

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **IVADAL**^{MC}

(tartrate de zolpidem)

Comprimés dosés à 10 mg

Hypnotique

sanofi-aventis Canada Inc.
2150, boul. Saint-Elzéar Ouest
Laval (Québec) H7L 4A8

Date de révision :
7 juillet 2011

N° de contrôle de la présentation : 141383

NOM DU PRODUIT

 **IVADAL^{MC}**
(tartrate de zolpidem)

Comprimés dosés à 10 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Hypnotique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

IVADAL (tartrate de zolpidem) est un hypnotique à courte durée d'action, dérivé de l'imidazopyridine. Il appartient à une nouvelle famille chimique non reliée par sa structure aux autres hypnotiques existants. Bien que le zolpidem soit un hypnotique non relié par sa structure chimique aux benzodiazépines, aux barbituriques ou à tout autre médicament dont les propriétés hypnotiques sont reconnues, il interagit avec un complexe récepteur GABAergique-benzodiazépinique et possède certaines propriétés pharmacologiques des benzodiazépines.

Lorsqu'on administre des hypnotiques, il se peut que la demi-vie de distribution ($t_{1/2\alpha}$) et la demi-vie d'élimination ($t_{1/2\beta}$) du médicament et de ses éventuels métabolites actifs influencent la durée de l'effet hypnotique et le tableau d'innocuité. Quand ces demi-vies sont longues, le médicament ou ses métabolites peuvent s'accumuler pendant les périodes de prise régulière au coucher et perturber les fonctionnements cognitif et moteur durant les heures de veille. Si les demi-vies sont courtes, le médicament et ses métabolites seront éliminés avant la prise de la prochaine dose. Ainsi, les effets résiduels liés à la sédation et à la dépression du système nerveux central (SNC) devraient être minimes, voire nuls. Si la demi-vie d'élimination du médicament est très courte, il se peut qu'une carence relative (au niveau des sites récepteurs) se manifeste à un moment donné pendant la période qui sépare 2 prises nocturnes. Cette séquence d'événements peut expliquer les 2 constatations cliniques suivantes, observées après plusieurs semaines de traitement (prise régulière au coucher) par des hypnotiques à élimination rapide : 1) augmentation des réveils au cours du dernier tiers de la nuit et 2) accentuation de l'anxiété pendant le jour (voir la section MISES EN GARDE).

Pharmacodynamie

On a émis l'hypothèse selon laquelle les propriétés sédatives, anticonvulsivantes, anxiolytiques et myorelaxantes du médicament seraient attribuables à la modulation d'une sous-unité du récepteur-canal GABA_A, perméable aux ions chlorure, du complexe macromoléculaire. Le principal site modulateur du complexe récepteur GABA_A se situe sur la sous-unité alpha (α); on le qualifie de récepteur benzodiazépinique (BZ) ou oméga (ω). On a différencié au moins 3 sous-types de récepteur ω .

Bien que le zolpidem soit un hypnotique non relié par sa structure chimique aux benzodiazépines, aux barbituriques ou à tout autre médicament dont les propriétés hypnotiques sont reconnues, il interagit avec un complexe récepteur GABAergique-benzodiazépinique et possède certaines propriétés pharmacologiques des benzodiazépines. Contrairement aux benzodiazépines, qui se lient de façon non sélective aux sous-types du récepteur ω , les activant tous, le zolpidem se fixe *in vitro* de préférence au récepteur ω_1 , son rapport d'affinité avec les sous-unités alpha₁/alpha₅ étant élevé. On trouve principalement les récepteurs ω_1 sur la lame IV des aires corticales sensorimotrices, dans le locus niger (pars reticulata), la couche moléculaire du cervelet, le bulbe olfactif, le noyau ventral du complexe thalamique, la protubérance annulaire, le colliculus inférieur et le pallidum. La liaison sélective du zolpidem au récepteur ω_1 n'est pas absolue, mais elle peut expliquer l'absence relative d'effets myorelaxant et anticonvulsivant lors d'études menées chez les animaux ainsi que la préservation du sommeil profond (stades 3 et 4) durant les essais ayant porté sur le zolpidem administré aux doses hypnotiques à des humains.

Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique d'IVADAL se caractérise par une absorption rapide du médicament à partir du tractus gastro-intestinal et sa courte demi-vie d'élimination chez les sujets sains. Au cours d'un essai croisé où l'on a administré à 45 sujets en bonne santé une seule dose de comprimés de tartrate de zolpidem dosés à 5 ou à 10 mg, les concentrations maximales moyennes (C_{max}) étaient respectivement de 59 ng/mL (plage de 29 à 113) et de 121 ng/mL (plage de 58 à 272); ces concentrations ont été obtenues après un délai moyen (T_{max}) de 1,6 heure dans les 2 cas. La demi-vie d'élimination moyenne d'IVADAL était de 2,6 heures (plage de 1,4 à 4,5) et de 2,5 heures (plage de 1,4 à 3,8) respectivement pour les comprimés dosés à 5 et à 10 mg. IVADAL s'est converti en métabolites inactifs principalement éliminés par excrétion rénale. Il présentait une cinétique linéaire aux doses allant de 5 à 20 mg. Sa liaison aux protéines totales atteignait $92,5 \pm 0,1$ % et est demeurée constante, sans égard à la concentration (de 40 à 790 ng/mL). Il n'y a pas eu d'accumulation de zolpidem chez les jeunes adultes à la suite de l'administration au coucher de comprimés de tartrate de zolpidem dosés à 20 mg pendant 2 semaines.

