cognitivo-comportementales),
- de soutenir les mesures qui pourront être préconisées par l'ANSM, dans le cadre de ses missions pouvant permettre une meilleure utilisation de ces produits.

## STILNOX 10 mg, comprimé pelliculé sécable

### TABLEAU COMPARATIF DU RCP

Seules les rubriques modifiées de l'annexe I de l'AMM sont mentionnées dans le tableau comparatif.

Les ajouts concernant la DMI post art-31 déposée le 11.07.2014 sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères **barrés**.

Les ajouts concernant la DMI post-art 45 déposée le 14.05.2014 sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères **barrés**.

Les ajouts concernant la DMI déposée le 26.03.2014 sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères **barrés**.

RCP en date du 17/07/2013	RCP en date du 29/10/2015
<b>4.1 Indications thérapeutiques</b>	<b>4.1 Indications thérapeutiques</b>
<p>Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• insomnie occasionnelle,</li> <li>• insomnie transitoire.</li> </ul>	<p>Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil <b>chez l'adulte</b> dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• insomnie occasionnelle,</li> <li>• insomnie transitoire.</li> </ul>
<b>4.2. Posologie et mode d'administration</b>	<b>4.2. Posologie et mode d'administration</b>
<p>Voie orale.</p> <p><b>Dose</b></p> <p>Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.</p> <p>La posologie habituelle chez l'adulte est de 1 comprimé à 10 mg par jour.</p> <p>STILNOX agit rapidement, la prise doit avoir lieu immédiatement avant le coucher au lit.</p>	<p>Voie orale.</p> <p><b>Dose</b></p> <p><b>Le traitement doit être pris en une seule prise et ne doit pas être ré-administré durant la même nuit.</b></p> <p><b>La dose journalière recommandée pour les adultes est de 10 mg.</b></p> <p><b>La prise doit avoir lieu immédiatement au moment du coucher.</b></p> <p><b>Le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale de 10 mg ne doit pas être dépassée.</b></p>

RCP en date du 17/07/2013	RCP en date du 29/10/2015
<p><b><u>Sujets âgés ou fragilisés</u></b></p> <p>Les sujets âgés ou fragilisés étant particulièrement sensibles aux effets du zolpidem, la posologie recommandée dans cette population est de 5 mg (soit ½ comprimé).</p> <p><b><u>Insuffisants hépatiques</u></b></p> <p>L'élimination et le métabolisme du zolpidem étant diminués en cas d'insuffisance hépatique, le traitement doit être initié chez ces patients à la posologie de 5 mg par jour, en prêtant une attention particulière chez les sujets âgés.</p> <p>Dans tous les cas, la posologie ne doit pas dépasser 10 mg par jour.</p> <p>La tolérance et l'efficacité du zolpidem n'a pas été démontrée chez les patients de moins de 18 ans. Par conséquent, le zolpidem ne doit pas être prescrit à cette population (voir rubrique 5.1).</p> <p>STILNOX peut être prescrit, soit de façon continue, soit à la demande, selon la symptomatologie du patient.</p> <p>[...]</p>	<p><b><u>Sujets âgés ou fragilisés</u></b></p> <p>Les sujets âgés ou fragilisés étant particulièrement sensibles aux effets du zolpidem, la posologie recommandée dans cette population est de 5 mg (soit ½ comprimé).</p> <p><b><u>Insuffisants hépatiques</u></b></p> <p>L'élimination et le métabolisme du zolpidem étant diminués en cas d'insuffisance hépatique, le traitement doit être initié chez ces patients à la posologie de 5 mg par jour, en prêtant une attention particulière chez les sujets âgés.</p> <p>Dans tous les cas, la posologie ne doit pas dépasser 10 mg par jour.</p> <p><del>La tolérance et l'efficacité du zolpidem n'a pas été démontrée chez les patients de moins de 18 ans. Par conséquent, le zolpidem ne doit pas être prescrit à cette population (voir rubrique 5.1).</del></p> <p>STILNOX peut être prescrit, soit de façon continue, soit à la demande, selon la symptomatologie du patient.</p> <p><b><u>Enfants</u></b></p> <p><del>La tolérance et l'efficacité du zolpidem n'a pas été démontrée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Par conséquent, le zolpidem n'est pas recommandé dans cette population. Les données disponibles des essais cliniques contrôlés versus placebo sont présentées en rubrique 5.1.</del></p> <p>[...]</p>
<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p>	<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p>
<p><b><u>Mises en garde</u></b></p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de mal absorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p> <p><b>TOLÉRANCE PHARMACOLOGIQUE</b></p> <p>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.</p>	<p><b><u>Mises en garde</u></b></p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de mal absorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p> <p><b>TOLÉRANCE PHARMACOLOGIQUE</b></p> <p>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.</p>



