

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

T^CSUBLINOX^{MD}

Tartrate de zolpidem

Comprimés sublinguaux à 5 mg et à 10 mg à dissolution orale

Agent hypnotique

Bausch Health, Canada Inc.
2150 boulevard St-Elzéar, ouest
Laval, Québec H7L 4A8
Canada

Date de préparation :
4 juillet 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 228176

SUBLINOX^{MD} est une marque déposée d'OREXO AB.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	25
SURDOSAGE.....	27
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	28
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	31
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	31
PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	32
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	33
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	33
ESSAIS CLINIQUES	34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	37
TOXICOLOGIE	39
RÉFÉRENCES	45
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	48

SUBLINOX^{MD}
Tartrate de zolpidem
Comprimés sublinguaux à 5 mg et à 10 mg à dissolution orale

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale/sublinguale	Comprimé à dissolution orale 5 mg, 10 mg	Silice sublimée, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, mannitol, saccharine sodique, cellulose microcristalline silicifiée

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Étant donné que les troubles du sommeil peuvent constituer les manifestations d'un trouble physique ou psychiatrique, le traitement des symptômes de l'insomnie devrait être amorcé seulement après une évaluation attentive de l'état du patient.

Adultes

SUBLINOX (tartrate de zolpidem en comprimés à dissolution orale) est indiqué en traitement de courte durée pour soulager les symptômes de l'insomnie caractérisée par une difficulté d'endormissement, des réveils nocturnes fréquents et/ou des réveils matinaux précoces.

La durée du traitement par SUBLINOX ne doit normalement pas dépasser 7 à 10 jours consécutifs. L'utilisation pendant plus de 2 à 3 semaines consécutives exige la réévaluation complète de l'état du patient.

Les ordonnances de SUBLINOX devraient être rédigées pour une courte période (7 à 10 jours) et la quantité prescrite ne devrait pas représenter une provision de plus d'un mois.

On ne devrait avoir recours aux hypnotiques que dans les cas où l'insomnie perturbe les activités quotidiennes.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les personnes âgées sont particulièrement exposées aux effets indésirables liés à la dose, tels que la somnolence, les étourdissements ou le manque de coordination. Une sédation inadéquate trop importante peut entraîner des accidents, notamment des chutes. Les C_{max} , $T_{1/2}$, et ASC moyennes ont augmenté de façon significative chez les sujets âgés en comparaison aux jeunes adultes. On recommande d'ajuster la dose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Personnes

âgées; MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du zolpidem n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. L'emploi de SUBLINOX n'est donc pas recommandé chez cette population de patients (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

CONTRE-INDICATIONS

SUBLINOX (tartrate de zolpidem en comprimés à dissolution orale) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité connue au tartrate de zolpidem ou à tout ingrédient inactif de la préparation (*voir* PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT); on a observé des réactions aux produits contenant le tartrate de zolpidem, dont l'anaphylaxie et l'angio-œdème (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- important syndrome d'apnée obstructive du sommeil et insuffisance respiratoire aiguë et/ou grave;
- myasthénie grave;
- insuffisance hépatique grave;
- antécédents personnels ou familiaux de somnambulisme.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

TROUBLES COMPLEXES DU COMPORTEMENT LIÉS AU SOMMEIL :

Des troubles complexes du comportement liés au sommeil, notamment « la conduite somnambulique » (c.-à-d. conduire en état d'éveil partiel après avoir pris un sédatif-hypnotique et ne conserver aucun souvenir de l'événement) ont été signalés chez des patients ayant pris SUBLINOX. D'autres comportements qui pourraient être dangereux ont été signalés chez des patients qui se sont levés après avoir pris un sédatif-hypnotique, par exemple préparer un repas, manger, faire des appels téléphoniques, quitter la maison, etc., sans être complètement réveillés. Comme dans le cas de la conduite d'un véhicule en état de somnambulisme, les patients ne se rappellent généralement pas ces événements. Bien que les troubles complexes du comportement liés au sommeil puissent survenir lors de la prise de SUBLINOX en monothérapie à des doses thérapeutiques, la consommation d'alcool et d'autres déprimeurs du SNC, associée à la prise de SUBLINOX, semble accroître le risque de tels comportements, au même titre que l'utilisation de SUBLINOX à des doses supérieures à la dose maximale recommandée.

- SUBLINOX est contre-indiqué chez les patients qui présentent des antécédents personnels ou familiaux de somnambulisme (*voir* CONTRE-INDICATIONS). Bien qu'on ait signalé des troubles complexes du comportement liés au sommeil chez les patients présentant ou

non des antécédents de somnambulisme, il est possible que certains patients prédisposés soient exposés à un risque accru de manifester ces troubles complexes du comportement au cours du traitement par SUBLINOX.

- SUBLINOX ne doit pas être pris avec de l'alcool.
- Il faut faire preuve de prudence lorsque SUBLINOX est administré en association avec d'autres déprimeurs du SNC (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).
- L'utilisation de SUBLINOX est déconseillée chez les patients atteints d'autres troubles connus pour perturber le sommeil et entraîner des réveils fréquents (p. ex. apnée du sommeil, mouvements involontaires des membres, syndrome des jambes sans repos), car ces patients peuvent également être exposés à un risque accru de troubles complexes du comportement liés au sommeil.
- Le traitement continu par SUBLINOX est limité à une courte durée (*voir INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).
- Il faut prévenir les patients qu'ils ne doivent jamais dépasser la dose recommandée.
- La prudence est de mise lors de l'administration concomitante de SUBLINOX et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).
- En raison du risque pour le patient et la collectivité, on recommande fortement l'arrêt du traitement par SUBLINOX chez les patients qui signalent *l'un* de ces troubles complexes de comportement liés au sommeil.

Importance de diagnostiquer les comorbidités

Étant donné que les troubles du sommeil peuvent être la manifestation d'un trouble physique et/ou psychiatrique, le traitement des symptômes de l'insomnie doit être instauré seulement après une évaluation minutieuse de l'état du patient. **Une insomnie qui persiste après 7 à 10 jours de traitement peut indiquer la présence d'un trouble psychiatrique et/ou d'une maladie primaire qui doit faire l'objet d'une évaluation.** L'aggravation de l'insomnie ou la manifestation de nouveaux troubles de la pensée ou du comportement peuvent être des conséquences d'une affection psychiatrique ou physique méconnue. De tels résultats ont été révélés au cours de traitements par des sédatifs/hypnotiques, dont le tartrate de zolpidem.

Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes graves

Des cas d'angio-œdème touchant la langue, la glotte ou le larynx ont été signalés à de rares occasions après l'administration de la dose initiale ou des doses subséquentes de sédatifs-hypnotiques, incluant le tartrate de zolpidem. Certains patients ont manifesté d'autres symptômes, tels que dyspnée, enflure de la gorge ou nausées et vomissements, signes évocateurs d'anaphylaxie. Certains patients ont dû recevoir un traitement médical au service des urgences. Un angio-œdème touchant la gorge, la glotte ou le larynx peut entraîner une obstruction des voies respiratoires et est parfois d'issue fatale. Les patients qui manifestent un angio-œdème suivant le traitement par SUBLINOX (tartrate de zolpidem en comprimés à dissolution orale) ne doivent pas envisager une reprise du traitement par ce médicament.

Généralités

On doit faire preuve d'une extrême prudence lorsqu'on administre des benzodiazépines ou des composés apparentés aux benzodiazépines à un patient ayant des antécédents d'usage de drogues ou d'abus d'alcool (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Abus de médicaments et pharmacodépendance).

SUBLINOX doit être administré avec prudence chez les patients qui ont déjà manifesté des réactions paradoxales après la prise d'alcool et/ou de médicaments sédatifs (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles psychiatriques).

Comme dans le cas des autres médicaments sédatifs/hypnotiques, SUBLINOX doit être administré avec prudence aux patients manifestant des signes ou symptômes de dépression (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles psychiatriques).

Étant donné que certains effets indésirables importants peuvent être liés à la dose, la plus faible dose efficace possible doit donc être prescrite, particulièrement chez les patients âgés. Une trop forte sédation chez ces sujets pourrait entraîner des accidents ou des chutes. Par conséquent, la dose recommandée de SUBLINOX chez cette population de patients est de 5 mg une fois par jour, immédiatement avant le coucher (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Personnes âgées).

On dispose de peu d'expérience clinique sur l'administration du tartrate de zolpidem en présence de certaines maladies systémiques. On recommande donc la prudence lors de l'administration de SUBLINOX à des patients ayant des maladies ou des états pouvant modifier le métabolisme ou les réponses hémodynamiques.

Le traitement par SUBLINOX doit être évité pendant la grossesse (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Amnésie

On a signalé une amnésie antérograde de gravité variable après la prise de doses thérapeutiques de benzodiazépines et d'hypnotiques semblables aux benzodiazépines. Cet effet se produit rarement avec le tartrate de zolpidem. L'amnésie antérograde est un phénomène lié à la dose, et les sujets âgés peuvent y être particulièrement exposés. Des cas d'amnésie globale transitoire et d'« amnésie du voyageur » ont également été associés aux benzodiazépines. L'amnésie du voyageur a été observée chez des sujets ayant pris le médicament, souvent au milieu de la nuit, pour provoquer le sommeil pendant un voyage. L'amnésie globale transitoire et l'amnésie du voyageur sont imprévisibles et ne sont pas nécessairement liées à la dose. On doit prévenir les patients de ne pas prendre SUBLINOX lorsqu'ils ne peuvent bénéficier d'une nuit complète de sommeil (7-8 heures) pour permettre l'élimination du médicament avant de reprendre leurs activités habituelles.

Pensées anormales et changements de comportement

On a signalé la survenue de diverses anomalies de la pensée et du comportement lors de l'utilisation de sédatifs/hypnotiques. Certains de ces troubles peuvent être caractérisés par une diminution de l'inhibition (p. ex. agressivité ou extraversion inhabituelles), semblable aux effets produits par l'alcool et d'autres déprimeurs du SNC. De plus, on a signalé des hallucinations visuelles et auditives ainsi que des changements de comportement tels qu'un comportement bizarre, l'irritabilité, la colère, des cauchemars, l'agitation et la dépersonnalisation. D'autres symptômes neuropsychiatriques peuvent survenir de façon imprévisible. Les comportements anormaux associés à l'emploi de benzodiazépines ou d'agents apparentés aux benzodiazépines ont été signalés surtout lors d'une utilisation prolongée ou de la prise de fortes doses, bien qu'ils puissent survenir durant le traitement de courte durée, le traitement d'entretien ou le sevrage. Dans le cadre d'études contrôlées, moins de 1 % des adultes souffrant d'insomnie traités par le tartrate de zolpidem ont signalé des hallucinations.

On peut rarement déterminer avec certitude si l'un des comportements énumérés ci-dessus est lié au médicament, s'il est d'origine spontanée ou s'il découle d'un trouble psychiatrique ou physique sous-jacent. Néanmoins, l'émergence de tout nouveau signe ou symptôme comportemental inquiétant nécessite une évaluation minutieuse immédiate de l'état du patient. Le cas échéant, il faut cesser l'administration de ce médicament. Ces réactions sont plus susceptibles de se manifester chez les personnes âgées.

Fonction cognitive

Les benzodiazépines et les composés apparentés aux benzodiazépines peuvent modifier la concentration, l'attention et la vigilance. Ce risque est plus élevé chez les personnes âgées et chez les patients atteints d'une déficience cérébrale.

Troubles complexes du comportement liés au sommeil

Voir l'encadré MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : TROUBLES COMPLEXES DU COMPORTEMENT LIÉS AU SOMMEIL.

Effets déprimeurs sur le SNC et affaiblissement des facultés le jour suivant

Tout comme les autres agents sédatifs/hypnotiques, SUBLINOX exerce des effets déprimeurs sur le SNC. En raison de son début d'action rapide, SUBLINOX doit être ingéré **immédiatement avant le coucher.**

On doit prévenir les patients qui prennent ce médicament de s'abstenir d'exercer des activités dangereuses exigeant toute leur vigilance ou coordination motrice, telles que faire fonctionner des machines ou conduire un véhicule après avoir pris le médicament. De plus, il y a un risque d'incapacité à effectuer certaines activités le jour suivant l'ingestion de SUBLINOX. Le risque de déficit psychomoteur le jour suivant, y compris la conduite avec facultés affaiblies, est accru si, au moment de prendre SUBLINOX, le patient ne dispose pas d'une nuit de sommeil complète (7 à 8 heures); si une dose plus élevée que la dose recommandée est prise; si la dose est prise en concomitance avec un autre déprimeur du SNC ou avec des médicaments qui augmentent la concentration sanguine de zolpidem. Les patients doivent être prévenus de ne pas prendre SUBLINOX dans ces circonstances. Il faut utiliser la dose la plus faible qui soit efficace

chez le patient. SUBLINOX ne doit pas être pris avec de l'alcool ou d'autres agents sédatifs/hypnotiques (y compris d'autres médicaments à base de zolpidem), au coucher ou au cours de la nuit. Si l'usage concomitant d'un autre déprimeur du SNC ou d'un médicament qui accroît les taux de zolpidem est cliniquement requis, des ajustements à la dose de SUBLINOX peuvent être nécessaires. Même si SUBLINOX est pris conformément aux instructions, il est possible que certains patients présentent des taux sanguins de zolpidem suffisamment élevés le jour suivant pour affaiblir leurs facultés (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS).

Abus de médicaments et pharmacodépendance

Abus

L'abus et la toxicomanie diffèrent de la dépendance physique et de la tolérance. L'abus de médicaments est caractérisé par une mauvaise utilisation du médicament à des fins non médicales, souvent en association avec d'autres substances psychoactives. La toxicomanie est une maladie neurobiologique primaire chronique dont l'apparition et les manifestations sont dépendantes de facteurs génétiques, psychosociaux et environnementaux. Elle se caractérise par un ou plusieurs des comportements suivants : manque de contrôle quant à la consommation du médicament, usage compulsif, usage continu malgré les effets néfastes et état de manque. Bien qu'il soit possible de traiter la toxicomanie au moyen d'une approche multidisciplinaire, les rechutes sont fréquentes. Des études portant sur le risque d'abus de médicaments chez d'anciens toxicomanes ont révélé que les effets de doses uniques de 40 mg de tartrate de zolpidem étaient comparables, mais non pas identiques, à ceux du diazépam à 20 mg, tandis que les effets du tartrate de zolpidem à 10 mg étaient difficiles à distinguer de ceux du placebo. Étant donné que les personnes ayant des antécédents d'abus de substances ou de dépendance aux médicaments ou à l'alcool sont exposées à un risque accru de mauvaise utilisation, d'utilisation abusive de SUBLINOX et de dépendance au produit, elles doivent faire l'objet d'un suivi minutieux lorsqu'elles reçoivent SUBLINOX ou tout autre hypnotique.

Tolérance

La tolérance, ou l'accoutumance, est un état d'adaptation qui survient lorsque la prise continue d'un médicament entraîne la diminution d'un ou de plusieurs des effets du médicament au fil du temps. La tolérance peut survenir à l'égard d'effets souhaités ou non souhaités des médicaments et se manifester à des degrés variables pour des effets différents. Une certaine perte d'efficacité des effets hypnotiques des benzodiazépines et des agents apparentés aux benzodiazépines, incluant SUBLINOX, peut se produire après une utilisation répétée de ces médicaments pendant quelques semaines.

Dépendance

L'utilisation d'agents sédatifs/hypnotiques comme SUBLINOX peut entraîner une dépendance physique et psychologique. Une dépendance physique est un état d'adaptation qui se manifeste par un syndrome de sevrage particulier pouvant être provoqué par une interruption soudaine du traitement, une réduction rapide de la dose, une diminution de la concentration sanguine du médicament ou l'administration d'un antagoniste.

Après une diminution rapide de la dose ou une interruption soudaine des sédatifs/hypnotiques, on a signalé des signes et des symptômes comparables à ceux associés au sevrage d'autres dépresseurs du SNC. Ces symptômes signalés étaient variables, de la dysphorie légère et l'insomnie à un syndrome de sevrage comportant des crampes abdominales et musculaires, des vomissements, de la transpiration, des tremblements et des convulsions.

Les autres symptômes comprennent céphalées, anxiété et tension extrêmes, nervosité, confusion et irritabilité. Dans les cas graves, les symptômes suivants peuvent se manifester : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissements et fourmillements dans les membres, hypersensibilité à la lumière, aux bruits et au contact physique, hallucinations et crises épileptiques.