Effets des aliments

Une étude des effets des aliments menée chez 30 sujets volontaires de sexe masculin en bonne santé a permis de comparer les caractéristiques pharmacocinétiques d'IVADAL dosé à 10 mg lorsque le médicament était administré à jeun ou 20 minutes après la prise d'un repas. Les résultats ont révélé que, en présence d'aliments, l'aire sous la courbe (ASC) et la C_{max} moyennes diminuaient respectivement de 15 % et de 25 %, tandis que le T_{max} moyen s'allongeait de 60 % (passant de 1,4 à 2,2 heures). La demi-vie demeurait cependant inchangée. Ces résultats incitent à penser que l'endormissement sera plus rapide si l'on s'abstient de prendre IVADAL au moment d'un repas ou immédiatement après un repas.

Personnes âgées

Chez le patient âgé, la dose d'IVADAL doit être de 5 mg (voir les sections PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION). Cette recommandation se fonde sur les résultats de plusieurs études au cours desquelles les C_{max} , $T_{1/2}$ et ASC étaient en moyenne significativement plus élevées que les résultats observés chez les jeunes adultes. Durant une étude menée chez 8 sujets âgés (≥ 70 ans), les moyennes de la C_{max} , de la $T_{1/2}$ et de l'ASC ont augmenté de façon significative par rapport à ce qu'elles étaient chez des adultes plus jeunes (âgés de 20 à 40 ans) après la prise par voie orale d'une seule dose de zolpidem dosé à 20 mg, soit respectivement de 50 % (255 vs 384 ng/mL), de 32 % (2,2 vs 2,9 h) et de 64 % (955 vs 1 562 ng h/mL). Il n'y a pas eu d'accumulation d'IVADAL chez les sujets âgés à la suite de la prise par voie orale au coucher du médicament dosé à 10 mg pendant 1 semaine.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

On a comparé les caractéristiques pharmacocinétiques d'IVADAL chez 8 patients atteints d'insuffisance hépatique chronique aux résultats obtenus chez des sujets sains. À la suite de l'administration par voie orale d'une seule dose de zolpidem à 20 mg, la C_{max} et l'ASC moyennes étaient respectivement 2 fois (250 vs 499 ng/mL) et 5 fois (788 vs 4 203 ng h/mL) plus élevées chez les insuffisants hépatiques. Le T_{max} n'a toutefois pas changé. La demi-vie moyenne de 9,9 h (plage de 4,1 à 25,8 h) chez les patients cirrhotiques était plus longue que celle observée chez les sujets normaux, soit 2,2 h (plage de 1,6 à 2,4 h). Il faut modifier la posologie en conséquence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Aucune étude n'a porté sur l'emploi d'IVADAL en présence d'insuffisance hépatique grave (voir les sections CONTRE-INDICATIONS, PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Les caractéristiques pharmacocinétiques d'IVADAL ne différaient pas significativement chez les insuffisants rénaux. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients dont la fonction rénale est perturbée; il est toutefois recommandé de suivre le patient de près par mesure de précaution.

Les paramètres pharmacocinétiques du tartrate de zolpidem ont été évalués chez 11 patients atteints d'insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine moyenne de $6,5 \pm 1,5$ mL/min) traités par hémodialyse 3 fois par semaine ayant reçu du zolpidem par voie orale à raison de 10 mg par jour pendant 14 ou 21 jours. Aucune différence significative sur le plan statistique n'a été observée par rapport à la C_{max} , au T_{max} , à la demi-vie et à l'ASC entre le premier et le dernier jours d'administration du médicament une fois la concentration de départ ajustée. Le jour 1, la C_{max} était de 172 ± 29 ng/mL (plage de 46 à 344 ng/mL). Après l'administration du médicament pendant 14 ou 21 jours, elle était de 203 ± 32 ng/mL (plage de 28 à 316 ng/mL). Le jour 1, le T_{max} était de $1,7 \pm 0,3$ h (plage de 0,5 à 3,0 h); après l'administration réitérée du médicament, il était de $0,8 \pm 0,2$ h (plage de 0,5 à 2,0 h). Cette variation s'explique par le fait que le prélèvement des échantillons sanguins a débuté le dernier jour 10 heures plutôt que 24 heures après l'administration de la dose précédente. Il en est résulté une concentration résiduelle de médicament et un délai plus court pour atteindre la concentration sérique maximale. Le jour 1, la $T_{1/2}$ était de $2,4 \pm 0,4$ h (plage de 0,4 à 5,1 h). Après l'administration réitérée du médicament, elle était de $2,5 \pm 0,4$ h (plage de 0,7 à 4,2 h). L'ASC était de 796 ± 159 ng h/mL après la première dose et de 818 ± 170 ng h/mL après l'administration réitérée du médicament. Le zolpidem n'était pas hémodialysable. Aucune accumulation du médicament inchangé n'est survenue après 14 à 21 jours.