RCP en date du 17/07/2013	RCP en date du 29/10/2015
<p><b>DÉPENDANCE</b>            Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique.</p> <p>Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• durée du traitement,</li> <li>• dose,</li> <li>• antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.</li> </ul> <p>Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.</p> <p>Avec le zolpidem, cet état de pharmacodépendance a été rapporté de façon exceptionnelle à doses thérapeutiques.</p> <p>Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.</p> <p>Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.</p> <p>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.</p> <p>Les symptômes de 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.</p> <p>L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.</p> <p>Des cas d'abus ont également été rapportés.</p> <p><b>PHÉNOMÈNE DE REBOND</b></p>	<p><b>DÉPENDANCE</b>            Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique.</p> <p>Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• durée du traitement,</li> <li>• dose,</li> <li>• antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.</li> </ul> <p>Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.</p> <p>Avec le zolpidem, cet état de pharmacodépendance a été rapporté de façon exceptionnelle à doses thérapeutiques.</p> <p>Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.</p> <p>Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.</p> <p>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.</p> <p>Les symptômes de 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.</p> <p>L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.</p> <p>Des cas d'abus ont également été rapportés.</p>

RCP en date du 17/07/2013	RCP en date du 29/10/2015
<p>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.</p> <p><b>AMNÉSIE ET ALTÉRATIONS DES FONCTIONS PSYCHOMOTRICES</b>            Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.</p> <p>Pour diminuer ces risques, il est conseillé de prendre le médicament immédiatement avant le coucher, au lit (voir rubrique 4.2), et de se mettre dans les conditions les plus favorables pour une durée de sommeil ininterrompue de plusieurs heures (7-8 heures).</p> <p><b>TROUBLES DU COMPORTEMENT</b>            Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent</p>	<p><b>PHÉNOMÈNE DE REBOND</b>            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.</p> <p><b>AMNÉSIE ET ALTÉRATIONS DES FONCTIONS PSYCHOMOTRICES</b>            Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.</p> <p><b>Des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.</b></p> <p>Le risque d'altération des fonctions psychomotrices, dont l'aptitude à conduire, augmente dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prise de ce médicament moins de 8 heures avant d'exercer une activité qui requiert une vigilance (voir rubrique 4.7) ;</li> <li>• prise d'une dose supérieure à la dose recommandée ;</li> <li>• coadministration avec d'autres déprimeurs du système nerveux central, d'autres molécules qui augmentent les concentrations sanguines de zolpidem, ou avec de l'alcool ou encore des substances illicites (voir rubrique 4.5).</li> </ul> <p>le zolpidem doit être pris en une seule prise immédiatement au moment du coucher et ne doit pas être ré-administré durant la même nuit.</p> <p><b>AMNÉSIE</b>            Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.</p> <p>Pour diminuer ces risques, les patients doivent s'assurer qu'ils pourront avoir une durée de sommeil ininterrompue de 8 heures (voir rubrique 4.8).            il est conseillé de prendre le médicament immédiatement avant le coucher, au lit (voir rubrique 4.2), et de se mettre dans les conditions les plus favorables pour une durée de sommeil ininterrompue de plusieurs heures (7-8 heures).</p>