Les symptômes de sevrage possibles suivants ont été signalés au cours d'études cliniques, après la substitution du placebo, et sont survenus dans les 48 heures suivant la dernière dose du traitement par le zolpidem : fatigue, nausées, bouffées vasomotrices, sensation de tête légère, pleurs incontrôlés, vomissements, crampes abdominales, crise de panique, nervosité et malaise abdominal. La fréquence de ces effets indésirables signalés était de 1 % ou moins. Par conséquent, on doit éviter l'arrêt brusque du traitement. Il est recommandé de diminuer progressivement la posologie chez tout patient ayant pris ce médicament pendant plus de quelques semaines.

Lorsque SUBLINOX est utilisé conformément aux recommandations concernant la dose, la durée du traitement et les mises en garde, le risque que des symptômes de sevrage ou des phénomènes de rebond se manifestent est minime. Le risque de dépendance augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement; il est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques et/ou des antécédents d'accoutumance ou d'abus de médicaments ou d'alcool. La tolérance, le sevrage ou le phénomène de rebond ont été observés lorsque l'utilisation de SUBLINOX n'était pas conforme aux recommandations destinées à ces patients. Comme lors du traitement par d'autres hypnotiques, les patients qui reçoivent SUBLINOX doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Insomnie de rebond

Un syndrome transitoire, où les symptômes ayant conduit au traitement par des agents sédatifs/hypnotiques réapparaissent sous une forme plus aiguë, peut se manifester à l'arrêt du traitement hypnotique. Ce syndrome peut s'accompagner d'autres réactions, dont les sautes d'humeur, l'anxiété et la nervosité.

Il est important d'informer le patient de la possibilité du phénomène de rebond, ce qui diminuera son anxiété à l'égard de tels symptômes s'ils surviennent lors de l'arrêt de la pharmacothérapie.

Dans le cas des benzodiazépines et des agents apparentés aux benzodiazépines ayant une brève durée d'action, le phénomène de sevrage peut devenir manifeste pendant l'espacement des doses (modification de l'intervalle posologique).

Comme dans le cas de tous les hypnotiques, le renouvellement des ordonnances doit se limiter aux patients qui sont sous surveillance médicale.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucun signe probant de pouvoir carcinogène n'a été observé chez les souris. Parmi les rats traités avec des doses moyennes ou élevées, on a observé la présence de tumeurs rénales (lipome, liposarcome).

Le zolpidem a été administré à des souris et à des rats pendant 2 ans à des doses alimentaires de 4, 18 et 80 mg/kg. Chez les souris, ces doses équivalent à 2,5, à 10 et à 50 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, soit 10 mg/jour (8 mg de zolpidem), exprimée en mg/m². Chez les rats, ces doses équivalent à environ 5, 20 et 100 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m².

Les résultats des analyses de toxicologie génétique réalisées avec le zolpidem *in vitro* (mutation bactérienne inverse, mutation du lymphome de la souris et aberration chromosomique) et *in vivo* (micronoyau de la souris) étaient négatifs.

Altération de la fécondité

L'administration orale de zolpidem (doses de 4, 20 et 100 mg/kg, soit l'équivalent d'environ 5, 24 et 120 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m²) à des rats avant et pendant l'accouplement, et, par la suite, à des femelles jusqu'au 25^e jour de la période post-partum, a entraîné des cycles œstraux irréguliers et des intervalles pré coïtaux prolongés. La dose sans effet relativement à ces résultats est d'environ 24 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, en mg/m². On n'observe pas d'altération de la fécondité, quelle que soit la dose évaluée.

Trouble psychiatrique

Utilisation chez les patients atteints de dépression

Comme dans le cas des autres agents sédatifs/hypnotiques, SUBLINOX doit être administré avec prudence aux patients présentant des signes ou des symptômes de dépression. Il existe un risque de suicide chez ces patients et des mesures de protection peuvent être nécessaires. Le surdosage intentionnel est plus fréquent chez ce groupe de patients; par conséquent, la plus petite quantité de médicament possible doit être prescrite chez ces patients en tout temps. Chez les patients principalement déprimés, on a signalé des cas d'aggravation de la dépression, incluant les idées suicidaires et les tentatives de suicide (dont celles menant à la mort) lors de l'utilisation de sédatifs/hypnotiques. Une dépression préexistante peut être décelée au cours de l'utilisation de SUBLINOX. Étant donné que l'insomnie peut être un symptôme de la dépression, l'état du patient doit être réévalué si l'insomnie persiste.

Autres troubles psychiatriques et réactions paradoxales/somnambulisme et comportements associés

SUBLINOX doit être administré avec prudence chez les patients qui ont déjà manifesté des réactions paradoxales à l'alcool et/ou aux sédatifs. Les réactions paradoxales comme la nervosité, l'insomnie exacerbée, l'insomnie, l'agitation, l'irritabilité, l'agressivité, les idées délirantes, la colère, les cauchemars, les hallucinations, la psychose ou les comportements anormaux sont plus susceptibles de se manifester chez les personnes âgées.

Maladie psychotique

Les hypnotiques ne sont pas recommandés pour le traitement primaire de la maladie psychotique.

Anxiété/nervosité

Même si on ne l'a pas encore observée avec SUBLINOX jusqu'à présent, une augmentation de l'anxiété ou de la nervosité diurnes a été observée au cours du traitement par d'autres hypnotiques ayant une courte demi-vie d'élimination, probablement en raison du sevrage entre les doses.

Troubles respiratoires

Bien que les études n'aient pas révélé d'effets dépresseurs respiratoires entraînés par le tartrate de zolpidem administré à des doses hypnotiques chez les sujets en santé ou chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) légère ou modérée, on a observé une réduction de l'indice total d'éveils associé à une diminution de la plus faible saturation en oxygène et à une augmentation du nombre de fois où il y a une désaturation en oxygène inférieure à 80 % et à 90 % chez les patients présentant une apnée du sommeil légère ou modérée, traités par le tartrate de zolpidem (10 mg) comparativement à ceux recevant le placebo.

On a reçu des rapports après la commercialisation du médicament signalant des cas d'insuffisance respiratoire par suite du traitement par le tartrate de zolpidem, qui portaient pour la plupart sur des patients présentant une insuffisance respiratoire préexistante. Étant donné que les sédatifs/hypnotiques ont la capacité de déprimer la pulsion respiratoire, on doit prendre des précautions si SUBLINOX est prescrit à des patients présentant une altération de la fonction respiratoire. SUBLINOX doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints du syndrome d'apnée du sommeil ou de myasthénie grave. SUBLINOX est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance respiratoire aiguë ou grave, comme un syndrome d'apnée important (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

Populations particulières

Femmes enceintes

Les benzodiazépines peuvent causer des lésions fœtales lorsqu'elles sont administrées au cours de la grossesse. Les résultats de plusieurs études semblent indiquer que la prise de benzodiazépines durant le premier trimestre de la grossesse augmente le risque de malformations congénitales.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'administration de SUBLINOX chez des femmes enceintes. SUBLINOX ne devrait être administré pendant la grossesse que si les bienfaits possibles l'emportent sur les risques pour le fœtus. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de SUBLINOX pendant la grossesse.

Si SUBLINOX est prescrit à une femme en âge de procréer, il faut prévenir la patiente du risque pour le fœtus et lui recommander de consulter son médecin en ce qui concerne l'arrêt du traitement si elle compte devenir enceinte ou soupçonne de l'être.

On n'a pas encore mené d'études pour évaluer les effets de ce traitement sur les enfants dont la mère a pris du zolpidem pendant la grossesse. Il existe un rapport de cas publié documentant la présence de zolpidem dans le sang du cordon ombilical humain. Des enfants nés de mères prenant des agents sédatifs-hypnotiques peuvent être exposés à un certain risque de manifester une dépendance physique et d'éprouver des symptômes de sevrage du médicament au cours de la période postnatale. On peut s'attendre à des effets sur le nouveau-né tels que l'hypothermie et une dépression respiratoire modérée en raison de l'action pharmacologique du médicament. Par ailleurs, on a signalé un cas de flaccidité néonatale chez un enfant né d'une mère ayant reçu des sédatifs-hypnotiques pendant la grossesse.

Des cas de dépression respiratoire grave chez le nouveau-né ont été signalés lorsque le zolpidem a été utilisé à la fin de la grossesse, particulièrement lorsqu'il était pris en association avec d'autres dépresseurs du SNC.

Femmes qui allaitent

Le zolpidem est excrété dans le lait maternel. Des études menées chez des femmes qui allaitent indiquent que le $T_{1/2}$ du zolpidem est comparable à celui noté chez les femmes qui n'allaitent pas (2,6 heures \pm 0,3). L'effet du zolpidem sur les nourrissons allaités est inconnu. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser SUBLINOX chez les femmes qui allaitent.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du zolpidem n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Le zolpidem ne devrait donc pas être prescrit à cette population de patients. Lors d'une étude de 8 semaines menée chez des enfants (âgés de 6 à 17 ans) souffrant d'insomnie associée à un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), les troubles psychiatriques et les troubles touchant le système nerveux ont été les effets indésirables survenant le plus fréquemment chez les patients traités par le zolpidem par rapport à ceux recevant le placebo, dont : étourdissements (23,5 % contre 1,5 %), céphalées (12,5 % contre 9,2 %) et hallucinations (7,4 % contre 0 %) (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Enfants*).

Personnes âgées (\geq 65 ans)

L'altération du rendement moteur et/ou cognitif telle que la somnolence, les étourdissements ou l'incoordination survenant après l'administration de doses habituellement recommandées chez l'adulte, ou une hypersensibilité inhabituelle aux sédatifs-hypnotiques constituent des aspects préoccupants du traitement des patients âgés ou des patients affaiblis. Une sédation inadéquate trop importante peut entraîner des accidents, notamment des chutes. Les valeurs moyennes de la

C_{max} , de la $T_{1/2}$, et de l'ASC ont augmenté de façon significative chez les sujets âgés en comparaison aux jeunes adultes. Par conséquent, la dose recommandée de SUBLINOX chez cette population de patients est de 5 mg une fois par jour, immédiatement avant le coucher (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières).

Au total, 154 patients participant à des études cliniques contrôlées menées aux États-Unis et 897 patients participant à des études cliniques menées à l'extérieur des É.-U., qui ont reçu le zolpidem étaient âgés de 60 ans ou plus. Dans un groupe de patients des É.-U. ayant reçu le zolpidem à des doses □ 10 mg ou le placebo, on a observé trois événements indésirables qui sont survenus à une incidence d'au moins 3 % (patients traités par le zolpidem) et pour lesquels l'incidence était au moins deux fois celle du groupe sous placebo (c'est-à-dire que ces effets peuvent être considérés comme étant liés au médicament).

Effet indésirable	Zolpidem	Placebo
Étourdissements	3 %	0 %
Somnolence	5 %	2 %
Diarrhée	3 %	1 %

Au total, 30 patients sur 1 959 (1,5 %) traités à l'extérieur des É.-U. par le zolpidem ont signalé des chutes; 28 de ces 30 patients (93 %) étaient âgés de 70 ans ou plus. De ces 28 patients, 23 (82 %) avaient reçu des doses de zolpidem > 10 mg. Un total de 24 patients sur 1 959 (1,2 %) ayant reçu le zolpidem à l'extérieur des É.-U. ont signalé de la confusion; 18 de ces 24 patients (75 %) étaient âgés de 70 ans ou plus. De ces 18 patients, 14 (78 %) avaient reçu le zolpidem à des doses > 10 mg.

Insuffisance hépatique

Une étude menée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique traités par le tartrate de zolpidem a révélé une élimination prolongée dans ce groupe; par conséquent, la dose recommandée de SUBLINOX chez les patients atteints d'insuffisance hépatique est de 5 mg une fois par jour, immédiatement avant le coucher. De plus, ces patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. SUBLINOX est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave [*voir* CONTRE-INDICATIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE].

Insuffisance rénale

Les données portant sur les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale recevant des doses répétées de tartrate de zolpidem ne montrent pas une accumulation du médicament ou des modifications des paramètres pharmacocinétiques. Aucun ajustement de la dose de SUBLINOX n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux; toutefois, l'état de ces patients doit être surveillé étroitement (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Différences pharmacocinétiques entre les hommes et les femmes

Les femmes éliminent le tartrate de zolpidem à un rythme plus lent et présentent des concentrations de zolpidem plus élevées que les hommes. La dose initiale recommandée chez les femmes adultes est de 5 mg et la dose recommandée chez les hommes adultes est de 5 ou 10 mg.

Chez les patients âgés, la clairance du zolpidem est similaire pour les hommes et les femmes. La dose recommandée de SUBLINOX chez les patients âgés est de 5 mg, sans égard au sexe du patient [voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE].

RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS

Le médecin doit informer les patients, les familles et les personnes soignantes des effets bénéfiques et des risques associés au traitement par des sédatifs-hypnotiques et doit les conseiller au sujet de son utilisation appropriée. Le médecin doit conseiller au patient de lire le dépliant de renseignements destiné au consommateur qui se trouve dans l'emballage de SUBLINOX (tartrate de zolpidem en comprimés à dissolution orale) qui lui a été remis. Le patient doit lire très attentivement ce dépliant avant de commencer le traitement par SUBLINOX.

Le médecin doit donner les directives suivantes aux patients recevant SUBLINOX :

Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes graves

- Informer les patients que des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes graves sont survenues lors du traitement par le zolpidem.
- Décrire les signes et les symptômes de ces réactions et conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin s'ils manifestent une de ces réactions.

Conduite d'un véhicule en état de somnambulisme et autres troubles complexes du comportement

- Les patients traités par SUBLINOX doivent s'abstenir de prendre de l'alcool et d'autres déprimeurs du SNC.
- On a signalé des cas de patients qui se levaient sans être entièrement réveillés après avoir pris un sédatif-hypnotique et qui se livraient à des activités sans en être conscients. Le lendemain, ils ne conservaient aucun souvenir de ces activités. Les activités que les patients peuvent exercer dans cet état peuvent les mettre en danger, ainsi que les membres de leur entourage. Conduire un véhicule (conduite somnambulique), quitter son domicile, préparer des repas et manger, parler au téléphone, etc., comptent parmi les activités qui ont été signalées. Les patients et leurs proches doivent être prévenus de rester à l'affût de ce type de comportement inhabituel; s'ils constatent que le patient pratique une de ces activités, *quelle qu'elle soit*, et qu'il ne s'en souvient pas, ils doivent immédiatement consulter le médecin.
- Ces comportements sont plus susceptibles de se manifester lorsque SUBLINOX est pris avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (SNC) ou lorsque SUBLINOX est pris à des doses dépassant la dose maximale recommandée.

- De plus, on doit recommander aux patients d'informer le médecin prescripteur de tous les médicaments pris en concomitance.

Effets dépresseurs sur le SNC et affaiblissement des facultés le jour suivant

- Prévenir les patients que SUBLINOX peut affaiblir les facultés le jour suivant et que ce risque s'accroît si la posologie n'est pas soigneusement respectée. Dire aux patients de s'abstenir de conduire une voiture ou d'exercer des activités dangereuses exigeant toute leur vigilance jusqu'à ce qu'ils mesurent bien l'effet que le médicament a sur eux le jour suivant. Dire aux patients que, s'ils ont pris SUBLINOX tel qu'indiqué et qu'ils ne ressentent pas de somnolence le lendemain matin, ils doivent tout de même attendre 8 heures après la prise de SUBLINOX avant de conduire ou d'exercer des activités dangereuses exigeant toute leur vigilance. Informer les patients que leurs facultés peuvent être affaiblies même s'ils se sentent complètement éveillés.

Consignes sur l'administration

- On doit conseiller aux patients de prendre SUBLINOX juste avant d'aller au lit et seulement lorsqu'ils peuvent rester couchés une nuit entière (7-8 heures) avant de reprendre des activités.
- Les comprimés SUBLINOX ne doivent pas être pris à l'heure des repas ou immédiatement après le repas.
- Avertir les patients de NE PAS prendre SUBLINOX s'ils consomment de l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC, y compris d'autres agents sédatifs/hypnotiques, quelle que soit l'heure au cours de la même nuit.
- Le comprimé SUBLINOX à dissolution orale doit être placé sous la langue où il se désintègrera.
- Ce comprimé ne doit être ni mâché ni avalé en entier et ne doit pas être pris avec de l'eau.
- Les patients doivent être avertis de ne pas dépasser la dose maximale recommandée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables graves suivants sont présentés de façon plus détaillée dans la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS de la monographie :

- Troubles complexes du comportement liés au sommeil (*voir* l'encadré des mises en garde)
- Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes graves
- Amnésie antérograde
- Troubles de la pensée et du comportement
- Effets dépresseurs sur le SNC
- Abus de médicaments et pharmacodépendance/symptômes de sevrage/insomnie de rebond
- Effets sur les nouveau-nés (*voir* Femmes enceintes)

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques – tartrate de zolpidem en comprimés à prise orale

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les données sur les effets indésirables tirées d'essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables d'origine médicamenteuse et pour connaître leurs fréquences approximatives.