Essais cliniques

Insomnie passagère : Au cours d'un essai à double insu et groupes parallèles d'une seule nuit où l'on a comparé 2 doses de zolpidem (7,5 et 10 mg) et un placebo, des adultes normaux présentant une insomnie passagère ($n = 462$) ont fait l'objet d'une évaluation pendant la première nuit passée en laboratoire de sommeil. Les résultats de la mesure objective (par enregistrement polysomnographique) du délai d'endormissement, de la durée du sommeil et du nombre de réveils étaient supérieurs à ceux du placebo dans le cas des 2 doses de zolpidem.

Des adultes âgés (moyenne d'âge de 68 ans) normaux présentant une insomnie passagère ($n = 35$) ont fait l'objet d'une évaluation pendant les 2 premières nuits passées en laboratoire de sommeil au cours d'un essai croisé à double insu d'une durée de 2 nuits où l'on a comparé 4 doses de zolpidem (5, 10, 15 et 20 mg) et un placebo. Les résultats étaient supérieurs à ceux du placebo dans le cas de toutes les doses de zolpidem pour ce qui est des 2 principaux paramètres mesurés par l'enregistrement polysomnographique (délai d'endormissement et efficacité du sommeil) et des 4 paramètres subjectifs (durée du sommeil, délai d'endormissement, nombre de réveils et qualité du sommeil).

Insomnie chronique : Des patients externes atteints d'insomnie chronique (n = 75) ont fait l'objet d'une évaluation au cours d'un essai à double insu et groupes parallèles de 5 semaines où l'on a comparé 2 doses de tartrate de zolpidem (10 et 15 mg) et un placebo. La mesure objective (polysomnographique) du délai d'endormissement et de l'efficacité du sommeil a donné les résultats suivants : supériorité du zolpidem dosé à 15 mg sur le placebo les 5 semaines durant; supériorité du zolpidem dosé à 10 mg sur le placebo quant au délai d'endormissement durant les 4 premières semaines et à l'efficacité du sommeil pendant les semaines 2 et 4. Le zolpidem se comparait au placebo pour ce qui est du nombre de réveils aux 2 doses évaluées.

On a évalué le cas de patients externes atteints d'insomnie chronique (n = 141) au cours d'un essai à double insu et groupes parallèles de 4 semaines où l'on a comparé 2 doses de zolpidem (10 et 15 mg) et un placebo. Les résultats de la mesure subjective du délai d'endormissement étaient supérieurs à ceux du placebo dans le cas du zolpidem dosé à 10 mg les 4 semaines durant, tout comme ceux de la mesure subjective du temps total de sommeil, du nombre de réveils et de la qualité du sommeil pendant la première semaine de traitement. Le zolpidem dosé à 15 mg s'est révélé supérieur au placebo pour ce qui est de la mesure subjective du délai d'endormissement durant les 3 premières semaines, du temps total de sommeil au cours de la première semaine, ainsi que du nombre de réveils et de la qualité du sommeil pendant les 2 premières semaines.

Effets résiduels le jour suivant : Il n'y avait aucun signe d'effets résiduels le jour suivant l'administration d'IVADAL (tartrate de zolpidem) au cours de plusieurs études ayant fait appel au test multiple de délai d'endormissement (*Multiple Sleep Latency Test* ou MSLT), au *Digit Symbol Substitution Test* (DSST) et à l'évaluation de la vigilance par le patient. Durant une étude ayant porté sur des patients âgés, on a signalé une baisse peu marquée mais significative sur le plan statistique des résultats par rapport à l'une des méthodes d'évaluation, soit le DSST, mais aucun effet négatif par rapport au MSLT. Au cours d'une autre étude ayant porté sur des patients âgés atteints d'insomnie chronique, aucun signe d'effets résiduels le jour suivant n'a été mis en évidence par le DSST.

Effets de rebond : Aucun signe objectif (polysomnographique) d'insomnie rebond n'a été observé aux doses recommandées les nuits suivant l'interruption de l'administration d'IVADAL durant les études d'évaluation du sommeil. On a signalé des indices subjectifs de perturbation du sommeil chez les personnes âgées la première nuit après l'interruption du traitement à des doses supérieures à celle recommandée chez les gens âgés, soit 5 mg.