RCP en date du 17/07/2013	RCP en date du 29/10/2015
<p>entraîner un syndrome associant à des degrés di vers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire.</p> <p>Peuvent être observés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• insomnie exacerbée, cauchemars, agitation, nervosité,</li> <li>• idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique,</li> <li>• désinhibition avec impulsivité,</li> <li>• euphorie, irritabilité,</li> <li>• amnésie antérograde,</li> <li>• suggestibilité.</li> </ul> <p>Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• comportement inhabituel pour le patient,</li> <li>• comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient,</li> <li>• conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.</li> </ul> <p>Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.</p> <p><b>SOMNAMBULISME ET COMPORTEMENTS ASSOCIÉS</b> Des comportements complexes tels que la conduite automobile nocturne (c'est-à-dire conduite d'un véhicule sans être complètement éveillé après la prise d'un sédatif-hypnotique) avec amnésie post-événementielle ont été signalés chez des patients qui ont pris du zolpidem. Bien que les comportements liés au somnambulisme puissent se produire au cours d'une monothérapie par zolpidem aux doses thérapeutiques, la prise associée d'alcool et d'autres déprimeurs du système nerveux central semble augmenter le risque de tels comportements tout comme la prise de zolpidem à des doses supérieures à la dose maximale recommandée.</p> <p>En raison du risque pour le patient et son entourage, l'arrêt du zolpidem est recommandé chez les patients ayant eu des troubles liés au somnambulisme (voir rubriques 4.5 et 4.8).</p> <p><b>RISQUE D'ACCUMULATION</b> Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments)</p>	<p><b>TROUBLES DU COMPORTEMENT</b> 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.</p> <p>Peuvent être observés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• insomnie exacerbée, cauchemars, agitation, nervosité,</li> <li>• idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique,</li> <li>• désinhibition avec impulsivité,</li> <li>• euphorie, irritabilité,</li> <li>• amnésie antérograde,</li> <li>• suggestibilité.</li> </ul> <p>Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• comportement inhabituel pour le patient,</li> <li>• comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient,</li> <li>• conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.</li> </ul> <p>Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.</p> <p><b>SOMNAMBULISME ET COMPORTEMENTS ASSOCIÉS</b> Des comportements complexes tels que la conduite automobile nocturne (c'est-à-dire conduite d'un véhicule sans être complètement éveillé après la prise d'un sédatif-hypnotique) avec amnésie post-événementielle ont été signalés chez des patients qui ont pris du zolpidem. Bien que les comportements liés au somnambulisme puissent se produire au cours d'une monothérapie par zolpidem aux doses thérapeutiques, la prise associée d'alcool et d'autres déprimeurs du système nerveux central semble augmenter le risque de tels comportements tout comme la prise de zolpidem à des doses supérieures à la dose maximale recommandée.</p> <p>En raison du risque pour le patient et son entourage, l'arrêt du zolpidem est recommandé chez les patients ayant eu des troubles liés au somnambulisme (voir rubriques 4.5 et 4.8).</p>