Effets indésirables du médicament associés à l'interruption du traitement – tartrate de zolpidem en comprimés à prise orale

Environ 4 % des 1 701 patients ayant reçu le tartrate de zolpidem à toutes les doses (1,25 à 90 mg), dans le cadre d'études cliniques de pré commercialisation menées aux É.-U., ont arrêté leur traitement en raison d'un effet indésirable. Les effets le plus souvent associés à l'arrêt du traitement (études menées aux É.-U.) étaient la somnolence diurne (0,5 %), les étourdissements (0,4 %), les céphalées (0,5 %), les nausées (0,6 %) et les vomissements (0,5 %).

Environ 4 % des 1 959 patients ayant reçu le tartrate de zolpidem à toutes les doses (de 1 à 50 mg), dans le cadre d'études comparables menées à l'étranger, ont arrêté leur traitement en raison d'un effet indésirable. Les effets le plus souvent associés à l'arrêt du traitement observés dans le cadre de ces études étaient la somnolence diurne (1,1 %), les étourdissements et les vertiges (0,8 %), l'amnésie (0,5 %), les nausées (0,5 %), les céphalées (0,4 %) et les chutes (0,4 %).

Les données tirées d'une étude clinique au cours de laquelle les patients traités par un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) et ayant reçu le tartrate de zolpidem ont révélé que quatre des sept interruptions du traitement à double insu par le zolpidem (n = 95) étaient associées à une altération de la concentration, à une dépression continue ou aggravée et à une réaction maniaque; on a arrêté le traitement chez un patient recevant le placebo (n = 97) après une tentative de suicide.

Effets indésirables le plus fréquemment observés lors des essais cliniques contrôlés

Au cours d'un traitement de courte durée (jusqu'à 10 nuits) par le tartrate de zolpidem à des doses allant jusqu'à 10 mg, les effets indésirables associés à l'utilisation du zolpidem, observés le plus fréquemment et à des différences statistiquement significatives par rapport aux patients recevant le placebo, étaient la somnolence (cas signalés par 2 % des patients traités par le zolpidem), les étourdissements (1 %) et la diarrhée (1 %). Au cours d'un traitement de plus longue durée (de 28 à 35 nuits) par le tartrate de zolpidem à des doses allant jusqu'à 10 mg, les effets indésirables associés à l'utilisation de zolpidem, observés le plus souvent et à des différences statistiquement significatives par rapport aux patients recevant le placebo, étaient les étourdissements (5 %) et la sensation d'être drogué (3 %).

Effets indésirables du médicament couramment observés lors des essais cliniques à une fréquence ≥ 1 % – tartrate de zolpidem en comprimés à prise orale

Les tableaux suivants présentent les fréquences des effets indésirables survenus en cours de traitement, qui ont été observés à une fréquence équivalente ou supérieure à 1 % chez des patients atteints d'insomnie ayant reçu le tartrate de zolpidem et à une fréquence supérieure à celle notée avec le placebo dans le cadre d'études contrôlées par placebo menées aux É.-U.

Les données du tableau 1 sont tirées d'un ensemble de 11 études d'efficacité contrôlées par placebo, menées aux É.-U., au cours desquelles on a administré le zolpidem à des doses allant de 1,25 à 20 mg. Les résultats présentés dans le tableau sont limités aux données provenant des doses allant jusqu'à 10 mg inclusivement, soit la dose la plus élevée recommandée dans ce traitement.

TABLEAU 1 : Incidence des effets indésirables survenus en cours d'un traitement par le tartrate de zolpidem pendant une période allant jusqu'à 10 nuits dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo

Appareil ou système Effet indésirable*	Tartrate de zolpidem (≤ 10 mg) (n = 685)	Placebo (n = 473)
Systèmes nerveux central et périphérique		
Céphalées	7	6
Somnolence	2	-
Étourdissements	1	-
Appareil digestif		
Diarrhée	1	-

* Réactions signalées par au moins 1 % des patients traités par le zolpidem en comprimés à prise orale à une fréquence supérieure à celle observée avec le placebo.

Les données du tableau 2 sont tirées d'un ensemble de trois études d'efficacité contrôlées par placebo de longue durée portant sur l'administration de zolpidem. Ces études ont été menées chez des patients atteints d'insomnie chronique ayant été traités pendant 28 à 35 nuits par le zolpidem à des doses de 5, 10 ou 15 mg. Les résultats du tableau sont limités aux données associées aux doses allant jusqu'à 10 mg inclusivement, soit la dose la plus élevée recommandée pour ce traitement. Le tableau présente seulement les effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 1 % chez les patients traités par le zolpidem et à une fréquence supérieure à celle observée dans le groupe sous placebo.

TABLEAU 2 : Incidence des effets indésirables survenus en cours d'un traitement par le tartrate de zolpidem pendant une période allant jusqu'à 35 nuits dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo (pourcentage de patients qui les ont signalés)

Appareil ou système Effet indésirable*	Tartrate de zolpidem (≤ 10 mg) (n = 152)	Placebo (n = 161)
Système nerveux autonome		
Sécheresse de la bouche	3	1
Organisme entier		
Allergie	4	1
Dorsalgie	3	2
Symptômes pseudo grippaux	2	-
Douleur thoracique	1	-
Système cardiovasculaire		
Palpitations	2	-
Systèmes nerveux central et périphérique		
Somnolence	8	5
Étourdissements	5	1
Léthargie	3	1
Sensation d'être drogué	3	-
Sensation de tête légère	2	1
Dépression	2	1
Rêves étranges	1	-
Amnésie	1	-
Trouble du sommeil	1	-
Appareil digestif		
Diarrhée	3	2
Douleurs abdominales	2	2
Constipation	2	1
Appareil respiratoire		
Sinusite	4	2
Pharyngite	3	1
Peau et annexes cutanées		
Éruptions cutanées	2	1

* Réactions signalées par au moins 1 % des patients traités par le zolpidem en comprimés à prise orale à une fréquence supérieure à celle observée avec le placebo. Seuls les étourdissements et la sensation d'être drogué ont été signalés à des différences statistiquement significatives.

Enfants

Effets indésirables observés chez les enfants atteints d'insomnie associée à un TDAH

Les données du tableau suivant sont tirées d'une étude de 8 semaines menée chez des enfants (âgés de 6 à 17 ans) atteints d'insomnie associée à un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH). Lors de cette étude, les troubles psychiatriques et les troubles du système nerveux constituaient les effets indésirables survenus le plus souvent en cours de traitement ayant été observés chez les patients traités par le zolpidem comparativement à ceux recevant le placebo. Ces effets indésirables incluaient les étourdissements (23,5 % contre 1,5 %), les céphalées (12,5 % contre 9,2 %) et les hallucinations (7,4 % contre 0 %) (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Enfants*).

Tableau 3 – Incidence (%) des effets indésirables survenus en cours de traitement (incidence de 1 % ou plus que celle observée avec le placebo) dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo menées chez des enfants atteints d'insomnie associée à un TDAH

Appareil ou système Effet indésirable	Tartrate de zolpidem (n = 136)	Placebo (n = 65)
Troubles oculaires		
Diplopie	2,2	0
Appareil digestif		
Diarrhée	2,9	1,5
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	2,9	1,5
Gastro-entérite	2,9	0
Otite	1,5	0
Gastro-entérite virale	1,5	0
Méningite virale	1,5	0
Pharyngite streptococcique	1,5	0
Lésions, empoisonnement et complications lors d'interventions		
Chute	2,9	1,5
Excoriation	2,2	1,5
Blessure	2,2	1,5
Entorse	1,5	0
Système nerveux		
Étourdissements	23,5	1,5
Céphalées	12,5	9,2
Écoulement de salive	1,5	0
Dysgueusie	1,5	0
Pertes de mémoire	1,5	0
Tremblements	1,5	0
Appareil locomoteur et tissus conjonctifs		
Douleur aux extrémités	1,5	0
Psychiatrie		
Labilité émotionnelle	2,9	0
Hallucinations visuelles	2,9	0
Anxiété	2,2	0
Hallucinations	2,2	0
Hallucinations hypnagogiques	2,2	0
Somnambulisme	2,2	0
Rêves étranges	1,5	0
Désorientation	1,5	0
Systèmes rénal et urinaire		
Énurésie	2,9	0

Effets indésirables liés à la dose

Des résultats probants tirés d'études de comparaison des doses semblent indiquer un lien entre la dose et un bon nombre des effets indésirables associés à l'utilisation du zolpidem, particulièrement en ce qui concerne certains effets indésirables touchant le SNC et l'appareil gastro-intestinal. Les personnes âgées sont particulièrement exposées aux effets indésirables liés à la dose, tels que la somnolence, les étourdissements ou l'incoordination.

Effets indésirables du médicament moins fréquents lors des essais cliniques, observés à une fréquence < 1 % – tartrate de zolpidem en comprimés à prise orale

Le zolpidem a été administré à 3 660 sujets participant à des études cliniques menées aux États-Unis, au Canada et en Europe. Les investigateurs cliniques ont consigné les effets indésirables survenus en cours de traitement dans le cadre d'études cliniques selon la terminologie de leur choix.

Afin d'obtenir une estimation significative de la proportion de sujets manifestant des événements indésirables en cours de traitement, il faut regrouper d'abord les types similaires d'événements en un nombre plus restreint de catégories d'événements normalisées et les classer à l'aide d'un dictionnaire modifié issu de la terminologie privilégiée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Par conséquent, les fréquences indiquées représentent les proportions des 3 660 sujets ayant reçu le zolpidem, à toutes les doses, qui ont manifesté un événement du type cité, à au moins une occasion pendant leur traitement par le zolpidem.

Tous les événements indésirables survenus en cours de traitement qui ont été signalés sont inclus, sauf ceux déjà listés dans le tableau ci-dessus des effets indésirables observés dans le cadre d'études contrôlées par placebo, ceux désignés par des termes de codification qui sont si généraux qu'ils ne sont pas informatifs et ceux pour lesquels un lien causal avec le médicament était peu probable. Il est important d'insister sur le fait que bien que les effets signalés soient survenus au cours du traitement par le zolpidem, ce médicament n'en est pas nécessairement la cause.

Les effets indésirables sont par ailleurs classés en fonction des catégories de systèmes et d'appareils organiques et énumérés par ordre de fréquence décroissante selon les définitions suivantes : les effets indésirables fréquents se sont produits chez au moins 1 patient sur 100, les effets indésirables peu fréquents se sont produits chez 1 patient sur 100 à 1 patient sur 1 000 et les effets indésirables rares se sont produits chez moins de 1 patient sur 1 000.

Systeme nerveux autonome

Peu fréquents : transpiration accrue, pâleur, hypotension posturale, syncope.

Rares : accommodation anormale, salive altérée, bouffées vasomotrices, glaucome, hypotension, impuissance, salive accrue, ténésme.

Organisme entier

Fréquents : asthénie, fatigue.

Peu fréquents : œdème, chute, fièvre, malaise, traumatisme.

Rares : réaction allergique, aggravation de l'allergie, choc anaphylactique, œdème du visage, bouffées de chaleur, réactions extrapyramidales accrues, douleurs, jambes agitées, rigidité cadavérique, tolérance accrue, perte de poids.

Appareil cardiovasculaire

Peu fréquents : trouble cérébrovasculaires, hypertension, tachycardie.

Rares : angine de poitrine, arythmie, artérite, insuffisance circulatoire, extrasystoles, aggravation de l'hypertension, infarctus du myocarde, phlébite, embolie pulmonaire, œdème pulmonaire, varices, tachycardie ventriculaire.

Systèmes nerveux central et périphérique

Fréquents : anxiété, ataxie, confusion, euphorie, céphalées, insomnie, vertiges.

Peu fréquents : agitation, cognition diminuée, isolement, difficulté de concentration, dysarthrie, labilité émotionnelle, hallucinations, hypo-esthésie, illusions, crampes dans les jambes, migraine, nervosité, paresthésie, sommeil (après la dose de la journée), trouble du langage, stupeur, tremblements.

Rares : démarche anormale, pensées anormales, réaction agressive, apathie, appétit accru, baisse de la libido, idées délirantes, démence, dépersonnalisation, dysphasie, sentiments étranges, hypokinésie, hypotonie, hystérie, sentiment d'intoxication, réaction maniaque, névralgie, névrite, neuropathie, névrose, crises de panique, parésie, trouble de la personnalité, somnambulisme, tentatives de suicide, tétanie, bâillement.

Appareil digestif

Fréquents : douleurs abdominales, anorexie, dyspepsie, hoquets, nausées.

Peu fréquents : constipation, dysphagie, flatulence, gastro-entérite, vomissements.

Rares : entérite, éructation, spasme œsophagien, gastrite, hémorroïdes, obstruction intestinale, hémorragie rectale, caries dentaires.

Systèmes hématologiques et lymphatiques

Rares : anémie, hyperhémoglobinémie, leucopénie, lymphadénopathie, anémie macrocytaire, purpura, thrombose.

Système immunologique

Fréquents : infection.

Rares : abcès, herpès, zona, otite externe, otite moyenne.

Foie et voies biliaires

Peu fréquents : fonction hépatique anormale, taux accrus d'ALT.

Rares : bilirubinémie, taux accrus d'AST.

Métabolisme et nutrition :

Peu fréquents : hyperglycémie, soif.

Rares : goutte, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, taux accrus de phosphatase alcaline, taux accrus d'azote uréique sanguin, œdème périorbital.

Appareil locomoteur

Fréquents : arthralgie, myalgie.

Peu fréquents : arthrite.

Rares : arthrose, faiblesse musculaire, sciatique, tendinite.

Appareil reproducteur

Peu fréquents : troubles menstruels, vaginite.

Rares : adénofibrose du sein, néoplasme mammaire, douleurs mammaires.

Appareil respiratoire

Fréquents : rhinite, infection des voies respiratoires supérieures.

Peu fréquents : bronchite, toux, dyspnée.

Rares : rhinite, bronchospasme, épitaxie, hypoxie, laryngite, pneumonie.

Peau et annexes cutanées

Peu fréquents : prurit.

Rares : acné, éruptions bulleuses, dermatite, furonculose, inflammation au point d'injection, réaction de photosensibilité, urticaire.

Organes des sens

Fréquents : diplopie, vision anormale.

Peu fréquents : irritation oculaire, douleurs oculaires, sclérite, altération du goût, acouphènes.

Rares : conjonctivite, ulcération de la cornée, sécrétion lacrymale anormale, parosmie, photopsie.

Appareil génito-urinaire

Fréquents : infection des voies urinaires.

Peu fréquents : cystite, incontinence urinaire.

Rares : insuffisance rénale aiguë, dysurie, mictions fréquentes, nycturie, polyurie, pyélonéphrite, douleurs rénales, rétention urinaire.

Effets indésirables du médicament observés lors des essais cliniques – zolpidem en comprimés à dissolution orale

Deux études cliniques ont été menées chez des patients atteints d'insomnie qui ont reçu un traitement par le zolpidem en comprimés à dissolution orale. Au total, 73 patients ont reçu des doses uniques de tartrate de zolpidem en comprimés à dissolution orale dans le cadre d'une étude clinique menée dans un laboratoire du sommeil (étude OX22) et 60 patients ont reçu des doses répétées de SUBLINOX pendant une durée de traitement maximum de deux mois dans le cadre d'une étude ouverte visant à évaluer la tolérance au niveau des muqueuses sublinguales.

Quatre (4) patients ont arrêté le traitement par le zolpidem en comprimés à dissolution orale en raison d'un événement indésirable (probablement ou possiblement lié au médicament). Les événements manifestés par les patients respectifs étaient les suivants : 1) céphalées, 2) vertiges et désorientation, 3) hallucinations, somnolence, troubles de l'équilibre et nausées, 4) fatigue et palpitations.

Les fréquences et les types d'effets indésirables signalés étaient comparables dans les groupes recevant le zolpidem en comprimés à dissolution orale et en comprimés à prise orale dans le cadre de l'étude à double insu.

Dans l'étude visant à évaluer les effets indésirables de SUBLINOX touchant les tissus buccaux, un patient a manifesté un érythème sublingual passager et un autre, une paresthésie passagère de la langue. Deux patients ont manifesté une parasomnie en cours de traitement pendant cette étude (voir l'encadré MISES EN GARDE : TROUBLES COMPLEXES DU COMPORTEMENT LIÉS AU SOMMEIL).