Troubles de la mémoire : Les résultats d'études comparatives menées chez des adultes qui faisaient appel à des mesures objectives de la mémoire n'ont révélé aucun signe systématique de trouble de la mémoire le jour suivant l'administration d'IVADAL. Cependant, au cours d'une étude ayant porté sur les doses de 10 et de 20 mg de zolpidem, on a signalé une baisse significative le matin suivant de la mémoire d'évocation de renseignements transmis aux sujets lorsque l'effet du

médicament était maximal, soit 90 minutes après son administration. Autrement dit, ces sujets ont présenté une amnésie antérograde. Les données recueillies sur les effets indésirables faisaient aussi état d'indices subjectifs d'amnésie antérograde associée à l'administration d'IVADAL, surtout à des doses supérieures à 10 mg.

Effets sur les stades du sommeil : Au cours des études qui ont évalué le pourcentage du temps de sommeil passé dans chacun de ses stades, il a été établi que les stades du sommeil étaient généralement préservés après la prise d'IVADAL. Le temps de sommeil passé dans les stades 3 et 4 (sommeil profond) était comparable pour IVADAL et le placebo, seules de faibles variations non systématiques du sommeil paradoxal ayant été signalées à la dose recommandée.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les troubles du sommeil pouvant constituer la manifestation apparente d'une maladie physique et/ou mentale, la décision d'entreprendre un traitement symptomatique de l'insomnie doit être prise seulement après une évaluation rigoureuse de l'état du patient.

Adultes

L'emploi d'IVADAL (tartrate de zolpidem) est indiqué pour le traitement de courte durée et le soulagement symptomatique de l'insomnie se caractérisant par des difficultés d'endormissement, des réveils nocturnes fréquents et/ou un réveil précoce.

On ne doit pas administrer IVADAL pendant plus de 7 à 10 jours consécutifs. L'emploi de ce médicament pendant plus de 2 ou 3 semaines successives commande une réévaluation complète du patient.

Il convient de prescrire IVADAL pour de courtes durées de traitement (entre 7 et 10 jours) et de ne pas fournir une quantité de médicament pour plus de 1 mois de traitement.

L'usage des hypnotiques doit être limité au traitement des cas d'insomnie qui perturbent les capacités de fonctionnement du patient pendant le jour.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les patients âgés sont particulièrement vulnérables aux effets indésirables liés à la dose administrée, notamment la somnolence, les étourdissements ou les troubles de la coordination. Une sédation excessive et inappropriée peut entraîner des chutes ou des accidents fâcheux. En conséquence, la dose d'IVADAL recommandée chez ces patients est de 5 mg (voir les sections PRÉCAUTIONS, Personnes âgées, et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du zolpidem n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Par conséquent, on ne doit pas prescrire ce médicament chez ces patients (voir les sections PRÉCAUTIONS, Enfants, et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi d'IVADAL (tartrate de zolpidem) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à ce médicament ou aux ingrédients entrant dans sa préparation, une insuffisance hépatique grave ou encore une perturbation aiguë et/ou importante de la fonction respiratoire, p. ex., un syndrome grave d'apnée du sommeil.

L'emploi d'IVADAL est également contre-indiqué en présence d'antécédents personnels ou familiaux de somnambulisme.

MISES EN GARDE

COMPORTEMENTS SOMNAMBULIQUES COMPLEXES :

Des comportements somnambuliques complexes, tels que la conduite d'une voiture en dormant (c'est-à-dire conduire une voiture sans être totalement éveillé après la prise d'un sédatif-hypnotique, suivie d'une amnésie quant à l'événement), ont été signalés chez des patients ayant pris IVADAL. D'autres comportements potentiellement dangereux ont également été observés chez des patients qui sont sortis du lit après avoir pris un sédatif-hypnotique et n'étaient pas totalement éveillés, notamment préparer et manger des aliments, faire des appels téléphoniques, quitter la maison, etc. Les patients ne se souviennent habituellement pas de ces événements, comme c'est le cas de la conduite automobile en dormant. Bien que des comportements somnambuliques complexes soient susceptibles de se produire lorsqu'IVADAL est administré seul à des doses thérapeutiques, la prise du médicament en concomitance avec de l'alcool et d'autres dépresseurs du SNC semble augmenter le risque de tels comportements, tout comme l'utilisation d'IVADAL à des doses supérieures à la dose maximale recommandée.

- L'emploi d'IVADAL est contre-indiqué en présence d'antécédents personnels ou familiaux de somnambulisme (voir la section CONTRE-INDICATIONS). Bien que des comportements somnambuliques complexes aient été rapportés tant chez des patients qui avaient des antécédents de somnambulisme que chez des patients qui n'en avaient pas, certaines personnes prédisposées pourraient être davantage exposées au risque de tels comportements durant le traitement par IVADAL.
- Il faut éviter de prendre de l'alcool lors du traitement par IVADAL.
- La prudence est de mise lors de l'emploi concomitant d'autres dépresseurs du SNC (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- L'emploi d'IVADAL est déconseillé chez les personnes atteintes d'autres troubles connus pour influencer sur le sommeil et provoquer des réveils fréquents (p. ex., l'apnée du sommeil, le syndrome des mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil, le syndrome des jambes sans repos), le risque de comportements somnambuliques complexes étant également accru chez ces patients.
- L'utilisation continue d'IVADAL doit être limitée à de courtes périodes (voir les sections INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).
- On doit informer les patients de ne pas dépasser la dose recommandée du médicament.
- Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise IVADAL en concomitance avec de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- En raison du risque pour le patient et la collectivité associé aux comportements somnambuliques complexes, l'arrêt du traitement par IVADAL doit être fortement envisagé chez les patients qui signalent de tels comportements.