<b>RCP en date du 17/07/2013</b>	<b>RCP en date du 29/10/2015</b>
<p>persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (voir rubrique 5.2).</p> <p>Chez les personnes âgées ou souffrantes 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.</p> <p>Une adaptation posologique peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).</p> <p>Ceci n'est pas attendu avec le zolpidem en cas d'insuffisance rénale, compte-tenu de son métabolisme (voir rubrique 5.2).</p> <p><b>SUJET ÂGÉ</b> 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, et en raison de la fréquence plus importante des troubles du comportement.</p>	<p><b>RISQUE D'ACCUMULATION</b> Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (voir rubrique 5.2).</p> <p>Chez les personnes âgées ou souffrantes 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.</p> <p>Une adaptation posologique peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).</p> <p>Ceci n'est pas attendu avec le zolpidem en cas d'insuffisance rénale, compte-tenu de son métabolisme (voir rubrique 5.2).</p> <p><b>SUJET ÂGÉ</b> 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, et en raison de la fréquence plus importante des troubles du comportement.</p>
<p><b><u>Précautions particulières d'emploi</u></b></p> <p>[...] <b><u>SUJET ÂGÉ, INSUFFISANT HÉPATIQUE</u></b></p> <p>Le risque d'accumulation conduit à adapter la posologie (voir rubrique 4.2).</p>	<p><b><u>Précautions particulières d'emploi</u></b></p> <p>(...) <b><u>SUJET ÂGÉ, INSUFFISANT HÉPATIQUE</u></b></p> <p>Le risque d'accumulation conduit à adapter la posologie (voir rubrique 4.2).</p>
<p><b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p>	<p><b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p>

RCP en date du 17/07/2013	RCP en date du 29/10/2015
	<p><b>+ Hypnotiques</b>  Les hypnotiques actuellement prescrits sont soit des benzodiazépines et apparentés (zolpidem, zopiclone), soit des antihistaminiques H1. Outre une majoration de la sédation lorsqu'ils sont prescrits avec d'autres médicaments déprimeurs du SNC, ou en cas de consommation alcoolique, il faut prendre en compte également, pour les benzodiazépines, la possibilité de majoration de l'effet déprimeur respiratoire lorsqu'elles sont associées avec des morphinomimétiques, d'autres benzodiazépines, ou du phénobarbital, et cela notamment chez le sujet âgé.</p> <p><b>+ Médicaments déprimeurs du système nerveux central.</b>  Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène, et du thalidomide, antiépileptiques et anesthésiques.</p>
<p><b><u>Association déconseillée</u></b></p> <p><b>+ Alcool</b>  Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.</p>	<p><b><u>Association déconseillée</u></b></p> <p><b>+ Alcool (boisson ou excipient)</b>  Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.</p> <p><b>+ Fluvoxamine</b>  L'administration concomitante de la fluvoxamine peut augmenter le niveau</p>

RCP en date du 17/07/2013	RCP en date du 29/10/2015
	<p>sanguin de zolpidem. L'utilisation simultanée est déconseillée.</p> <p><b>+ Inhibiteurs et inducteurs du CYP 450</b> L'administration concomitante de la ciprofloxacine peut augmenter le niveau sanguin de zolpidem. L'utilisation simultanée est déconseillée.</p>
<p><b><u>Association faisant l'objet de précautions d'emploi</u></b></p> <p><b>+ Rifampicine</b> Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du zolpidem par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique. Utiliser éventuellement un autre hypnotique.</p>	<p><b><u>Association faisant l'objet de précautions d'emploi</u></b></p> <p><b>+ Rifampicine</b> Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du zolpidem par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique. Utiliser éventuellement un autre hypnotique.</p>
<p><b><u>Associations à prendre en compte</u></b></p> <p><b>+ Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine) ; neuroleptiques ; barbituriques ; anxiolytiques autres que les benzodiazépines ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine ; trimipramine) ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide ; pizotifène.</b></p> <p>Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p> <p>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.</p>	<p><b><u>Associations à prendre en compte</u></b></p> <p><b>+ <del>Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine) ; neuroleptiques ; barbituriques ; anxiolytiques autres que les benzodiazépines ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine ; trimipramine) ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide ; pizotifène.</del></b></p> <p>Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p> <p><del>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.</del></p> <p><b>+ Autres dépresseurs su système nerveux central</b> Augmentation possible de la somnolence et de l'altération des fonctions psychomotrices le lendemain de la prise. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines (voir rubriques 4.4 et 4.7). Des cas isolés d'hallucination visuelle ont été rapportés chez les patients prenant du zolpidem en association avec des antidépresseurs comme le bupropion, la desipramine, la fluoxetine, la sertraline et la venlafaxine.</p>