Effets indésirables du médicament signalés après sa commercialisation

Étant donné que ces cas sont signalés de façon volontaire par une population de patients de taille inconnue, on ne peut en estimer la fréquence; par ailleurs, la présence de maladies ou d'états sous-jacents complique l'évaluation de la causalité.

Après la commercialisation du médicament, on a signalé des réactions cutanées telles que l'œdème de Quincke, des éruptions cutanées, l'urticaire, le prurit et l'hyperhidrose.

Des cas de baisse du niveau de conscience ont été signalés, principalement dans le contexte d'un surdosage ou d'une mauvaise utilisation du médicament, incluant l'administration de doses élevées à des patients âgés (10 mg) et également lors de la prise de zolpidem aux doses recommandées, la plupart du temps en concomitance avec des dépresseurs du SNC ou des inhibiteurs ou des substrats du CYP3A4. Quelques cas de baisse du niveau de conscience ont été signalés chez des patients prenant le zolpidem en monothérapie aux doses recommandées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Alcool

La prise concomitante de SUBLINOX (tartrate de zolpidem en comprimés à dissolution orale) et d'alcool n'est pas recommandée (voir l'encadré Mises en garde, Troubles complexes du comportement liés au sommeil). L'effet sédatif peut être accentué lorsque le médicament est utilisé en association avec de l'alcool (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets dépresseurs sur le SNC).

Interactions médicament-médicament

Médicaments et substances agissant sur le SNC

Tout médicament exerçant des effets dépresseurs sur le SNC pourrait accentuer les effets dépresseurs du zolpidem sur le SNC. Par conséquent, il faudrait tenir compte de la pharmacologie de tous les médicaments et de toutes les substances agissant sur le SNC qui seront administrés avec SUBLINOX (tartrate de zolpidem en comprimés à dissolution orale).

SUBLINOX peut exercer des effets dépresseurs additifs sur le SNC lorsqu'il est administré en concomitance avec des antihistaminiques sédatifs, des anticonvulsivants, des analgésiques narcotiques, des anesthésiques ou des médicaments psychotropes (comme les agents antipsychotiques [neuroleptiques], les hypnotiques, les anxiolytiques, les sédatifs et les antidépresseurs), lesquels exercent eux aussi une dépression du SNC. Toutefois, dans le cas des

antidépresseurs du type ISRS (fluoxétine et sertraline), on n'a observé aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique significative sur le plan clinique. Dans le cas des analgésiques narcotiques, une augmentation de l'euphorie peut également survenir et mener à une dépendance psychologique accrue.

L'administration d'imipramine en association avec le zolpidem a entraîné un effet additif sur la baisse de la vigilance. De façon similaire, la chlorpromazine administrée en association avec le zolpidem a exercé un effet additif sur la baisse de vigilance et le rendement psychomoteur. Ces médicaments n'ont pas été associés à une interaction pharmacocinétique significative.

Une étude portant sur l'halopéridol et le zolpidem n'a révélé aucun effet de l'halopéridol sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie du zolpidem. L'absence d'une interaction médicamenteuse après l'administration d'une dose unique ne permet pas de prédire une absence d'interaction après une administration prolongée.

L'administration concomitante de zolpidem et de sertraline a augmenté la C_{max} du zolpidem (43 %) et a diminué le T_{max} (53 %); on ignore si ces changements ont modifié ou non l'effet pharmacodynamique du zolpidem.

Médicaments agissant sur le métabolisme des médicaments par le cytochrome P450

Certains composés qui entraînent une puissante inhibition ou induction du cytochrome P450 CYP3A ont été associés à une augmentation ou à une réduction de l'exposition au zolpidem.

Une étude avec permutation portant sur les interactions médicamenteuses, à double insu et à répartition aléatoire, a été menée chez dix sujets volontaires en bonne santé recevant l'itraconazole (200 mg une fois par jour pendant 4 jours) et une seule dose de zolpidem (10 mg) administrée 5 heures après la dernière dose d'itraconazole. Les résultats ont montré une augmentation de 34 % de l' $ASC_{0-\infty}$ du zolpidem.

L'administration concomitante d'une dose unique de tartrate de zolpidem et de 4 doses de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4 a entraîné l'augmentation de la C_{max} (30 %) et de l'ASC totale (70 %) du zolpidem comparativement au zolpidem administré seul, a allongé sa demi-vie d'élimination (30 %) et a également augmenté ses effets pharmacodynamiques.

Il faut faire preuve de prudence et envisager d'administrer une dose plus faible de zolpidem lorsque le kétoconazole ou d'autres puissants inhibiteurs du CYP3A et le zolpidem sont administrés en même temps. Les patients doivent être prévenus que l'utilisation de SUBLINOX (tartrate de zolpidem en comprimés sublinguaux) et du kétoconazole ou d'autres puissants inhibiteurs du CYP3A peut accentuer la sédation et les autres effets du médicament (*voir* l'encadré Mises en garde, Troubles complexes du comportement liés au sommeil).

L'administration concomitante de doses multiples de rifampine et d'une dose unique de tartrate de zolpidem (20 mg) administrée 17 heures après la dernière dose de rifampine a été associée à des réductions significatives de l'ASC (73 %), de la C_{max} (58 %) et du $T_{1/2}$ (36 %) du zolpidem et également à des réductions significatives des effets pharmacodynamiques du tartrate

de zolpidem, laissant supposer que la rifampine ou d'autres puissants inducteurs du CYP3A peuvent sensiblement influencer sur la réponse pharmacodynamique au zolpidem.

L'effet des inhibiteurs d'autres enzymes du P450 n'a pas fait l'objet d'une évaluation minutieuse.

Interactions médicament-aliment

SUBLINOX ne doit pas être administré à l'heure des repas ou immédiatement après le repas. L'ingestion concomitante d'aliments comparativement à l'état à jeun entraîne une réduction significative de la vitesse et du degré d'absorption (C_{max} et ASC réduites d'environ 30 % et 20 %, respectivement) et a également retardé l'absorption (T_{max} médian d'un patient ayant mangé par rapport à celui d'un patient à jeun = 105 contre 82 minutes).

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Le zolpidem ne semble pas avoir d'interférence avec les épreuves de laboratoire clinique employées couramment. De plus, les données cliniques indiquent qu'il n'y a pas eu de réaction croisée entre le zolpidem et les benzodiazépines, les opiacés, les barbituriques, la cocaïne, les cannabinoïdes ou les amphétamines lors de deux dépistages normalisés de drogues dans l'urine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Comme dans le cas de tous les hypnotiques, une utilisation prolongée de SUBLINOX n'est pas recommandée. La durée du traitement par SUBLINOX (tartrate de zolpidem) ne doit normalement pas dépasser 7 à 10 jours consécutifs. L'utilisation pendant plus de 2 à 3 semaines consécutives exige la réévaluation complète de l'état du patient.

Utiliser la plus faible dose efficace de SUBLINOX (tartrate de zolpidem en comprimés à dissolution orale) pour le patient.

L'effet de SUBLINOX peut être ralenti s'il est pris au moment du repas ou immédiatement après. Dans le cas d'endormissement précoce, SUBLINOX ne doit pas être administré à l'heure des repas ou immédiatement après un repas.

Dose recommandée et ajustement posologique

Dose chez les adultes

La dose initiale de SUBLINOX recommandée est de 5 mg chez les femmes et de 5 ou 10 mg chez les hommes, une fois par jour, immédiatement avant le coucher, quand le patient dispose d'au moins 7 à 8 heures de sommeil avant l'heure de réveil prévue. Si la dose de 5 mg n'est pas efficace, on peut l'augmenter à 10 mg. Chez certains patients, les taux sanguins élevés suivant une dose 10 mg peuvent augmenter le risque d'affaiblissement de la capacité de conduire ou

d'exercer des activités exigeant toute leur vigilance le jour suivant (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets déprimeurs sur le SNC et affaiblissement des facultés le jour suivant).

La dose totale de SUBLINOX ne doit pas dépasser 10 mg une fois par jour, immédiatement avant le coucher.

Les doses initiales recommandées sont différentes chez les hommes et chez les femmes, parce que la clairance du zolpidem est inférieure chez les femmes (*voir* MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières).

Populations particulières

Enfants (≥18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de SUBLINOX n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Par conséquent, SUBLINOX ne doit pas être prescrit à cette population de patients (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants).

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les personnes âgées ou les patients affaiblis peuvent être particulièrement sensibles aux effets du tartrate de zolpidem. Les valeurs moyennes de la C_{max} , de la $T_{1/2}$, et de l'ASC ont augmenté de façon significative chez les patients âgés en comparaison aux jeunes adultes. Chez les patients âgés, la clairance du zolpidem est similaire pour les hommes et les femmes (*voir* MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières). La dose recommandée de SUBLINOX chez ces patients est de 5 mg, une fois par jour, immédiatement avant le coucher, sans égard au sexe du patient (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

Insuffisance hépatique

Les patients atteints d'insuffisance hépatique n'éliminent pas le médicament aussi rapidement que les sujets ayant une fonction hépatique normale. La dose de SUBLINOX recommandée est de 5 mg une fois par jour, immédiatement avant le coucher, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée; il faut, de plus, prendre des précautions particulières chez les patients âgés. SUBLINOX est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

Utilisation concomitante de déprimeurs du SNC

Un ajustement de la dose peut être nécessaire lorsque SUBLINOX est associé à d'autres déprimeurs du SNC en raison des effets potentiellement additifs (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4

Il faut envisager l'utilisation d'une dose plus faible de zolpidem quand le kétoconazole ou d'autres inhibiteurs du CYP3A4 sont administrés en concomitance avec SUBLINOX (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Administration

Le comprimé SUBLINOX doit être placé sous la langue où il se désintègrera. Le comprimé ne doit pas être mâché ni avalé et ne doit pas être pris avec de l'eau. On doit conseiller aux patients de prendre SUBLINOX juste avant le coucher, et de *ne pas* le prendre au milieu de la nuit ni à un autre moment. SUBLINOX ne doit pas être pris à l'heure des repas ou immédiatement après un repas.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez avec votre centre antipoison régional.

Signes et symptômes

Lors des expériences réalisées sur le surdosage après la commercialisation du tartrate de zolpidem administré seul ou en association avec des agents dépresseurs du SNC, on a signalé la baisse du niveau de conscience allant de la somnolence jusqu'au coma, l'altération cardiovasculaire et/ou respiratoire et des issues fatales.

Traitement recommandé

Selon des données portant sur le tartrate de zolpidem, pour traiter un surdosage de SUBLINOX (tartrate de zolpidem en comprimés sublinguaux), on doit avoir recours à un traitement général des symptômes et à des mesures de soutien et, également, pratiquer immédiatement un lavage gastrique et administrer du charbon afin de diminuer l'absorption du médicament dans la mesure du possible. Au besoin, des liquides peuvent être administrés par voie intraveineuse. On a observé que l'effet sédatif/hypnotique du zolpidem est diminué par le flumazénil; ce produit peut donc se révéler utile, mais son administration peut contribuer à l'apparition de symptômes neurologiques (convulsions). Comme dans tous les cas de surdose de médicament, la respiration, le pouls, la tension artérielle et les autres signes vitaux appropriés doivent être surveillés et des mesures de soutien générales doivent être entreprises. De même, on doit surveiller la manifestation d'hypotension et de dépression du SNC et les traiter par une intervention médicale appropriée. On doit interrompre l'administration de médicaments sédatifs après un surdosage par le zolpidem, même en présence d'excitation. L'utilité de la dialyse dans le traitement du surdosage n'a pas été déterminée bien que des études d'hémodialyse menées chez des patients atteints d'insuffisance rénale recevant des doses thérapeutiques aient montré que le zolpidem n'est pas dialysable.

Comme dans la prise en charge de tous les surdosages, on doit envisager la possibilité d'une ingestion d'agents multiples. Pour obtenir des renseignements récents sur la prise en charge d'un surdosage par un hypnotique, le médecin doit envisager de communiquer avec un centre antipoison.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le zolpidem, la partie active du tartrate de zolpidem, est un agent hypnotique dont la structure chimique n'a aucun lien avec celle des benzodiazépines, des barbituriques ou d'autres médicaments dotés de propriétés hypnotiques connues. Il interagit avec un complexe de récepteurs GABA-BZ et partage avec les benzodiazépines certaines propriétés pharmacologiques. Contrairement aux benzodiazépines qui se fixent de façon non sélective à tous les sous-types de récepteurs BZ et les activent, le zolpidem se fixe *in vitro* de préférence au récepteur BZ₁ avec un rapport d'affinité élevé des sous-unités α_1/α_5 . Cette fixation sélective du zolpidem sur le récepteur BZ₁ n'est pas absolue, mais elle peut expliquer l'absence relative d'effets myorelaxants et anticonvulsivants observée dans les études portant sur des animaux ainsi que la préservation du sommeil profond (stades 3 et 4) observée dans les études menées chez des humains recevant le tartrate de zolpidem à des doses hypnotiques. Le récepteur (ω_1) se situe principalement dans la couche IV des régions corticales sensori-motrices, la substance noire (*pars reticulata*), la couche moléculaire du cervelet, le bulbe olfactif, le complexe ventral du thalamus, le pont (protubérance annulaire), le colliculus inférieur et le pallidum.

Pharmacodynamie

Selon une hypothèse, la modulation des sous-unités des récepteurs GABA_A, un complexe macromoléculaire de récepteurs-canaux perméables aux ions chlorure, serait responsable des propriétés sédatives, anticonvulsivantes, anxiolytiques et myorelaxantes du médicament. Le site principal de modulation du complexe de récepteurs GABA_A est situé sur sa sous-unité alpha (α) appelée récepteur oméga (ω) ou récepteur des benzodiazépines (BZ). Au moins trois sous-types du récepteur (ω) ont été identifiés.

Pharmacocinétique

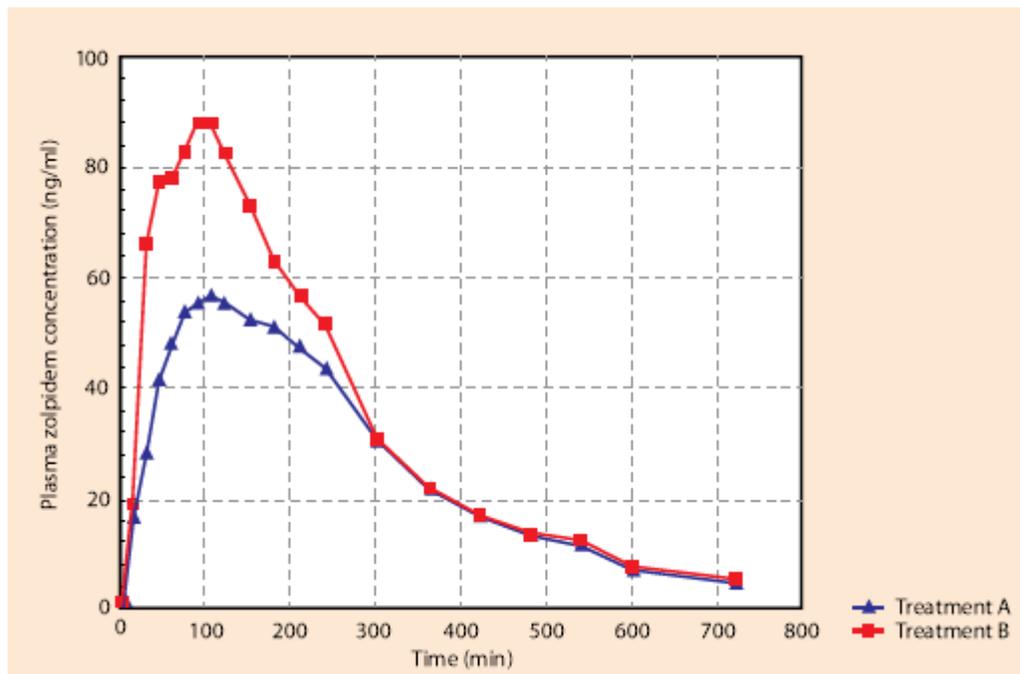
Absorption

Le tartrate de zolpidem en comprimés à dissolution orale s'est révélé bioéquivalent au tartrate de zolpidem en comprimés à prise orale à l'égard de la C_{max} et de l'ASC. Produit analogue au tartrate de zolpidem en comprimés à prise orale, SUBLINOX en comprimés sublinguaux est doté d'un profil pharmacocinétique caractérisé par une absorption rapide.