Généralités

Il faut faire preuve d'une extrême prudence lorsqu'on administre des benzodiazépines ou des agents de type benzodiazépinique à des patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme.

Étant donné que certains des effets indésirables importants d'IVADAL (tartrate de zolpidem) peuvent être liés à la dose administrée, il convient de prescrire la plus petite dose efficace possible, surtout aux patients âgés.

Une sédation inappropriée et excessive chez les patients âgés pourrait entraîner des chutes ou des accidents fâcheux.

On doit établir la cause de l'insomnie, dans la mesure du possible, et traiter les facteurs sous-jacents avant de prescrire un hypnotique. Un échec thérapeutique après 7 à 10 jours de traitement peut témoigner de la présence d'un trouble mental ou d'une maladie organique primaires devant faire l'objet d'une évaluation à intervalles réguliers.

L'aggravation de l'insomnie ou l'apparition de nouveaux troubles de la pensée ou du comportement peut résulter d'une maladie mentale ou physique non diagnostiquée. On a également rapporté ce genre de manifestations chez des patients qui prenaient des benzodiazépines ou des agents de type benzodiazépinique, dont IVADAL.

Il faut employer IVADAL avec prudence chez les patients ayant des antécédents de réactions paradoxales consécutives à l'ingestion d'alcool ou de sédatifs.

Le lactose est un ingrédient non médicinal d'IVADAL. Ainsi, les patients qui présentent une affection héréditaire rare d'intolérance au galactose (galactosémie ou malabsorption du glucose ou du galactose) ne doivent pas prendre ce médicament.

Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes graves

De rares cas d'œdème de Quincke touchant la langue, la glotte ou le larynx ont été signalés après la première prise ou les prises subséquentes de sédatifs-hypnotiques, y compris IVADAL. Des patients ont également présenté d'autres symptômes, comme de la dyspnée, une obstruction de la gorge ou des nausées et des vomissements évoquant une anaphylaxie; certains d'entre eux ont nécessité une intervention médicale d'urgence. Si l'œdème de Quincke est associé à une enflure de la gorge, de la glotte ou du larynx, il y a un risque d'obstruction des voies aériennes et de décès. Par conséquent, le traitement par IVADAL ne doit pas être repris après la survenue d'un œdème de Quincke attribuable à ce médicament.

Emploi en présence d'une maladie concomitante

On dispose d'une expérience clinique limitée sur l'administration d'IVADAL à des patients atteints d'une maladie concomitante touchant l'organisme entier. On recommande la prudence lorsqu'on prescrit IVADAL à des patients qui présentent des maladies ou un état pathologique pouvant modifier le métabolisme ou les réponses hémodynamiques.

Bien que les résultats d'études n'aient pas révélé qu'IVADAL a des effets dépresseurs respiratoires aux doses hypnotiques chez les patients dont la fonction respiratoire est normale ou atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) bénigne ou modérée, il faut prendre des précautions si IVADAL est prescrit à des patients dont la fonction respiratoire est perturbée étant donné que les sédatifs-hypnotiques peuvent avoir un effet dépresseur sur les centres respiratoires. On a reçu après la commercialisation du médicament des rapports faisant état de cas d'insuffisance respiratoire, dont la plupart avaient trait à des patients présentant déjà une affection respiratoire. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit IVADAL à des patients présentant un syndrome d'apnée du sommeil. L'emploi d'IVADAL est contre-indiqué chez les patients qui présentent une perturbation aiguë et/ou importante de la fonction respiratoire, p. ex., un syndrome grave d'apnée du sommeil (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Les données obtenues chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale traités de façon répétée par IVADAL n'ont pas révélé l'accumulation du médicament ni la modification de ses paramètres pharmacocinétiques. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale; cependant, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Les résultats d'une étude menée chez des sujets ayant une atteinte hépatique ont révélé l'allongement de la demi-vie d'élimination dans ce groupe; par conséquent, il faut entreprendre le traitement à la dose de 5 mg en présence de trouble hépatique et surveiller de près le patient. L'emploi d'IVADAL est contre-indiqué en présence d'insuffisance hépatique grave (voir les sections MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on emploie IVADAL chez les patients qui présentent une myasthénie grave.

Femmes enceintes

L'emploi des benzodiazépines pendant la grossesse peut causer des anomalies fœtales. Les résultats de plusieurs études donnent à penser que l'utilisation des benzodiazépines pendant le premier trimestre de la grossesse entraîne l'augmentation du risque de malformations congénitales.