RCP en date du 17/07/2013	RCP en date du 29/10/2015
<p><b>+ Buprénorphine</b> Avec la buprénorphine utilisée en traitement de substitution : 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.</p> <p><b>+ Clozapine</b> Risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.</p> <p><b>+ Clarithromycine, érythromycine, télithromycine</b> Légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.</p> <p><b>+ Kétoconazole, itraconazole, voriconazole</b> Légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.</p> <p><b>+ Nelfinavir, ritonavir</b> Légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.</p>	<p><b>+Barbituriques, morphiniques :</b> Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.</p> <p><b>+ Autres hypnotiques</b> Majoration de la dépression centrale</p> <p><b>+ Autres médicaments sédatifs</b> Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p> <p><b>+ Buprénorphine</b> Avec la buprénorphine utilisée en traitement de substitution : 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.</p> <p><b>+ Clozapine</b> Risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.</p> <p><b>+ Clarithromycine, érythromycine, télithromycine</b> Légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.</p> <p><b>+ Kétoconazole, itraconazole, voriconazole</b> Légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.</p> <p><b>+ Nelfinavir, inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir</b> Légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.</p> <p>Aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été observée lors de l'administration du zolpidem avec la ranitidine.</p>
<p><b>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p>	<p><b>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p>
	<p>STILNOX peut influencer de façon conséquente l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.</p>

RCP en date du 17/07/2013	RCP en date du 29/10/2015
<p>Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence.</p> <p>Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.</p> <p>L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (voir rubrique 4.5).</p> <p>Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.</p>	<p>Prévenir les conducteurs de véhicules et les utilisateurs des machines, comme avec tout autre hypnotique, du risque possible de somnolence, d'allongement du temps de réaction, de vertiges, de torpeur, de vision floue ou double, et d'une diminution de la vigilance ainsi que d'une altération de la conduite le matin suivant la prise du traitement (voir rubrique 4.8). Afin de minimiser ce risque, une durée de sommeil ininterrompue de 8 heures est recommandée entre la prise de zolpidem et la conduite automobile, l'utilisation des machines ou tout travail en hauteur.</p> <p>L'altération de l'aptitude à conduire et des comportements tels que l'endormissement au volant sont apparus sous zolpidem utilisé seul à dose thérapeutique.</p> <p>De plus, ces phénomènes sont accentués par la prise concomitante d'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (voir rubriques 4.4 et 4.5). Les patients doivent être informés de ne pas prendre d'alcool ou d'autres substances psychoactives lors d'un traitement par zolpidem.</p>
<p><b>4.8. Effets indésirables</b></p>	<p><b>4.8. Effets indésirables</b></p>
<p>Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante :</p> <p>Très fréquent (<math>\geq 1/10</math>) ; fréquent (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>) ; peu fréquent (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>) ; rare (<math>\geq 1/10000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>) ; très rare (<math>&lt; 1/10000</math>) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p> <p>Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.</p> <p><b><u>Affections du système immunitaire</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fréquence indéterminée : angioœdèmes, œdème de Quincke.</li> </ul> <p><b><u>Affections psychiatriques (voir rubrique 4.4)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fréquent : hallucinations, agitation, cauchemars,</li> <li>• Peu fréquent : confusion, irritabilité,</li> </ul> <p>Fréquence indéterminée : troubles du comportement, agressivité, nervosité, délire, colère, somnambulisme (voir rubrique 4.4), dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement, modifications de la libido, dépression.</p> <p><b><u>Affections du système nerveux (voir rubrique 4.4)</u></b></p>	<p>Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante :</p> <p>Très fréquent (<math>\geq 1/10</math>) ; fréquent (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>) ; peu fréquent (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>) ; rare (<math>\geq 1/10000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>) ; très rare (<math>&lt; 1/10000</math>) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p> <p>Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.</p> <p><b><u>Affections du système immunitaire</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fréquence indéterminée : angioœdèmes, œdème de Quincke.</li> </ul> <p><b><u>Affections psychiatriques (voir rubrique 4.4)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fréquent : hallucinations, agitation, cauchemars,</li> <li>• Peu fréquent : confusion, irritabilité,</li> </ul> <p>Fréquence indéterminée : troubles du comportement, agressivité, nervosité, délire, colère, somnambulisme (voir rubrique 4.4), dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement, modifications de la libido, dépression.</p> <p><b><u>Affections du système nerveux (voir rubrique 4.4)</u></b></p>