Après l'administration d'une dose de 10 mg de SUBLINOX à 18 sujets adultes (18 à 65 ans) en bonne santé, la concentration maximale moyenne (C_{max}) du zolpidem était de 106 ng/mL (intervalle : 52 à 205 ng/mL) et a été atteinte en un temps médian (T_{max}) de 82 minutes (intervalle : 30 à 180 min).

Une étude sur les effets des aliments chez 18 sujets volontaires en bonne santé a comparé la pharmacocinétique de SUBLINOX à 10 mg lorsqu'il est administré à jeun et dans les 20 minutes après un repas riche en lipides. L'ASC et la C_{max} moyennes étaient diminuées d'environ 20 % et 30 %, respectivement, tandis que le T_{max} médian était prolongé de 30 % (de 82 à 105 min). La

demi-vie est demeurée inchangée. SUBLINOX ne doit pas être administré à l'heure des repas ou immédiatement après un repas.



(A = SUBLINOX administré avec des aliments, B = SUBLINOX administré à l'état à jeun)

Figure 1 : Courbes des concentrations plasmatiques moyennes en fonction du temps après l'administration de doses uniques de SUBLINOX par voie sublinguale à des sujets en bonne santé.

Distribution

Selon les données portant sur le zolpidem en comprimés à prise orale, la liaison totale aux protéines était de $92,5 \pm 0,1$ % et est demeurée constante sans égard à la concentration se situant entre 40 et 790 ng/mL.

Métabolisme

Selon les données portant sur le zolpidem en comprimés à prise orale, le zolpidem est transformé en métabolites inactifs qui sont éliminés principalement par excrétion rénale.

Élimination

Lorsque SUBLINOX a été administré en une seule dose de 5 ou de 10 mg à des sujets adultes en bonne santé, la demi-vie d'élimination moyenne du zolpidem était de 2,85 heures (intervalle : 1,57 à 6,73 heures) et de 2,65 heures (intervalle : 1,75 à 3,77 heures), respectivement.

Populations particulières

Personnes âgées

Chez les personnes âgées, la dose de SUBLINOX doit être de 5 mg. Cette recommandation est fondée sur plusieurs études portant sur la présentation orale du tartrate de zolpidem montrant que la C_{\max} , le $T_{1/2}$ et l'ASC moyens étaient significativement plus élevés comparativement aux résultats obtenus chez de jeunes adultes. Lors d'une étude menée chez huit sujets âgés (> 70 ans), les moyennes de C_{\max} , de $T_{1/2}$ et d'ASC ont significativement augmenté de 50 % (255 contre 384 ng/mL), de 32 % (2,2 contre 2,9 heures) et de 64 % (955 contre 1 562 ng·h/mL), respectivement, comparativement aux résultats obtenus chez des adultes plus jeunes (20 à 40 ans) après l'administration d'une seule dose orale de 20 mg. Le zolpidem ne s'est pas accumulé chez les sujets âgés après l'administration durant la nuit d'une dose orale de 10 mg pendant une semaine (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Différences pharmacocinétiques entre les hommes et les femmes

Les femmes éliminent le tartrate de zolpidem à un rythme plus lent que les hommes. Les paramètres de la C_{\max} et de l'ASC du zolpidem étaient d'environ 45 % supérieurs chez les sujets féminins en comparaison aux sujets masculins à la même dose. Étant donné les concentrations supérieures de tartrate de zolpidem chez les femmes en comparaison aux hommes à une dose donnée, la dose initiale recommandée chez les femmes adultes est de 5 mg et la dose recommandée chez les hommes adultes est de 5 ou 10 mg.

Chez les personnes âgées, la clairance du zolpidem est similaire chez les hommes et chez les femmes. La dose de SUBLINOX recommandée chez les patients âgés est de 5 mg, sans égard au sexe du patient.

Insuffisance hépatique

On a comparé la pharmacocinétique du tartrate de zolpidem chez huit patients atteints d'insuffisance hépatique chronique aux résultats obtenus chez des sujets en bonne santé. Après l'administration d'une seule dose orale de 20 mg de tartrate de zolpidem, on a noté que la C_{\max} et l'ASC moyennes étaient deux fois supérieures (250 contre 499 ng/mL) et cinq fois supérieures (788 contre 4 203 ng·h/mL), respectivement, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, tandis que le T_{\max} n'a pas changé. Chez des patients cirrhotiques, la demi-vie moyenne de 9,9 heures (intervalle : 4,1 à 25,8 heures) était supérieure à celle observée chez les sujets en bonne santé, soit 2,2 heures (intervalle : 1,6 à 2,4 heures). La dose initiale doit être de 5 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée; il faut, de plus, prendre des précautions particulières chez les patients âgés. Chez les adultes (âgés de moins de 65 ans), on peut augmenter la dose à 10 mg, mais seulement lorsque la réponse est inadéquate et que le médicament est bien toléré. SUBLINOX n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave [*voir* CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION].

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du tartrate de zolpidem a été étudiée chez 11 patients atteints d'une insuffisance rénale terminale, de stade 4 (Cl_{Cr} moyenne = $6,5 \pm 1,5$ mL/min) soumis à une

hémodialyse trois fois par semaine, et qui ont reçu une dose de 10 mg de tartrate de zolpidem par voie orale tous les jours, pendant 14 ou 21 jours. On n'a observé aucune différence statistiquement significative pour ce qui est de la C_{\max} , du T_{\max} , de la demi-vie et de l'ASC entre le premier et le dernier jour de l'administration du médicament une fois que les ajustements initiaux des concentrations ont été effectués. Le jour 1, la C_{\max} était de 172 ± 29 ng/mL (intervalle : 46 à 344 ng/mL). Après l'administration de doses répétées, pendant 14 ou 21 jours, la C_{\max} était de 203 ± 32 ng/mL (intervalle : 28 à 316 ng/mL). Le jour 1, le T_{\max} était de $1,7 \pm 0,3$ heure (intervalle : 0,5 à 3,0 heures); après l'administration de doses répétées, le T_{\max} était de $0,8 \pm 0,2$ heure (intervalle : 0,5 à 2,0 heures). Cette variation est attribuable au fait que, selon les observations, l'échantillonnage sérique du dernier jour a commencé 10 heures après la dose précédente, plutôt que 24 heures après l'administration, ce qui s'est traduit par une concentration résiduelle du médicament et une période plus courte pour atteindre la concentration sérique maximale. Le jour 1, le $T_{1/2}$ était de $2,4 \pm 0,4$ heures (intervalle : 0,4 à 5,1 heures). Après l'administration de doses répétées, le $T_{1/2}$ était de $2,5 \pm 0,4$ heures (intervalle : 0,7 à 4,2 heures). L'ASC était de 796 ± 159 ng·h/mL après la première dose et de 818 ± 170 ng·h/mL après les doses répétées. Le zolpidem n'était pas hémodialysable. On n'a décelé la présence d'aucune accumulation du médicament sous sa forme inchangée après 14 ou 21 jours. Les paramètres pharmacocinétiques du zolpidem n'étaient pas significativement différents chez les insuffisants rénaux. Aucun ajustement de la dose de SUBLINOX n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale. Par mesure de précaution, l'état de ces patients doit être surveillé étroitement.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver ce médicament à une température ambiante contrôlée de 15 à 30 °C (59 à 86 °F), à l'abri de la lumière et de l'humidité.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

On doit conseiller aux patients et aux personnes qui les soignent de garder ce médicament hors de portée des enfants et des animaux domestiques.

PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

SUBLINOX (tartrate de zolpidem en comprimés à dissolution orale) est présenté en deux teneurs sous forme de comprimés à dissolution orale pour administration par voie sublinguale. Les comprimés ne sont pas sécables.

Les comprimés sublinguaux SUBLINOX à 5 mg sont ronds, blancs, plats et biseautés et portent l'inscription « V » sur un côté. Plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Les comprimés sublinguaux SUBLINOX à 10 mg sont ronds, blancs, plats et biseautés et portent l'inscription « X » sur un côté. Plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Les plaquettes alvéolées sont faites d'aluminium/aluminium.

Composition

Chaque comprimé SUBLINOX renferme les ingrédients inactifs suivants : silice sublimée, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, mannitol, saccharine sodique, cellulose microcristalline silicifiée.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

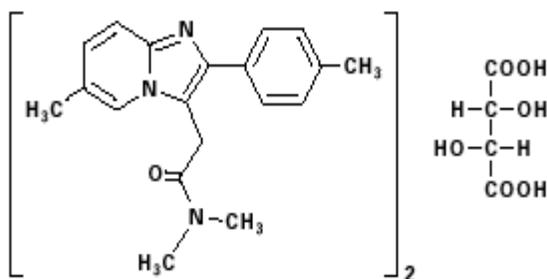
Dénomination commune : tartrate de zolpidem

Nom chimique : Bis [N, N-diméthyl-2-[6-méthyl-2-(4-méthylphényl) imidazo[1,2-a] pyridin-3-yl] acétamide] (2R,3R) -2,3-dihydroxybutanedioate

Formule moléculaire : $(C_{19}H_{21}N_3O)_2 \cdot C_4H_6O_6$ ou $C_{42}H_{48}N_6O_8$

Poids moléculaire : 764,88 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques

Description : le tartrate de zolpidem est une poudre cristalline blanche à blanc cassé, peu soluble dans l'eau, l'alcool et le propylèneglycol.

ESSAIS CLINIQUES

La plupart des données sur l'efficacité du tartrate de zolpidem présentées ci-dessous proviennent d'études cliniques réalisées avec le zolpidem en comprimés à prise orale, et sont suivies d'une brève description du programme de mise au point clinique de SUBLINOX en comprimés à dissolution orale.

Études portant sur le tartrate de zolpidem en comprimés à prise orale

Insomnie chronique

Le zolpidem a été évalué dans le cadre de deux études contrôlées portant sur le traitement de patients atteints d'insomnie chronique (ressemblant grandement à une insomnie primaire, telle que définie par l'APA dans le DSM-IV^{MC} - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux). Des patients adultes ambulatoires atteints d'insomnie chronique (n = 75) ont fait l'objet d'une évaluation dans le cadre d'une étude à double insu de 5 semaines, à groupes parallèles, comparant deux doses de tartrate de zolpidem et un placebo. Lors des mesures objectives (mesures polysomnographiques) de la latence d'endormissement et de l'efficacité du sommeil, le zolpidem à 10 mg a été supérieur au placebo pour ce qui est de la latence d'endormissement pendant les 4 premières semaines et sur le plan de l'efficacité du sommeil lors des semaines 2 et 4. Le zolpidem était comparable au placebo quant au nombre de réveils aux deux doses étudiées.

Les patients adultes ambulatoires (n = 141) atteints d'insomnie chronique ont également été évalués dans le cadre d'une étude à double insu de 4 semaines, menée en groupes parallèles, comparant deux doses de zolpidem et un placebo. Le zolpidem à 10 mg s'est révélé supérieur au placebo lors d'une mesure subjective de la latence d'endormissement au cours des 4 semaines de traitement et lors des mesures subjectives de la durée totale de sommeil, du nombre de réveils et de la qualité du sommeil au cours de la première semaine de traitement.

Insomnie passagère

D'après les données obtenues avec le tartrate de zolpidem, des sujets adultes en bonne santé ont manifesté une insomnie passagère (n = 462) au cours de la première nuit passée dans un laboratoire du sommeil; ces sujets étaient évalués dans le cadre d'une étude à double insu d'une seule nuit, à groupes parallèles, comparant deux doses de tartrate de zolpidem en comprimés à prise orale (7,5 et 10 mg) et un placebo. Les deux doses de zolpidem se sont révélées supérieures au placebo lors des mesures objectives (polysomnographiques) de la latence d'endormissement, de la durée du sommeil et du nombre de réveils.

Par ailleurs, d'après les données obtenues avec le tartrate de zolpidem, des sujets âgés en bonne santé (âge moyen de 68 ans), qui ont manifesté une insomnie passagère (n = 35) au cours des deux premières nuits passées dans un laboratoire du sommeil, ont été évalués dans le cadre d'une étude croisée à double insu de deux nuits comparant quatre doses de zolpidem (5, 10, 15 et 20 mg) et un placebo. Toutes les doses de zolpidem se sont révélées supérieures au placebo au chapitre des deux principaux paramètres polysomnographiques (latence d'endormissement et

efficacité du sommeil) et des quatre résultats des mesures subjectives (durée du sommeil, latence d'endormissement, nombre de réveils et qualité du sommeil).

Préoccupations relatives à l'innocuité des médicaments sédatifs/hypnotiques – études pertinentes

Effets résiduels le lendemain

Les effets résiduels sur la performance de lendemain associés au tartrate de zolpidem ont été évalués dans le cadre de sept études menées chez des sujets en bonne santé. Dans trois études menées chez des adultes (dont une étude portant sur un modèle avancé des stades de l'insomnie passagère) et une étude menée chez des sujets âgés, on a observé une différence légère, mais statistiquement significative, de la performance lors du test DSST (*Digit Symbol Substitution Test* ou test de substitution de chiffres par des symboles), comparativement à la performance des sujets recevant le placebo. Les études portant sur le tartrate de zolpidem chez des patients moins âgés atteints d'insomnie n'ont pas permis de déceler des signes probants d'effets résiduels sur la performance du lendemain par l'utilisation du test DSST, du test TILE (test itératif des latences d'endormissement) et des évaluations de la vigilance faites par les patients.

Effets rebonds

Lors des mesures objectives (polysomnographiques), on n'a pas observé de signes probants d'insomnie de rebond aux doses recommandées, dans les études évaluant le sommeil au cours des nuits suivant l'arrêt du traitement par le tartrate de zolpidem. Lors des mesures subjectives, on a observé des signes probants d'une altération du sommeil chez les sujets âgés la première nuit après l'arrêt du traitement à des doses de tartrate de zolpidem supérieures à la dose de 5 mg recommandée chez les patients âgés.

Pertes de mémoire

Des études contrôlées menées chez des adultes au cours desquelles on a utilisé les mesures objectives de la mémoire n'ont pas donné de résultats probants constants d'une altération de la mémoire du lendemain suivant l'administration du tartrate de zolpidem. Toutefois, lors d'une étude portant sur le zolpidem à des doses de 10 et de 20 mg, on a noté une diminution significative de la mémoire du lendemain matin relative à des informations présentées aux sujets au cours de l'effet maximal du médicament (soit 90 minutes après l'administration de la dose), cela signifie que les sujets ont manifesté une amnésie antérograde. On a également relevé des signes manifestes subjectifs, d'après des données sur les effets indésirables, d'une amnésie antérograde survenant au cours de l'administration du tartrate de zolpidem, principalement aux doses supérieures à 10 mg.

Effets sur le sommeil

Déclenchement du sommeil

Les effets sur les stades du sommeil : Dans les études mesurant la durée de chaque stade du sommeil en pourcentage, le tartrate de zolpidem a montré qu'il préservait les stades du sommeil. On a observé que la durée du sommeil au cours des stades 3 et 4 (sommeil profond) était

comparable à celle notée avec le placebo, ne montrant que quelques variations mineures irrégulières au niveau du sommeil rapide (paradoxal) à la dose recommandée.

Programme de mise au point clinique relatif à SUBLINOX en comprimés à dissolution orale

Les études pharmacocinétiques montrant une bioéquivalence avec le zolpidem en comprimés à prise orale et une étude clinique menée chez des patients souffrant d'insomnie fournissent des données appuyant l'idée que l'efficacité de SUBLINOX est comparable à celle du tartrate de zolpidem en comprimés à prise orale.

Étude OX22-006 – SUBLINOX (tartrate de zolpidem en comprimés à dissolution orale)

Les effets pharmacodynamiques du tartrate de zolpidem en comprimés à dissolution orale ont été évalués par polysomnographie (PSG) dans le cadre d'une étude multicentrique croisée à deux périodes, à double insu, à répartition aléatoire et à dose unique, contrôlée par témoin actif, menée chez 73 patients (18 à 64 ans) atteints d'une insomnie primaire présente depuis au moins 3 mois (selon la définition de l'APA dans le DSM-IV – Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux). Le principal critère d'évaluation était la latence jusqu'au sommeil persistant (LSP).