Aucune étude adéquate et rigoureuse n'a été effectuée chez la femme enceinte. IVADAL ne doit donc être employé pendant la grossesse que si les bienfaits éventuels pour la mère justifient les risques auxquels le fœtus est exposé. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser IVADAL durant la grossesse.

Toute femme en mesure de procréer à qui on prescrit IVADAL doit être avisée des risques possibles pour l'enfant à naître et incitée à consulter son médecin afin de cesser le traitement si elle prévoit tomber enceinte ou pense l'être.

Aucune étude visant à évaluer les effets d'une exposition prénatale au zolpidem n'a été réalisée. Toutefois, la prise de sédatifs-hypnotiques au cours des derniers mois de la grossesse ou pendant le travail peut exposer le nouveau-né à une dépendance physique et à des symptômes de sevrage pendant la période postnatale. Une hypothermie et une dépression respiratoire modérée attribuables aux effets pharmacologiques du médicament peuvent notamment survenir. Une flaccidité néonatale a en outre été observée chez des nourrissons nés de mères ayant reçu des sédatifs-hypnotiques pendant leur grossesse.

On a signalé des cas de dépression respiratoire néonatale grave lors de l'emploi du zolpidem en fin de grossesse, particulièrement lorsque le médicament était pris en concomitance avec d'autres dépresseurs du SNC.

Amnésie

On a signalé des cas d'amnésie antérograde plus ou moins grave consécutive à l'administration de doses thérapeutiques de benzodiazépines ou d'hypnotiques de type benzodiazépinique. IVADAL provoque rarement cet effet. L'amnésie antérograde est un phénomène relié à la dose administrée auquel les patients âgés pourraient être particulièrement exposés. Chez des personnes prenant des benzodiazépines, on a également signalé des cas d'amnésie globale passagère et d'« amnésie du voyageur », ces derniers chez des gens qui avaient pris ce genre de médicament pour s'endormir, souvent au milieu de la nuit, au cours d'un voyage. Les amnésies de ces 2 types sont imprévisibles et ne sont pas forcément liées à la dose administrée. Il faut aviser les patients de ne pas prendre IVADAL s'ils ne peuvent pas dormir une nuit complète (soit pendant 7 ou 8 heures) avant de reprendre leurs activités normales, car ils n'auront pas le temps d'éliminer le médicament de leur organisme.

Troubles de la pensée et autres modifications comportementales psychiatriques

On a signalé la survenue de divers troubles de la pensée et autres modifications du comportement chez des personnes qui utilisaient des agents interagissant avec les récepteurs des benzodiazépines, y compris IVADAL, bien que rarement. Certaines de ces modifications peuvent se caractériser par la diminution de l'inhibition et se manifester par un comportement agressif ou extraverti apparemment excessif, semblable à celui que l'on observe après la prise d'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC. Les modifications de comportement de nature psychotique signalées comprennent les comportements anormaux, l'irritabilité, les hallucinations, la colère, les cauchemars et la dépersonnalisation. D'autres symptômes neuropsychiques peuvent se manifester de façon imprévisible. Ces troubles du comportement, associés à la prise de benzodiazépines ou d'agents de type benzodiazépinique, ont été rapportés plus souvent lors d'une utilisation chronique et/ou de doses élevées; mais peuvent survenir pendant un traitement de courte durée, un traitement d'entretien ou la période de sevrage.

On peut rarement établir avec certitude les causes des troubles du comportement

énumérés ci-dessus. Ils peuvent en effet être imputables à une pharmacothérapie, survenir spontanément ou découler d'une maladie mentale ou physique sous-jacente. Néanmoins, l'apparition de tout nouveau signe ou symptôme préoccupant du comportement exige une évaluation rigoureuse et immédiate. Il faut interrompre la prise du médicament en présence de ces troubles. Les troubles du comportement sont plus susceptibles de survenir chez les personnes âgées.

Lors des essais comparatifs réalisés, < 1 % des adultes souffrant d'insomnie et traités par le zolpidem ont souffert d'hallucinations.

Fonction cognitive

Les benzodiazépines et les agents de type benzodiazépinique peuvent affecter la capacité de concentration, l'attention et la vigilance. Le risque est plus élevé chez les patients âgés et ceux présentant une atteinte cérébrale.

Comportements somnambuliques complexes

Voir la mise en garde encadrée : COMPORTEMENTS SOMNAMBULIQUES COMPLEXES

Dépression

Bien qu'aucune interaction pharmacocinétique ni pharmacodynamique significative sur le plan clinique n'ait été mise en évidence entre IVADAL et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES), la prudence s'impose, comme dans le cas de tout autre sédatif-hypnotique, si ce médicament est prescrit à des patients qui présentent des signes ou des symptômes de dépression qu'un médicament hypnotique pourrait aggraver. Les risques de surdosage intentionnel sont élevés chez le patient dépressif; ce dernier ne devrait donc en tout temps avoir en sa possession que la plus petite quantité possible d'IVADAL. Le traitement par IVADAL pourrait mettre au jour une dépression préexistante. L'insomnie pouvant être un symptôme de dépression, il convient de réévaluer le patient en cas d'insomnie persistante.