RCP en date du 17/07/2013	RCP en date du 29/10/2015
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fréquent : baisse de la vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), céphalées, sensations ébrieuses, insomnie, amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose,</li> <li>Fréquence indéterminée: modifications de la conscience, ataxie, tension</li> </ul> <p><b><u>Affections oculaires</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Peu fréquent : diplopie.</li> </ul> <p><b><u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fréquence indéterminée: dyspnée.</li> </ul> <p><b><u>Affections gastro-intestinales</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fréquent : diarrhée, nausée, vomissement, douleur abdominale.</li> </ul> <p><b><u>Affections hépatobiliaires</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rare : augmentation des enzymes hépatiques.</li> </ul> <p><b><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fréquence indéterminée: éruptions cutanées, prurit, urticaires.</li> </ul> <p><b><u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fréquence indéterminée: hypotonie musculaire</li> </ul> <p><b><u>Infections et infestations</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fréquent : infections de l'appareil respiratoire hautes et basses.</li> </ul> <p><b><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fréquent : asthénie,</li> <li>Fréquence indéterminée: troubles de l'équilibre voire chutes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fréquent : baisse de la vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), céphalées, sensations ébrieuses, insomnie, amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose,</li> <li>Fréquence indéterminée: modifications de la conscience, ataxie, tension</li> </ul> <p><b><u>Affections oculaires</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Peu fréquent : diplopie.</li> </ul> <p><b><u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fréquence indéterminée: dyspnée</li> </ul> <p><b><u>Affections gastro-intestinales</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fréquent : diarrhée, nausée, vomissement, douleur abdominale.</li> </ul> <p><b><u>Affections hépatobiliaires</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Rare-Fréquence indéterminée:</b> augmentation des enzymes hépatiques,</li> </ul> <p><b><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fréquence indéterminée: éruptions cutanées, prurit, urticaires.</li> </ul> <p><b><u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fréquence indéterminée: hypotonie musculaire</li> </ul> <p><b><u>Infections et infestations</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fréquent : infections de l'appareil respiratoire hautes et basses.</li> </ul> <p><b><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fréquent : asthénie,</li> <li>Fréquence indéterminée: troubles de l'équilibre voire chutes.</li> </ul>