Les résultats de cette étude ont montré qu'une seule dose de tartrate de zolpidem en comprimé à dissolution orale était supérieure (donnée statistiquement significative) au tartrate de zolpidem en comprimé à prise orale pour ce qui est de la durée moyenne de latence jusqu'au sommeil persistant (LSP). Le délai moyen d'endormissement était de 20 minutes environ avec le tartrate de zolpidem en comprimé à dissolution orale (10 mg) et de 30 minutes avec le tartrate de zolpidem en comprimé à prise orale, comparativement au délai initial de 84 minutes. Les critères d'évaluation secondaires liés au déclenchement du sommeil appuyaient le critère d'évaluation principal (latence jusqu'à l'endormissement et latence jusqu'au sommeil de stade 1). On n'a pas réussi à établir dans cette étude une différence exacte pour ce qui est du début du sommeil entre les deux présentations du médicament parce que les comprimés de zolpidem à prise orale étaient surcapsulés en vue de préserver l'anonymat du médicament, tandis que les comprimés de zolpidem à dissolution orale ne pouvaient pas être surcapsulés. On ignore quels sont les effets cliniques de la capsulation des comprimés de zolpidem à prise orale. On n'a pas remarqué de différence significative dans les résultats secondaires relatifs au maintien du sommeil entre le tartrate de zolpidem en comprimés à dissolution orale et le zolpidem en comprimés à prise orale.

Tableau 4 : OX22-006 – Latence jusqu’au sommeil persistant (LSP)

	Valeur initiale	SUBLINOX en comprimé à dissolution orale à 10 mg (moyenne ± écart-type)	Tartrate de zolpidem en comprimés à prise orale à 10 mg (moyenne ± écart-type)	Différences de traitement	
				(valeurs estimées ± erreur-type)	(valeur <i>p</i>)
Critère d'évaluation principal					
LSP (min)	84,54 ± 40,35	19,8 ± 15,5	30,1 ± 23,5	-10,3 ± 3,0	0,0010

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

In vitro

Le zolpidem est une imidazopyridine dont le mode d'action et le site d'action ont été établis lors d'études sur les rongeurs. Le zolpidem est différent des hypnotiques de type benzodiazépine par sa forte affinité pour le sous-type du récepteur central BZD₁ (oméga₁) et par son absence d'affinité pour le sous-type de récepteur central BZD₂ (oméga₂).

Le zolpidem est quatre fois plus puissant pour inhiber la fixation du diazépam marqué aux sites cérébelleux qu'aux sites hippocampiques. Le zolpidem marqué montre une fixation préférentielle pour les récepteurs BZD₁ dans la substance noire, le pallidum ventral, le cortex cérébral et le cervelet.

Les concentrations du médicament sont négligeables dans les régions riches en récepteurs BZD₂, telles que le striatum, le noyau accubens et le gyrus denté, et aucune fixation n'est observée dans la moelle épinière. Tout comme pour le diazépam, la fixation du zolpidem est accrue par le GABA et la présence d'ions chlorure. Aux doses hypnotiques, le zolpidem ne modifie pas de façon significative le métabolisme cérébral de la noradrénaline chez le rat; il diminue les taux cérébelleux de la GMPC, mais cet effet est de courte durée.

In vivo

Le zolpidem est également associé à une activité anticonvulsivante, anxiolytique et myorelaxante dans plusieurs modèles, mais seulement à des doses supérieures à celles qui sont hypnotiques.

Chez le rat immobilisé, le zolpidem induit le sommeil à ondes lentes à des doses de 0,1 à 1,0 mg/kg par voie intrapéritonéale (i.p.) ou orale. Cette activité apparaît rapidement et disparaît peu après. Il n'y a aucun signe de manifestation d'une tolérance au cours d'une période d'administration allant jusqu'à huit jours. L'administration d'hypnotiques de type benzodiazépine chez le chat immobilisé induira normalement un rythme principalement rapide à l'EEG. Le zolpidem a causé moins de perturbation dans la structure normale du sommeil et a produit un sommeil profond aux doses de 0,1 à 10 mg/kg par voie i.v., par rapport à cinq médicaments auxquels il a été comparé. Chez des singes anesthésiés, des doses de 0,3 à 3 mg/kg par voie i.v. intensifient la présence des ondes lentes sur les enregistrements du cortex.

Chez le rat implanté libre de bouger, le zolpidem exerce les effets d'un hypnotique à action rapide sur les enregistrements effectués au cours de la période de lumière et de la période de noirceur ou après l'administration en prétraitement d'acide p-chlorophénylacétique (pCPA). Des doses de 0,3 à 3 mg/kg par voie orale ont prolongé le sommeil classique et le sommeil paradoxal. La durée d'action variait d'une heure à trois heures; dans ce modèle, l'effet du midazolam dure quatre heures. Aucun des médicaments n'a exercé d'effet sédatif 24 heures après l'administration; à ce moment-là, on a noté une augmentation des réveils chez les animaux traités par le zolpidem.

Chez le chat implanté libre de bouger, le zolpidem déclenche une courte période d'agitation après l'administration d'une dose de 1 mg/kg par voie orale comparable à celle observée après l'administration d'une benzodiazépine, mais la durée totale des stades du sommeil et la durée du sommeil paradoxal ne sont pas modifiées. L'administration de doses de 3 et de 10 mg/kg par voie orale (l'équivalent de 15 à 50 fois la dose totale recommandée chez l'humain) augmente la durée totale du temps de veille chez le chat. Une insomnie de rebond a été observée 24 heures après l'administration de triazolam, mais non avec le zolpidem qui semble causer moins d'agitation que les benzodiazépines et qui n'induit pas de rythmes corticaux rapides.

Sur le plan des effets sur l'activité motrice, le zolpidem présente une puissance équivalant à celle du midazolam. Le zolpidem est moins actif quant à la diminution de la force musculaire que le triazolam ou le midazolam. Le midazolam est six fois plus puissant que le zolpidem pour entraîner une incoordination motrice. Pour ce qui est des effets sur les réflexes spinaux, le triazolam est 80 fois (et le diazépam 4 ou 5 fois) plus puissant que le zolpidem. Le zolpidem administré par voie i.p. diminue l'acquisition d'une peur conditionnée chez la souris, mais la dose orale n'exerce aucun effet.

Chez les rats entraînés pour distinguer le chlordiazépoxyde d'une solution saline (voie i.p.), le zolpidem a généralement déclenché la même réponse que dans le groupe ayant reçu la solution saline. Lors de tests discriminants effectués chez des singes, le zolpidem a obtenu une cote inférieure à celle du chlordiazépoxyde et équivalente à celle de la solution saline. La capacité de distinguer le zolpidem semble être corrélée à la sédation.

Le risque de dépendance a été étudié dans deux modèles chez le macaque de Buffon. On a recherché chez les singes des signes du syndrome d'abstinence après qu'ils ont reçu une dose de 10 mg/kg pendant deux semaines et une dose de 20 mg/kg pendant deux semaines, par voie orale, deux fois par jour. Après une semaine sans médicament (semaine 5), l'administration du zolpidem a été reprise à une dose de 20 mg/kg deux fois par jour de la sixième à la neuvième semaine; on a recherché des signes probants du syndrome d'abstinence à la dixième semaine (semaine sans médicament). Ces doses ont provoqué des effets dépressifs comportementaux légers. Pour obtenir un effet équivalent au début et à la fin de l'expérience, la dose de zolpidem a dû être doublée tandis que celle du triazolam a dû être augmentée de vingt fois. Dans le second modèle, les singes pouvaient s'auto-administrer des doses intragastriques de zolpidem en appuyant sur un levier. On a donc conclu que le zolpidem entraîne un faible degré de syndrome d'abstinence et de comportement d'auto-administration avec une variabilité élevée entre les animaux testés.

Le zolpidem à 50 mg/kg administré par voie orale ne modifie pas la tension artérielle ou le rythme cardiaque initial chez le rat normotendu anesthésié. Chez le rat normotendu décérébré, le zolpidem n'interagit pas avec les récepteurs alpha et les bêta-adrénergiques ni avec les récepteurs sérotoninergiques ou muscariniques. Le zolpidem administré par voie i.v. a entraîné de la bradycardie et une sédation intense chez des lapins conscients. Chez des chiens anesthésiés dont le cœur est dénervé, des doses allant jusqu'à 0,3 mg/kg par voie i.v. ne provoquent pas de changement significatif des diverses mesures hémodynamiques. À une dose de 3 mg/kg par voie i.v., le zolpidem diminue la pression aortique chez les chiens ayant un cœur normal sur le plan neurologique; la bradycardie observée aux doses plus faibles est remplacée par une tachycardie réflexe. Le débit coronarien a diminué chez trois des cinq chiens après l'administration de ces doses.

Le zolpidem a montré une importante activité analgésique périphérique lors du test à l'acide acétique chez les souris, mais son activité est très légère lors du test de la plaque chauffante. L'activité anti-inflammatoire du zolpidem est égale à celle de l'ibuprofène. Chez le rat, le zolpidem ne montre aucune activité antiplaquettaire. Lors d'un test *in vitro* sur des plaquettes ou du collagène prélevés chez le lapin, l'activité du zolpidem est équivalente à la moitié de celle de l'acide acétylsalicylique et est égale à celle du dipyridamole.

Chez des rats anesthésiés à l'uréthane, le zolpidem à 10 mg/kg administré par voie i.v. n'entraîne aucun changement important de la fréquence respiratoire, de la ventilation minute ou de la résistance pulmonaire.

TOXICOLOGIE

Tolérance locale

Les effets locaux du zolpidem sur les abajoues ont été évalués chez les hamsters. L'examen histologique n'a montré aucune différence des indices d'irritation entre les abajoues des animaux traités par SUBLINOX et celles des animaux sous placebo ou entre les abajoues du groupe sous placebo et les abajoues du groupe témoin.

Autres études de toxicité

Le zolpidem ingéré accidentellement par des chiens à raison de 21 mg/kg n'a causé la mort d'aucun animal.

Carcinogénicité, mutagénicité, altération de la fécondité

Carcinogénicité

Le zolpidem a été administré à des souris et à des rats pendant 2 ans à des doses alimentaires de 4, 18 et 80 mg/kg. Chez les souris, les doses équivalaient à environ 2,5, 10 et 50 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, soit 10 mg/jour (8 mg de zolpidem), exprimée en mg/m². Les rats ont reçu des doses d'environ 5, 20 et 100 fois la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en mg/m². Aucun signe probant de pouvoir carcinogène n'a été observé

chez les souris. Chez les rats, on a noté la présence de tumeurs rénales (lipome, liposarcome) aux doses moyennes et élevées.

Mutagénicité

Les résultats des analyses de toxicologie génétique réalisées avec le zolpidem *in vitro* (mutation bactérienne inverse, mutation du lymphome de la souris et aberration chromosomique) et *in vivo* (micronoyau de la souris) étaient négatifs.

Altération de la fécondité

L'administration orale de zolpidem (doses de 4, 20 et 100 mg/kg, soit l'équivalent d'environ 5, 24 et 120 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m²) à des rats avant et pendant l'accouplement et, par la suite, à des femelles jusqu'au 25^e jour de la période post-partum, a entraîné des cycles œstraux irréguliers et des intervalles pré coïtaux prolongés. La dose sans effet relativement à ces résultats est d'environ 24 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, en mg/m². On n'a pas observé d'altération de la fécondité, quelle que soit la dose évaluée.

Tératogénicité

Lorsque le zolpidem a été administré à des doses orales de 4, 20 et 100 mg/kg (environ 5, 24 et 120 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m²) à des rates gravides au cours de la période d'organogenèse, des diminutions liées à la dose de l'ossification du crâne chez les fœtus sont survenues à presque toutes les doses, sauf à la plus faible dose, qui équivalait à environ 5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m². Chez les lapines traitées, au cours de la période d'organogenèse, par le zolpidem à des doses orales de 1, 4 et 16 mg/kg (équivalant à environ 2,5, 10 et 40 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m²), on a observé une augmentation des décès embryo-fœtaux et des cas d'ossification incomplète du squelette fœtal à la dose la plus élevée. La dose sans effet sur la toxicité embryofœtale chez les lapins équivaut à environ 10 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m². L'administration de zolpidem à des rats à des doses orales de 4, de 20 et de 100 mg/kg (équivalentes à environ 5, 24 et 120 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m²) au cours de la dernière période de la gestation et tout au long de la lactation a entraîné une croissance réduite des rejets et une survie diminuée à presque toutes les doses, sauf à la plus faible dose, laquelle est équivalente à environ 5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m².

Tableau 1 : Toxicité aiguë

Espèce/voie d'administration	DL ₆₀ en mg/kg	Signes de toxicité
Souris, voie orale	2 160 (1 614-2 786) m 2 320 (1 622-3 318) f	Décès en l'espace de 3 à 24 h, hypomotilité, ataxie, ptose, dyspnée, bradypnée, apnée, cyanose, convulsion clonique.

Souris, voie intrapéritonéale	472 (403-552) m 444 (386-510) f	Hypomotilité, prostration, tremblements, réactions de sursaut, polypnée, apnée, dyspnée, cyanose.
Souris, voie intraveineuse	100 (83-115) m 128 (114-145) f	Léthargie du sommeil, piloérection, tremblements, convulsions cloniques sporadiques légères.
Rat, voie orale	556 (456-678) m 824 (710-956) f	Ataxie, ptose, prostration, sommeil, larmolement, polypnée, dyspnée, réactions de sursaut, mastication.
Rat, voie intrapéritonéale	488 (428-556) m 464 (422-510) f	Ataxie, larmolement, polypnée, dyspnée, apnée, léthargie.
Rat, voie intraveineuse	70 (66-75) m 96 (72-129) f	Sommeil, prostration, secousses, piloérection, mastication chez les femelles.

Tableau 2 : Toxicité à long terme

Espèce/voie d'administration		Dose en mg/kg/jour	Signes de toxicité
Rat, voie orale 1 semaine	(m, f)	500, 1000	Narcose, sédation, mastication, ptose, sialorrhée, piloérection
Rat, voie orale 4 semaines	(m, f)	10, 50, 200	Sédation et hypotonie précédée d'une hyperactivité. À 50 et à 200 mg aussi, difficultés respiratoires, mouvements de mastication, poids accrus de la thyroïde, du foie, du rein, des ovaires et des glandes surrénales. Diminution du gain de poids et de la consommation d'aliments. Mictions accrues et taux plus élevés de réticulocytes chez les femelles ayant reçu les doses élevées.
Rat, voie orale 13 semaines et 4 semaines – réversibilité	(m, f)	5, 25, 125	5 animaux morts à la dose de 125 mg, 1 mort à la dose de 25 mg. Hypomotilité, prostration, endormissement, hypersalivation, mouvements stéréotypés, somnolence. Diminution du gain de poids et de la consommation d'aliments. Gain de poids du foie réversible chez les mâles et les femelles recevant les doses élevées.
Rat, voie orale 52 semaines	(m, f)	5, 25, 125	Mortalité : 3 cas à la dose de 5 mg, 5, à la dose de 25 mg et 12, à la dose de 125 mg. Posture affaissée passagère, démarche instable. Gain de poids diminué chez les mâles aux doses de 25 et de 125 mg, et chez les femelles à la dose de 25 mg et gain de poids accru chez les femelles à la dose de 125 mg. Apport d'aliments accru. À la dose de 125 mg : taux d'érythrocytes plus bas chez les mâles, taux d'Hb accrus chez les femelles, taux de cholestérol et mictions accrues chez les femelles, poids des glandes surrénales et du foie accrus : surrénales hypertrophiées chez 6 femelles; incidences accrues d'hépatocytes basophiles chez les femelles.

Singe, voie orale 9 jours	(m, f)	50, 75,100, 150, 200	Signes reflétant des effets pharmacologiques du médicament, incoordination motrice, état ressemblant au sommeil, maintien de l'état de conscience, mais perte de sensibilité cutanée.
Singe, voie orale 4 semaines	(m, f)	5, 30, 180	Sédation liée à la dose menant à une narcose dans le groupe recevant la dose élevée.
Singe, voie orale 13 semaines	(m, f)	5, 25,125	Ptose de la paupière supérieure liée à la dose, somnolence, incoordination, tremblements du corps, mouvements saccadés du corps. Taux d'érythrocytes réduits de façon passagère à la dose la plus élevée les semaines 6 et 12.
Singe 52 semaines	(m, f)	5, 25,125	Comportement discret, ptose, tremblements des membres et prostration liés à la dose. Gains de poids corporels moyens accrus chez les mâles aux doses de 25 et de 125 mg. Poids accrus de l'hypophyse au moment du sacrifice intérimaire seulement à la dose élevée; les changements ne sont plus apparents à la fin de l'étude.