Chez des patients dépressifs, l'emploi de sédatifs-hypnotiques a été associé à une accentuation de la dépression donnant parfois lieu à des idées suicidaires.

Effets psychomoteurs

IVADAL, comme tous les autres hypnotiques et sédatifs, a un effet dépressur sur le SNC. En raison de son début d'action rapide, il ne faut prendre ce médicament **qu'immédiatement avant de se coucher.**

Il faut déconseiller aux patients de se livrer à des activités dangereuses exigeant une grande vigilance mentale ou des capacités de coordination motrice, notamment la conduite d'un véhicule automobile ou le maniement de machines, après avoir pris le médicament, ainsi que le jour suivant sa prise, étant donné la perturbation possible de ces capacités à ce moment. Afin de réduire au minimum ce risque, on recommande de dormir toute une nuit (durant 7 ou 8 heures).

On a fait état d'effets additifs à la suite de l'emploi d'IVADAL en association avec de l'alcool. Ce médicament ne doit donc pas être pris en même temps que de l'alcool. Il faut mettre les patients en garde contre des effets conjugués possibles avec d'autres déprimeurs du SNC. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie lorsque IVADAL est administré de façon concomitante avec de tels agents en raison du risque d'effets additifs.

Anxiété et agitation

Bien que ces effets n'aient pas été observés jusqu'à maintenant à la suite de l'administration d'IVADAL, on a noté l'augmentation de l'anxiété et/ou de l'agitation pendant le jour chez des patients utilisant d'autres hypnotiques ayant une courte demi-vie d'élimination. On croit qu'il s'agit d'une manifestation de sevrage entre l'administration de 2 doses.

PRÉCAUTIONS

Abus

Les résultats d'études portant sur le risque d'abus chez d'anciens patients pharmacodépendants ont révélé que les effets de doses uniques d'IVADAL à 40 mg étaient semblables, quoique non identiques, à ceux de doses de diazépam à 20 mg, tandis qu'il était difficile de différencier les effets du tartrate de zolpidem à 10 mg de ceux d'un placebo.

Tolérance

Une certaine perte d'efficacité des effets hypnotiques des benzodiazépines ou d'agents de type benzodiazépinique, y compris IVADAL, peut survenir à la suite d'un emploi répété durant quelques semaines.

Dépendance

L'emploi de sédatifs-hypnotiques, tels qu'IVADAL, peut provoquer une dépendance tant physique que psychologique. Lorsque IVADAL est pris conformément aux recommandations quant à la posologie et à la durée du traitement ainsi qu'aux mises en garde, le risque de symptômes de sevrage ou d'effet rebond est faible. Le risque de dépendance s'accroît avec la dose et la durée du traitement; il est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents de troubles mentaux et/ou de dépendance aux médicaments ou à l'alcool ou encore d'usage abusif de ces substances. On a observé chez ces patients des effets de tolérance, de sevrage ou de rebond lorsqu'ils ont pris IVADAL et que le médicament était utilisé sans respecter les recommandations d'emploi. Comme c'est le cas pour tout autre hypnotique, il faut exercer une étroite surveillance de ces patients lorsqu'ils suivent un traitement par IVADAL.

Une fois la dépendance physique établie, l'arrêt subit du traitement entraînera des symptômes de sevrage. Des signes et symptômes de sevrage sont apparus après l'arrêt soudain d'un traitement comportant l'administration de benzodiazépines ou d'agents de type benzodiazépinique. Les symptômes signalés vont de la dysphorie légère et de l'insomnie au syndrome de sevrage pouvant donner lieu à des crampes abdominales et musculaires, à des vomissements, à de la sudation, à des tremblements et à des convulsions.

Parmi les autres symptômes, on compte les céphalées, une anxiété ou une tension nerveuse extrême, l'agitation, la confusion et l'irritabilité. Dans les cas graves, les symptômes suivants peuvent se manifester : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement et picotement des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au toucher (contact physique), hallucinations et crises épileptiques.

Les symptômes éventuels de sevrage indiqués ci-dessous ont été signalés pendant des essais cliniques au cours des 48 heures qui ont suivi le dernier traitement par le zolpidem, après son remplacement par un placebo : fatigue, nausées, bouffées vasomotrices, sensation ébrieuse, pleurs incontrôlables, vomissements, crampes d'estomac, crise de panique, nervosité et gêne abdominale. L'incidence des effets indésirables signalés était d'au plus 1 %. Par conséquent, il faut éviter d'interrompre abruptement le traitement; on recommande de réduire la dose progressivement chez les patients qui prennent le médicament pendant plus de quelques semaines.

Insomnie rebond

Après l'arrêt d'un traitement hypnotique, il se peut qu'un syndrome passager, se caractérisant par la réapparition sous une forme plus marquée des symptômes mêmes qui ont justifié l'emploi d'un sédatif-hypnotique, se manifeste. Il peut s'accompagner d'autres réactions, notamment la modification de l'humeur, l'anxiété et l'agitation.