RCP en date du 17/07/2013	RCP en date du 29/10/2015
<p><b>Déclaration des effets indésirables suspectés</b></p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.</p> <p>Site internet : <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a>.</p>	<p><b>Déclaration des effets indésirables suspectés</b></p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.</p> <p>Site internet : <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a>.</p>
<p><b>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</b></p>	<p><b>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</b></p>
<p><b>Classe pharmacothérapeutique : HYPNOTIQUES ET SÉDATIFS, code ATC : N05CF02 (N : système nerveux central)</b></p> <p>Le zolpidem est une imidazopyridine hypnotique apparentée aux benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• myorelaxante,</li> <li>• anxiolytique,</li> <li>• sédative,</li> <li>• hypnotique,</li> <li>• anticonvulsivante,</li> <li>• amnésiante.</li> </ul> <p>Les études expérimentales ont montré un effet sédatif à des doses inférieures aux doses nécessaires pour obtenir des effets anticonvulsivants, myorelaxants ou anxiolytiques.</p> <p>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.</p> <p>Le zolpidem se fixe de façon préférentielle sur le sous-type oméga 1 (ou BZ1).</p> <p>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). À la posologie recommandée, le zolpidem n'a pas d'influence sur la durée totale du sommeil paradoxal (R.E.M.).</p>	<p><b>Classe pharmacothérapeutique : HYPNOTIQUES ET SÉDATIFS, code ATC : N05CF02 (N : système nerveux central)</b></p> <p>Le zolpidem est une imidazopyridine hypnotique apparentée aux benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• myorelaxante,</li> <li>• anxiolytique,</li> <li>• sédative,</li> <li>• hypnotique,</li> <li>• anticonvulsivante,</li> <li>• amnésiante.</li> </ul> <p>Les études expérimentales ont montré un effet sédatif à des doses inférieures aux doses nécessaires pour obtenir des effets anticonvulsivants, myorelaxants ou anxiolytiques.</p> <p>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.</p> <p>Le zolpidem se fixe de façon préférentielle sur le sous-type oméga 1 (ou BZ1).</p> <p>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). À la posologie recommandée, le zolpidem n'a pas d'influence sur la durée totale du sommeil paradoxal (R.E.M.).</p>

RCP en date du 17/07/2013	RCP en date du 29/10/2015
<p><b><u>Enfant et adolescent</u></b></p> <p>Une seule étude menée dans une population d'enfants et d'adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant une insomnie d'endormissement associée à un trouble de déficit de l'attention/hyperactivité n'a pas démontré d'efficacité du zolpidem supérieure à celle du placebo. Les troubles psychiatriques et neurologiques constituaient les événements indésirables les plus fréquemment observés, avec des vertiges chez 23,5% des patients (versus 1,5% sous placebo), des céphalées chez 12,5% des patients (versus 9,2% sous placebo) et des hallucinations chez 7,4% des patients (versus 0% sous placebo).</p> <p>Par conséquent, et en l'absence de nouvelles études, le zolpidem ne doit pas être prescrit à cette population.</p>	<p>Les essais randomisés ont seulement démontré l'efficacité de zolpidem à la dose de 10 mg.</p> <p>Dans une étude randomisée en double aveugle menée chez 462 sujets volontaires sains âgés de moins de 65 ans présentant une insomnie transitoire, zolpidem à la dose de 10 mg a diminué le temps moyen d'endormissement de 10 mn par rapport au placebo, contre 3 mn pour le zolpidem utilisé à la dose de 5 mg.</p> <p>Dans une étude randomisée en double aveugle menée chez 114 patients non âgés présentant une insomnie chronique, zolpidem à la dose de 10 mg a diminué le temps moyen d'endormissement de 30 minutes par rapport au placebo, contre 15 minutes pour le zolpidem utilisé à la dose de 5 mg. Chez certains patients, une dose inférieure à 5 mg peut se révéler efficace.</p> <p><b><u>Enfant et adolescent</u></b></p> <p>Une seule étude <b>contrôlée randomisée versus placebo</b> menée dans une population <b>de 201</b> d'enfants et d'adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant une insomnie d'endormissement associée à un trouble de déficit de l'attention/hyperactivité (<b>TDHA</b>) n'a pas démontré d'efficacité du zolpidem <b>à la dose de 0,25 mg/kg/jour (avec un maximum de 10 mg/jour) en comparaison au placebo</b>. Les troubles psychiatriques et neurologiques étaient les événements indésirables les plus fréquemment <b>observés chez les patients traités par zolpidem en comparaison au groupe placebo, incluant</b> des vertiges (23,5% versus 1,5%), des céphalées (12,5% versus 9,2%) et des hallucinations (7,4% versus 0%).</p> <p>Par conséquent, et en l'absence de nouvelles études, le zolpidem ne doit pas être prescrit à cette population (<b>voir rubriques 4.2</b>).</p>