Tableau 3 : Carcinogénicité

Espèce/voie d'administration	Dose en mg/kg/jour	Signes de toxicité
Souris, alimentation 104 semaines	4, 18, 80	Taux de survie en pourcentage : 4 mg : mâles 38; femelles 48. 18 mg : mâles 23; femelles 50. 80 mg : mâles 29; femelles 65. Nombre moyen accru de leucocytes à la dose élevée chez les mâles en raison d'une souris présentant des numérations élevées de lymphocytes et de neutrophiles. Augmentations liées à l'âge des anomalies des érythrocytes à la dose élevée. Incidence plus élevée de kystes ovariens à la dose élevée. Résultat non néoplasique : dépôts lipidiques accrus dans le foie, à la dose élevée, incidence accrue de la lumière ovarienne dilatée, des glandes endométriales cystiques et des kystes ovariens. Aucun signe manifeste de carcinogénicité.
Rat, alimentation 104 semaines M 109 semaines, F	4, 18, 80	Taux de survie en pourcentage : 4 mg : mâles 32; femelles 22. 18 mg : mâles 22; Femelles 50 80 mg : mâles 38; femelles 42. Gain de poids diminué à la dose la plus élevée. Utilisation des aliments réduite aux doses faible et élevée. Taux de thyroxine accrus chez les mâles. Taux réduits de T ₃ à la dose élevée chez les mâles, taux réduits de thyroxine à la dose élevée chez les femelles. Réduction du poids du cœur et des reins chez les mâles, non liée à la dose. Les incidences des lésions suivantes étaient comparables à celles observées dans les groupes témoins historiques : dose moyenne, 1 mâle/50 lipome rénal, dose élevée 3 mâles/50 et 1 femelle/50 liposarcome rénal.

Tableau 4 : Mutagénicité

Test d'Ames	résultat négatif
Test du lymphome de la souris	résultat négatif
Aberrations chromosomiques	résultat négatif
Test de synthèse non programmée de l'ADN	résultat négatif
Test du micronoyau	résultat négatif

Tableau 5 : Reproduction et tératologie

Espèce/voie d'administration	Dose en mg/kg/jour	Signes de toxicité
Rat, voie orale Fonction reproductrice et fécondité (Segment I)	4, 20, 100	F ₀ : Léthargie liée à la dose, gain de poids légèrement réduit chez les mâles aux doses de 20 et de 100 mg avant l'accouplement, gain de poids variable après l'accouplement. Cycle œstral irrégulier et intervalle pré coïtal prolongé à la dose élevée. Lésions du foie à la dose élevée chez 2 femelles. F ₁ : Variations de croissance non liées à la dose au cours de la gestation et de la lactation chez les femelles. Scores d'activité réduits chez les mâles à la dose de 100 mg. Temps de natation accrus à la dose de 100 mg.
Rat, voie orale Tératologie (Segment II)	4, 20, 100	Mortalité : 3 femelles sont mortes et 2 femelles ont été sacrifiées à la dose élevée. Léthargie, ataxie et piloérection. Diminution passagère du gain de poids. Poids fœtal diminué à la dose élevée. Résorptions précoces et perte post-implantation accrue chez les animaux traités et les témoins. Nécropsie : À la dose de 20 mg, quatre fœtus ont présenté des anomalies des tissus mous et squelettiques. À la dose élevée, une variation légèrement plus marquée associée à : une réduction de poids touchant le cerveau, l'architecture des tissus mous et l'ossification squelettique et la médullosurrénale ayant pris un ton plus foncé. Observations macroscopiques des viscères : Observation extérieure – Changements généralement comparables aux valeurs moyennes des animaux témoins historiques, sauf pour ce qui est de la petite taille des fœtus à la dose élevée. Observations internes – Changements comparables aux valeurs moyennes des animaux témoins historiques ou des témoins de l'étude, sauf pour ce qui est des faibles réductions du degré d'ossification des os crâniens, des sternèbres et des vertèbres caudales à la dose élevée; ces changements ont été considérés comme étant associés à un poids fœtal réduit.
Lapin, voie orale Tératologie (Segment II)	1, 4, 16	Sédation, diminution passagère du gain de poids. Perte accrue pré-implantation à la faible dose et perte post-implantation à la dose élevée. Parmi les changements, 3 fœtus de petite taille à la dose moyenne, absence accrue de sternèbres à la dose élevée et degré accru d'ossification incomplète aux doses faible et moyenne.

Espèce/voie d'administration	Dose en mg/kg/jour	Signes de toxicité
Rat, voie orale Développement péri- et post-natal (Segment III)	4, 20, 100	Léthargie liée à la dose, démarche vacillante et ataxie. Respiration haletante et altération du réflexe de redressement aux doses moyenne et élevée. Diminution du gain de poids et décès de 2 animaux à la dose élevée. À la dose élevée, dans les portées, réductions importantes de la survie pré- et post-natales, de la taille moyenne de la portée au cours de la lactation et du poids de naissance des rejets, une cannibalisation généralisée et blessures infligées d'origine maternelle.
Rat, voie orale Production de lait		Le zolpidem a inhibé la sécrétion de lait. La dose sans effet était de 4 mg/kg ou l'équivalent de 6 fois la dose recommandée chez l'humain exprimée en mg/m ² .

RÉFÉRENCES

1. Balkin TJ, O'Donnell VM, Wesensten N, McCann U, Belenky G. Comparison of the daytime sleep and performance effects of zolpidem versus triazolam. *Psychopharmacology (Berl)* 1992;107(1):83-8.
2. Berry RB; Patet PB. Effect of zolpidem on the efficacy of continuous positive airway pressure as treatment for obstructive sleep apnea. *Sleep* 2006;29(8):1052-1056.
3. Bradshaw DA, Ruff GA, Murphy DP. An oral hypnotic medication does not improve continuous positive airway pressure compliance in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 2006;130(5):1369-76.
4. Cluydts R, Peeters K, de Bouyalsky I, Lavoisy J. Comparison of continuous versus intermittent administration of zolpidem in chronic insomniacs: a double-blind, randomized pilot study. *J Int Med Res* 1998;26(1):13-24.
5. Dockhorn RJ, Dockhorn DW. Zolpidem in the treatment of short-term insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Neuropharmacol* 1996;19(4):333-40.
6. Fairweather DB, Kerr JS, Hindmarch I. The effects of acute and repeated doses of zolpidem on subjective sleep, psychomotor performance and cognitive function in elderly volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43(6):597-601.
7. Fleming J, Moldofsky H, Walsh JK, Scharf M, Nino-Murcia G, Radonjic D. Comparison of the residual effects and efficacy of short term zolpidem, flurazepam and placebo in patients with chronic insomnia. *Clin Drug Investig* 1995;9(6):303-13.
8. Frattola L, Maggioni M, Cesana B, Priore P. Double blind comparison of zolpidem 20 mg versus flunitrazepam 2 mg in insomniac in-patients. *Drugs Exp Clin Res* 1990;16(7):371-6.
9. Hajak G, Cluydts R, Declerck A, Estivill SE, Middleton A, Sonka K, *et al.* Continuous versus non-nightly use of zolpidem in chronic insomnia: results of a large-scale, double-blind, randomized, outpatient study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17(1):9-17. Erratum in : *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17(4):206.
10. Jacobs GD, Pace-Schott EF, Stickgold R, Otto MW. Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia: a randomized controlled trial and direct comparison. *Arch Intern Med* 2004;164:1888-1896.
11. Kudo Y, Kawakita Y, Saito M, Nishimura T, Nakajima T, Ogawa N, *et al.*, Clinical efficacy and safety of zolpidem on insomnia: a double-blind comparative study with zolpidem and nitrazepam. *Rinsho Iyaku* 1993;9:79-105.

12. Kummer J, Guendel L, Linden J, Eich FX, Attali P, Coquelin JP, *et al.* Long-term polysomnographic study of the efficacy and safety of zolpidem in elderly psychiatric inpatients with insomnia. *J Int Med Res* 1993;21(4):171-84.
13. Leppik IE, Roth-Schechter GB, Gray GW, Cohn MA, Owens D. Double-blind, placebo-controlled comparison of zolpidem, triazolam, and temazepam in elderly patients with insomnia. *Drug Dev Res* 1997;40(3):230-238.
14. Lorizio A, Terzano MG, Parrino L, Cesana BM, Priore P. Zolpidem: A double-blind comparison of the hypnotic activity and safety of a 10-mg versus 20-mg dose. *Curr Ther Res* 1990;47(5) : 889-98.
15. Monti JM, Alvariano F, Monti D. Conventional and power spectrum analysis of the effects of zolpidem on sleep EEG in patients with chronic primary insomnia. *Sleep* 2000 ;23(8):1075-84.
16. Monti JM, Monti D, Estévez F, Giusti M. Sleep in patients with chronic primary insomnia during long-term zolpidem administration and after its withdrawal. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11(4):255-63.
17. Perlis ML, McCall WV, Krystal AD, Walsh JK. Long-term, non-nightly administration of zolpidem in the treatment of patients with primary insomnia. *J Clin Psychiatry* 2004;65(8):1128-37.
18. Roger M, Attali P, Coquelin JP. Multicenter, double-blind, controlled comparison of zolpidem and triazolam in elderly patients with insomnia. *Clin Ther* 1993;15(1):127-36.
19. Rosenberg J, Ahlstrom F. Randomized, double blind trial of zolpidem 10 mg versus triazolam 0.25 mg for treatment of insomnia in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1994;12(2):88-92.
20. Roth T, Soubrane C, Titeux L, Walsh JK. Efficacy and safety of zolpidem-MR: a double-blind, placebo-controlled study in adults with primary insomnia. *Sleep Med* 2006;7(5) 397-406.
21. Steens RD, Pouliot Z, Millar TW, Kryger MH, George CF. Effects of zolpidem and triazolam on sleep and respiration in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep* 1993;16(4):318-26.
22. Terzano MG, Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, Di Giovanni G, Smerieri A. Sensitivity of cyclic alternating pattern to prolonged pharmacotherapy: a 5-week study evaluating zolpidem in insomniac patients. *Clin Neuropharmacol* 1997;20(5):447-54.
23. Uchimura N, Nakajima T, Hayash K, Nose I, Hashizume Y, Ohyama T, *et al.* Effect of zolpidem on sleep architecture and its next-morning residual effect in insomniac patients:

a randomized crossover comparative study with brotizolam. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30(1):22-9.

24. Voshaar RC, van Balkom AJ, Zitman FG. Zolpidem is not superior to temazepam with respect to rebound insomnia: a controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14(4):301-6.
25. Walsh JK, Roth T, Randazzo A, Erman M, Jamieson A, Scharf M, *et al.* Eight weeks of non-nightly use of zolpidem for primary insomnia. *Sleep* 2000;23(8):1087-96.
26. Walsh JK. Zolpidem “as needed” for the treatment of primary insomnia: A double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med Rev* 2002;6 Suppl 1:S7-10; discussion S10 -1, S31 -3.
27. Zammit GK, Corser B, Doghramji K, Fry JM, James S, Krystal A. *et al.* Sleep and residual sedation after administration of zaleplon, zolpidem, and placebo during experimental middle-of-the-night awakening. *J Clin Sleep Med* 2006;2(4):417-23.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOMMATEUR**

T/C **SUBLINOX^{MD}**

**Tartrate de zolpidem en comprimés sublinguaux
à dissolution orale**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée par suite de l'approbation de la vente au Canada de SUBLINOX et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents sur SUBLINOX. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

**CE QUE JE DOIS SURTOUT SAVOIR AU SUJET DE
SUBLINOX**

Mises en garde et précautions importantes

Troubles complexes du comportement liés au sommeil

On a signalé des cas de personnes qui se levaient sans être complètement réveillées après avoir pris SUBLINOX et qui se livraient à des activités sans en être conscientes. Le lendemain, elles ne conservaient aucun souvenir de ces activités. Ce comportement inhabituel est plus susceptible de se produire lorsque SUBLINOX est pris avec de l'alcool ou d'autres médicaments pouvant entraîner de la somnolence, par exemple ceux administrés dans le traitement de la dépression ou de l'anxiété. Les activités auxquelles vous vous livrez en pareille situation peuvent vous mettre en danger, ainsi que les personnes de votre entourage. Conduire une voiture, quitter le domicile, préparer des repas ou manger, parler au téléphone, etc., comptent parmi les activités qui ont été signalées.

Important :

1. Ne prenez pas une dose plus élevée de SUBLINOX que celle prescrite.
2. Ne prenez pas SUBLINOX si vous consommez de l'alcool.
3. Ne prenez pas SUBLINOX si vous avez déjà eu des épisodes de somnambulisme ou si vous avez des antécédents familiaux de somnambulisme.
4. Consultez votre médecin si vous présentez un trouble qui nuit à votre sommeil, par exemple le mouvement involontaire des membres (pendant le sommeil) ou le syndrome des jambes sans repos (besoin impérieux de bouger les jambes, généralement accompagné de sensations inconfortables et désagréables qui apparaissent ou s'aggravent pendant les périodes d'inactivité, surtout le soir et la nuit).
5. Mentionnez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments vendus sans ordonnance et les produits à base d'herbes médicinales. Votre médecin vous

dira si vous pouvez prendre SUBLINOX avec vos autres médicaments.

6. Vous et vos proches devez surveiller l'apparition des comportements inhabituels décrits ci-dessus. Si vous découvrez que vous vous êtes livré à *une activité semblable, quelle qu'elle soit*, et n'en avez gardé aucun souvenir, communiquez immédiatement avec votre médecin.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

SUBLINOX est un somnifère (sédatif-hypnotique). SUBLINOX est utilisé chez les adultes dans le traitement à court terme d'un trouble du sommeil appelé insomnie. Le principal symptôme de l'insomnie est la difficulté à s'endormir. SUBLINOX ne doit pas être administré aux enfants de moins de 18 ans.

Effet de ce médicament

SUBLINOX est l'un des somnifères délivrés sur ordonnance qui possèdent généralement des propriétés semblables, comme un effet calmant.

Si votre médecin vous a prescrit des somnifères, vous devriez en considérer autant les risques que les bienfaits. Ce médicament comporte des limites et des risques importants, notamment :

- vous pouvez développer une dépendance à ce médicament;
- ce médicament peut nuire à votre vigilance ou à votre mémoire, surtout s'il n'est pas pris exactement comme il a été prescrit. (*Voir Mises en garde et précautions.*)

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas SUBLINOX si :

- vous souffrez de myasthénie grave (trouble musculaire);
- vous présentez une insuffisance hépatique grave (problèmes de foie);
- vous souffrez d'une maladie pulmonaire ou respiratoire grave, incluant l'apnée du sommeil;
- vous avez déjà eu des épisodes de somnambulisme, ou s'il y a des antécédents de somnambulisme dans votre famille;
- vous êtes allergique au zolpidem ou à l'un des ingrédients inactifs. Consultez ci-dessous la section « Ingrédients non médicinaux ». Les signes de réaction allergique comprennent : enflure du visage, sensation que la gorge se resserre ou difficulté à respirer peu de temps après avoir pris SUBLINOX.

Ingrédient médicinal

Tartrate de zolpidem

Ingrédients non médicinaux

Cellulose microcristalline silicifiée, croscarmellose sodique, mannitol, saccharine sodique, silice sublimée, stéarate de magnésium.

Présentations

Comprimés à dissolution orale rapide à placer sous la langue, en teneurs de 5 et de 10 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**Mises en garde et précautions importantes**

Troubles complexes du comportement liés au sommeil :
Voir la section **Ce que je dois surtout savoir au sujet de SUBLINOX**

Importance de diagnostiquer les autres affections existantes

Les troubles du sommeil peuvent être un symptôme de nombreux troubles physiques et psychiatriques. Votre médecin devra évaluer vos antécédents médicaux avant d'instaurer un traitement par SUBLINOX. Si vos troubles du sommeil persistent après un traitement de 7 à 10 jours, c'est un signe de la présence d'une autre affection à l'origine de vos troubles qui doit être évaluée par votre médecin. L'aggravation de vos troubles du sommeil ou l'apparition de pensées ou de comportements anormaux peuvent être la conséquence d'un trouble psychiatrique ou physique non diagnostiqué. De tels résultats ont été révélés au cours de traitements par des médicaments sédatifs/hypnotiques, dont SUBLINOX.

Réactions allergiques graves

De rares cas d'enflure de la langue, de la glotte ou du larynx ont été signalés chez des patients après la première dose ou les doses suivantes de sédatifs-hypnotiques, dont le tartrate de zolpidem. Certains patients ont présenté d'autres symptômes tels qu'essoufflement, resserrement de la gorge, ou nausées et vomissements qui laissent supposer une réaction allergique sous forme de choc (qui se définit comme étant une réaction allergique soudaine, grave et potentiellement mortelle chez une personne sensible à une substance, caractérisée par une chute de la tension artérielle, de la difficulté à respirer, des démangeaisons et de l'enflure). Certains patients ont dû être traités au Service des urgences. Obtenez des soins médicaux d'urgence si vous manifestez ces symptômes après avoir pris SUBLINOX.

