

**ANNEXE III :**  
**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

SOMEX 10 mg comprimé pelliculé sécable boite de 15

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Pour un comprimé :

Zolpidem tartrate ..... 10,000 mg

Excipient à effet notoire : Lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé sécable, boite de 15

**4. DONNEES CLINIQUES**

**4.1. Indications thérapeutiques**

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

- Insomnie occasionnelle
- Insomnie transitoire

**4.2. 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.

Somex agit rapidement, la prise doit avoir lieu immédiatement avant le coucher au lit.

**- Sujet âgé 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.

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.

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

**Durée :**

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

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. Cela impose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

#### 4.3. Contre-indications

- 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.

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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 malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

##### 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, au lit, et de se mettre dans les conditions les plus favorables pour une durée de sommeil ininterrompue de plusieurs heures (7 à 8 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 :

- insomnie exacerbée, 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 postévénementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.

**Somnambulisme et comportements associés :**

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 postévénementielle 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 dépresseurs 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.

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.

**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.

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.

Cela n'est pas attendu avec le zolpidem en cas d'insuffisance rénale, compte tenu de son métabolisme.

**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, et en raison de la fréquence plus importante des troubles du comportement.

**Précautions d'emploi :**

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

Dans tous les cas, l'évaluation de l'insomnie doit être systématiquement réalisée, et ses causes traitées, avant la prescription d'un hypnotique.

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.

**Dépression - Épisode dépressif majeur :**

L'insomnie pouvant être un des symptômes de la dépression, celle-ci doit être traitée. En cas de persistance de l'insomnie, le patient doit être réévalué.

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.
- Le risque suicidaire étant présent chez ces patients, la plus petite quantité de zolpidem doit être mise à disposition de ces patients (prescription et délivrance) afin de limiter la possibilité d'un surdosage intentionnel.

**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 Somex n'est pas recommandée chez l'enfant en l'absence d'études.

**Sujet âgé, insuffisant hépatique :**

Le risque d'accumulation conduit à adapter la posologie.

**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).

## **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

**Déconseillées :**

- Alcool : 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. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

**Nécessitant des précautions d'emploi :**

- Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du zolpidem par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique. Utiliser éventuellement un autre hypnotique.

**A 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 dangereuses 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 : avec la buprénorphine utilisée en traitement de substitution, risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

- Clozapine : risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.

- Clarithromycine, érythromycine, télithromycine : légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.
- Kétoconazole, itraconazole, voriconazole : légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.
- Nelfinavir, ritonavir : légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.

#### **4.6. 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 foetaux et de la variabilité du rythme cardiaque foetal est possible en cas de prise du zolpidem à fortes doses aux 2<sup>e</sup> et/ou 3<sup>e</sup> trimestres de grossesse.
- Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépine, 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 de 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 déconseillé.

#### **4.7. 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.

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

#### **4.8. Effets indésirables**

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

##### **Effets indésirables neuropsychiatriques :**

- 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, hallucinations, somnambulisme.
- 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 la vigilance, voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension.
- Modifications de la libido.

Effets indésirables cutanés :

- Éruptions cutanées, prurit, urticaires.

Effets indésirables généraux :

- Hypotonie musculaire, asthénie, troubles de l'équilibre voire chutes.

Effets indésirables oculaires :

- Diplopie.

Effets indésirables gastro-intestinaux :

- Troubles gastro-intestinaux, diarrhée, nausée, vomissement, douleur abdominale...

Atteintes hépatiques :

- Rares cas d'augmentation des enzymes hépatiques.

Troubles du système immunitaire :

- Angioedèmes, oedème de Quincke.

#### **4.9. Surdosage**

Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication 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 de zolpidem seul ou en association avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool), 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 rapportés 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 cardiorespiratoires 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.

Le zolpidem n'est pas dialysable.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmaco thérapeutique :** Hypnotiques et sédatifs (code ATC : N05CF02 ; N : système nerveux central).

Hypnotiques et sédatifs (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 ;
- sédatrice ;
- hypnotique ;
- anticonvulsivante ;
- amnésante.

Les études expérimentales ont montré un effet sédatif à des doses inférieures aux doses nécessaires pour obtenir des effets anticonvulsifs, 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 électro-encéphalographique 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 (REM).

Enfant et adolescent :

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 le 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).

Par conséquent, et en l'absence de nouvelles études, le zolpidem ne doit pas être prescrit à cette population.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

Après administration orale, le zolpidem présente une biodisponibilité d'environ 70 % avec une concentration plasmatique maximale 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  $0,54 \text{ l/kg} \pm 0,02$ .

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 à 3,5 heures).

Populations à risque :

- 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  $0,34 \text{ l/kg} \pm 0,05$ .
- 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).

## 5.3. Données de sécurité préclinique

<Sans objet>

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, stéarate de magnésium.

**6.2. Incompatibilités**

<Sans objet>

**6.3. Durée de conservation**

24 mois

**6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

**6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:**

Blisters thermoformés en Aluminium – PVC transparent

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Laboratoires PHARMAGHREB

Z.I. ARIANA AÉROPORT

BP7 – 1080 CEDEX TUNIS - TUNISIE

TEL : 00 (216) 71.940.300

FAX : 00 (216) 71.940.309

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

AMM N° :901.380.1

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de l'autorisation de mise sur le marché : 01 juin 2011

Renouvellement d'AMM du 20/06/2016

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

<Sans objet>

**11. DOSIMETRIE**

<Sans objet>

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

<Sans objet>

**13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Uniquement sur ordonnance

Tableau A (liste I)