Si vous avez manifesté une fois l'un des symptômes décrits ci-dessus, vous devez vous abstenir de reprendre ce médicament.

Vigilance

SUBLINOX peut affecter votre degré de vigilance le jour suivant la prise du médicament. NE CONDUISEZ PAS DE VÉHICULE et ne faites pas fonctionner de machine potentiellement dangereuse avant de savoir comment vous

réagissez à ce médicament.

Troubles de mémoire

SUBLINOX peut causer un type particulier de perte de mémoire (amnésie); il est possible que vous ne gardiez aucun souvenir d'événements qui se sont produits pendant une certaine période de temps, souvent plusieurs heures, après avoir pris le médicament. Ce trou de mémoire est généralement sans conséquence puisque la personne qui prend le somnifère a l'intention de dormir pendant cette période de temps critique. Toutefois, il en va autrement si vous prenez le médicament pour dormir pendant un déplacement, par exemple pendant un vol d'avion, car il est possible que vous vous réveilliez avant que le médicament ne cesse de faire effet. C'est ce qu'on appelle « l'amnésie du voyageur ». NE PRENEZ PAS SUBLINOX lorsque vous ne pouvez pas avoir une nuit de sommeil complète avant d'être de nouveau actif et fonctionnel, par exemple si vous prenez un vol de nuit de moins de 8 heures. Des trous de mémoire peuvent survenir dans ces situations. Votre organisme a besoin de temps pour éliminer le médicament.

Tolérance/Symptômes de sevrage

Les somnifères peuvent devenir moins efficaces s'ils sont utilisés tous les soirs et vous pouvez aussi développer une certaine dépendance.

Lorsque vous prenez SUBLINOX, vous pouvez vous réveiller durant le dernier tiers de la nuit ou ressentir de l'anxiété ou de la nervosité pendant la journée. Si c'est le cas, informez-en votre médecin.

Vous pouvez également ressentir des « effets de sevrage » lorsque vous cessez de prendre le médicament après un traitement d'une semaine ou deux seulement. Mais généralement, ces effets de sevrage sont plus fréquents et graves après de longues périodes d'utilisation continue du médicament. Par exemple, les premières nuits suivant l'arrêt du médicament, il est possible que l'insomnie soit plus grave qu'avant de prendre les somnifères. Ce type de symptôme de sevrage s'appelle « insomnie de rebond ».

Les autres effets de sevrage après l'arrêt brusque de somnifères peuvent aller des sensations désagréables au syndrome de sevrage majeur qui peut se manifester notamment par des crampes abdominales et musculaires, des vomissements, de la transpiration, des tremblements et, rarement, des convulsions. Les symptômes graves se manifestent rarement. Si vous prenez des somnifères depuis longtemps, demandez à votre médecin quand et comment il serait préférable pour vous d'arrêter.

Dépendance/Abus

Tous les somnifères délivrés sur ordonnance peuvent entraîner une dépendance (toxicomanie), surtout lorsqu'ils sont utilisés régulièrement pendant plus de quelques semaines, ou à de fortes doses. Chez certaines personnes, le besoin naît de continuer de prendre ces médicaments, non seulement pour leur effet thérapeutique, mais aussi pour éviter les symptômes de sevrage

ou ressentir des effets non thérapeutiques.

Les personnes qui ont actuellement ou ont déjà eu une dépendance à l'alcool ou à d'autres médicaments peuvent être particulièrement exposées au risque de développer une dépendance aux médicaments de cette classe. Mais **tous les patients sont exposés à un certain risque**. Tenez-en compte avant de prendre ces médicaments pendant plus de quelques semaines.

Changements de l'état mental et de comportements

Divers changements de comportement et des pensées anormales peuvent survenir lorsque vous prenez des somnifères délivrés sur ordonnance, notamment une agressivité et une extraversion qui semblent inaccoutumées. D'autres changements, quoique rares, peuvent être plus inhabituels et extrêmes, notamment : confusion, comportement étrange, agitation, irritabilité, illusions, cauchemars, hallucinations, sentiment de ne plus être soi-même et sentiment d'être plus déprimé, lesquels peuvent entraîner des idées suicidaires.

Il est rarement possible de déterminer si de tels symptômes sont causés par le médicament ou par une maladie qui était présente avant l'utilisation du médicament, ou s'ils se manifestent simplement de façon spontanée. Si vous commencez à avoir des pensées ou des comportements inhabituels et inquiétants pendant que vous prenez SUBLINOX, discutez-en immédiatement avec votre médecin.

Aggravation des effets secondaires

NE CONSOMMEZ PAS D'ALCOOL PENDANT QUE VOUS PRENEZ SUBLINOX. Certains médicaments peuvent également aggraver les effets secondaires qui se manifestent chez certains patients qui prennent SUBLINOX (*voir Interactions avec ce médicament*).

Personnes âgées (65 ans et plus) : Un risque accru de chutes et de fractures a été signalé chez les personnes âgées qui prennent des somnifères comme SUBLINOX. On recommande l'administration d'une dose plus faible chez les personnes âgées (*voir Utilisation appropriée de ce médicament*).

Effets sur la grossesse

Certains somnifères ont été associés à des anomalies congénitales lorsqu'ils sont pris durant les premiers mois de la grossesse. On ne sait pas encore si SUBLINOX peut avoir des effets similaires. De plus, on sait que les somnifères pris dans les dernières semaines de la grossesse ont un effet sédatif sur le fœtus et peuvent également causer des symptômes de sevrage après la naissance du bébé. Par conséquent, **VOUS NE DEVEZ PAS PRENDRE SUBLINOX** pendant toute la durée de la grossesse, cela pourrait être préjudiciable au fœtus.

Femmes qui allaitent : SUBLINOX passe dans le lait maternel. Par conséquent, si vous allaitez, il faut éviter de prendre ce médicament. Votre médecin en discutera avec vous. **AVANT d'utiliser SUBLINOX, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :**

- vous souffrez d'une maladie pulmonaire ou de troubles respiratoires;
- vous êtes atteint de myasthénie grave;
- vous êtes atteint de toute autre maladie;
- vous souffrez de dépression ou avez des antécédents de dépression ou d'idées suicidaires;
- vous prenez d'autres médicaments, incluant les médicaments vendus sans ordonnance et les produits à base d'herbes médicinales;
- vous consommez de l'alcool;
- vous avez déjà eu des réactions inattendues à l'alcool ou à un sédatif (irritabilité, agressivité, hallucinations, etc.);
- vous avez des antécédents de dépendance aux drogues ou à l'alcool ou de toxicomanie;
- vous êtes atteint d'une maladie hépatique ou rénale;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous devenez enceinte pendant que vous prenez ce médicament;
- vous allaitez.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

N'utilisez pas SUBLINOX si vous consommez de l'alcool. **N'utilisez pas SUBLINOX** avec d'autres médicaments vendus avec ou sans ordonnance ou avec des produits à base d'herbes médicinales avant d'en avoir d'abord discuté avec votre médecin ou votre pharmacien.

SUBLINOX peut entraîner des effets secondaires plus marqués lorsqu'il est administré en association avec ce qui suit :

- alcool
- autres tranquillisants ou somnifères
- antihistaminiques sédatifs
- anticonvulsivants (médicaments utilisés pour maîtriser ou prévenir les convulsions)
- analgésiques narcotiques
- antipsychotiques, antidépresseurs et autres psychotropes (médicaments qui agissent sur l'humeur) qui peuvent eux-mêmes avoir un effet somnolent.

D'autres médicaments peuvent avoir des interactions avec SUBLINOX en modifiant le métabolisme du médicament par l'enzyme CYP3A4 dans le foie, notamment :

- les inhibiteurs du CYP3A4 comme l'érythromycine, la clarithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole et le ritonavir;
- les inducteurs du CYP3A4 comme la rifampicine ou la rifampine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et le millepertuis.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**Comment dois-je prendre SUBLINOX?**

- Suivez les directives de votre médecin quant à la façon de prendre SUBLINOX, le moment de le prendre et la période pendant laquelle vous devez le prendre. Ne prenez pas plus que la dose de SUBLINOX qui vous a été prescrite.
- **Prenez SUBLINOX immédiatement avant le coucher. Ne prenez pas SUBLINOX au milieu de la nuit ni à aucun autre moment.**
- **Ne prenez pas SUBLINOX si vous ne pouvez pas avoir une nuit complète de sommeil (7-8 heures) avant de devoir être actif.**
- Pour un endormissement plus rapide, SUBLINOX NE DOIT PAS être pris avec de la nourriture ou immédiatement après un repas.
- **Ne prenez pas SUBLINOX si vous consommez de l'alcool.**
- **Ne conduisez pas de voiture** et ne manœuvrez pas de machine potentiellement dangereuse jusqu'à ce que vous sachiez de quelle façon ce médicament agira sur vous le lendemain.
- Ne prenez pas le comprimé si le sceau sur la plaquette alvéolée est brisé ou si la pellicule renfermant le comprimé est brisée.
- Pour ouvrir la plaquette alvéolée, séparez les alvéoles individuelles aux perforations. Retirez la première couche de papier et exercez une pression sur le comprimé pour qu'il traverse la feuille métallique.
- Placez le comprimé entier sous la langue où il se dissoudra. Vous ne devez pas mâcher le comprimé, ni l'avaler, ni le prendre avec de l'eau.
- Le traitement par SUBLINOX ne doit habituellement pas durer plus de 7 à 10 jours consécutifs. **Ne prenez pas SUBLINOX** pendant plus de 7 à 10 jours consécutifs sans avoir d'abord consulté votre médecin.
- Consultez votre médecin si votre insomnie s'aggrave ou ne s'atténue pas dans les 7 à 10 jours; cela pourrait signifier qu'une autre affection est à l'origine de vos troubles du sommeil.
- **Ne prenez pas SUBLINOX** s'il ne vous a pas été prescrit.
- SUBLINOX n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans. **Ne prenez pas SUBLINOX si vous avez moins de 18 ans.**
- Si vous prenez une dose trop élevée de SUBLINOX (surdosage), communiquez immédiatement avec votre médecin ou le centre antipoison, ou obtenez des soins médicaux d'urgence.

Dose habituelle :

Adultes : La dose initiale recommandée est de 5 mg chez les femmes et de 5 ou 10 mg chez les hommes, une fois par jour, immédiatement avant le coucher, quand le patient dispose d'au

moins 7 à 8 heures avant l'heure de réveil prévue. La dose quotidienne totale de SUBLINOX ne doit pas dépasser 10 mg.

Personnes âgées (65 ans et plus)

La dose recommandée de SUBLINOX chez ces patients est de 5 mg.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

La dose recommandée de SUBLINOX chez ces patients est de 5 mg.

Surdosage

En cas de surdosage présumé, communiquez immédiatement avec votre médecin ou le centre antipoison le plus proche ou présentez-vous au service des urgences le plus proche, même si vous vous sentez bien.

Les signes de surdosage peuvent aller de la somnolence à une perte de conscience. Des troubles cardiaques et respiratoires ont également été signalés.

Oubli d'une dose

Vous devez prendre SUBLINOX uniquement avant de vous coucher ou d'aller dormir, ou lorsque vous êtes couché et n'arrivez pas à vous endormir.

Si vous oubliez de prendre votre comprimé au coucher, ne le prenez pas à d'autres moments, car vous pourriez vous sentir somnolent, étourdi ou confus pendant la journée. Ne prenez pas SUBLINOX au milieu de la nuit. Ne doublez pas la dose de SUBLINOX pour compenser une dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires graves de SUBLINOX comprennent :

- **Se lever sans être complètement réveillé et faire une activité sans en être conscient** (*Voir Mises en garde et précautions importantes, Troubles complexes du comportement liés au sommeil.*)
- **Pensées et comportements anormaux.** Les symptômes comprennent : comportement plus extraverti ou agressif que d'habitude, confusion, agitation, hallucinations, aggravation d'une dépression, de pensées ou d'actions suicidaires.
- **Pertes de mémoire**
- **Anxiété**
- **Réactions allergiques graves**
Les symptômes comprennent : enflure de la langue ou de la gorge, difficultés à respirer, nausées et vomissements. Obtenez de l'aide médicale d'urgence immédiatement si vous manifestez ces symptômes après avoir pris SUBLINOX.

Appelez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets secondaires ci-dessus ou tout autre effet

secondaire qui vous préoccupe pendant que vous prenez SUBLINOX.

Les effets secondaires les plus fréquents associés à SUBLINOX sont :

- somnolence
- étourdissements
- diarrhée
- sensation d'être drogué
- fatigue
- céphalées

Il est possible que vous ressentiez de la somnolence même le lendemain de la prise de SUBLINOX.

Après avoir pris SUBLINOX, ne conduisez pas de véhicule et n'exercez aucune activité dangereuse avant de vous sentir complètement réveillé.

Les patients âgés sont particulièrement exposés aux effets secondaires. Une somnolence excessive chez les patients âgés pourrait entraîner des chutes et des fractures. On recommande l'administration d'une dose plus faible chez les personnes âgées (voir **Utilisation appropriée de ce médicament**). **Lorsque vous cessez de prendre un somnifère**, vous pouvez manifester certains symptômes pendant 1 ou 2 jours, tels que : troubles du sommeil, nausées, bouffées vasomotrices, étourdissements, pleurs incontrôlés, vomissements, crampes abdominales, crises de panique, nervosité et douleurs dans la région de l'estomac (voir **Mises en garde et précautions, Tolérance/Symptômes de sevrage**).

Les effets secondaires de SUBLINOX ne sont pas tous énumérés ici. Pour plus de renseignements, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

Consultez votre médecin pour avoir des conseils médicaux sur les effets secondaires.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez des soins médicaux d'urgence
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent	Somnolence, étourdissements, diarrhée, « sentiment d'être drogué », fatigue, céphalées	✓		
	Réactions inattendues telles que : excitation, agitation, hyperactivité, hallucinations, aggravation de l'insomnie, agressivité, irritabilité, accès de rage, psychoses et comportement violent Humeur dépressive	✓	✓	
	Réactions allergiques graves (enflure de la langue ou de la gorge, difficultés à respirer, nausées et vomissements)			✓
	Difficultés à respirer		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez des soins médicaux d'urgence
	Effets du sevrage (crampes abdominales et musculaires, vomissements, transpiration, tremblements et, rarement, convulsions)		✓	
Rare	Somnambulisme – se lever la nuit sans être complètement réveillé et faire des activités et n'en garder aucun souvenir le lendemain		✓	
Très rare	Pensées de mort ou de suicide		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous présentez des effets secondaires imprévus pendant que vous prenez SUBLINOX, communiquez immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez SUBLINOX à une température si situant entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F), à l'abri de la lumière et de l'humidité. Gardez SUBLINOX et tous les médicaments hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

Renseignements généraux sur SUBLINOX

- Les médicaments peuvent parfois être prescrits pour des cas autres que ceux décrits dans ce dépliant de Renseignements pour le consommateur.
- N'utilisez pas SUBLINOX pour une raison autre que celle pour laquelle il vous a été prescrit.
- Ne donnez pas SUBLINOX à une autre personne, même si vous croyez qu'elle présente les mêmes symptômes que vous. Ce médicament pourrait lui causer du tort, et c'est illégal.

Ce dépliant de Renseignements pour le consommateur résume les renseignements les plus importants au sujet de SUBLINOX.

Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements, adressez-vous à votre médecin. Vous pouvez demander à votre médecin ou à votre pharmacien des renseignements sur SUBLINOX qui figurent dans la section destinée aux professionnels de la santé.

Pour en savoir plus sur SUBLINOX, vous pouvez également appeler Bausch Health, Canada Inc. au 1-866-361-4261.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/nouvelles/salle-medias/avis-mises-garde/declaration-effets-indesirables.html>) des déclarations des effets indésirables pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, peuvent être consultés à l'adresse suivante : <http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp> ou en communiquant avec Bausch Health, Canada Inc. au 1-800-361-4261.

Ce dépliant a été préparé par :
Bausch Health, Canada Inc.
 2150 boulevard St-Elzéar, ouest
 Laval, Québec H7L 4A8
 Canada

SUBLINOX^{MD} est une marque déposée d'OREXO AB.

Dernière révision : 4 juillet 2019