Il importe d'avertir le patient de la possibilité d'un effet rebond, atténuant ainsi l'anxiété ressentie par rapport à la survenue éventuelle de tels symptômes une fois la prise du médicament interrompue.

Dans le cas des benzodiazépines et des agents de type benzodiazépinique de courte durée d'action, une réaction de sevrage peut se manifester durant la période séparant 2 prises (intervalle posologique).

Comme dans le cas de tout hypnotique, il ne faut renouveler l'ordonnance que si le patient est sous surveillance médicale.

Maladie psychotique

L'emploi d'hypnotiques tel IVADAL pour le traitement initial de troubles psychotiques n'est pas recommandé.

Travail et accouchement

IVADAL n'a aucune indication reconnue durant le travail et l'accouchement.

Femmes qui allaitent

Les résultats d'études menées chez des femmes qui allaitent indiquent que la demi-vie du zolpidem est semblable à celle observée chez de jeunes volontaires dont l'état de santé était normal ($2,6 \pm 0,3$ h). Entre 0,004 et 0,019 % de la dose totale administrée est excrétée dans le lait, mais on ignore l'effet du zolpidem sur le nourrisson. L'emploi d'IVADAL chez les femmes qui allaitent n'est pas recommandé.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du zolpidem chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, on ne doit pas prescrire ce médicament chez ces patients. Au cours d'une étude de 8 semaines menée chez des enfants (âgés de 6 à 17 ans) aux prises avec une insomnie associée à un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), les troubles psychiatriques et ceux qui touchaient le système nerveux central ont été les effets indésirables le plus fréquemment associés au traitement par le zolpidem comparativement au placebo, et ils comprenaient des étourdissements (23,5 % vs 1,5 %), des céphalées (12,5 % vs 9,2 %) et des hallucinations (7,4 % vs 0 %) (voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Enfants).

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les patients âgés sont particulièrement vulnérables aux effets indésirables liés à la dose administrée, notamment la somnolence, les étourdissements ou les troubles de la coordination. Une sédation excessive et inappropriée peut entraîner des chutes ou des accidents fâcheux. En conséquence, la dose d'IVADAL recommandée chez ces patients est de 5 mg (voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

En tout, 154 patients et 897 patients participant respectivement à des essais cliniques comparatifs aux États-Unis et à des essais cliniques à l'extérieur de ce pays traités par le zolpidem étaient âgés d'au moins 60 ans. Les résultats visant les patients américains regroupés ayant reçu du zolpidem à des doses d'au plus 10 mg ou un placebo font état de 3 effets indésirables survenus à une incidence d'au moins 3 % dans le cas du zolpidem et dont l'incidence ayant été au moins 2 fois celle observée dans le cas du placebo (c'est-à-dire qu'on pouvait considérer que ces effets étaient liés au médicament).

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

En tout, 30 des 1959 patients non américains (1,5 %) qui ont reçu du zolpidem ont signalé la survenue de chutes; 28 de ces patients (93 %) étaient âgés d'au moins 70 ans. De ces 28 patients, 23, (82 %) recevaient des doses de zolpidem supérieures à 10 mg. Au total, 24 patients sur les 1959 (1,2 %) ont fait état de confusion; 18 de ces 24 patients (75 %) étaient âgés d'au moins 70 ans. La dose de zolpidem était supérieure à 10 mg chez 14 (78 %) de ces 18 patients.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Alcool

La prise concomitante d'alcool n'est pas recommandée. L'effet sédatif du médicament peut être amplifié lorsque ce dernier est pris en association avec de l'alcool, ce qui affecte la capacité de conduire ou de faire fonctionner une machine (voir la section MISES EN GARDE, Comportements somnambuliques complexes).

Médicaments agissant sur le SNC

Étant donné que les évaluations de l'effet général du tartrate de zolpidem administré en association avec d'autres médicaments agissant sur le SNC sont limitées, il faut prendre soigneusement en considération les caractéristiques pharmacologiques de tels médicaments employés en concomitance avec IVADAL.

IVADAL peut avoir des effets dépresseurs additifs sur le SNC lorsqu'il est administré concurremment à des antihistaminiques sédatifs, à des anticonvulsivants, à des analgésiques narcotiques, à des anesthésiants ou à des psychotropes (sous forme d'antipsychotiques [neuroleptiques], d'hypnotiques, d'anxiolytiques, de sédatifs et d'antidépresseurs) qui sont eux-mêmes des dépresseurs du SNC. Cependant, on n'a observé aucune interaction pharmacocinétique ni pharmacodynamique significative sur le plan clinique entre IVADAL et les antidépresseurs de la classe des ISRS (fluoxétine et sertraline). Dans le cas des analgésiques narcotiques, il peut de plus y avoir accentuation de l'euphorie, augmentant la dépendance psychologique.

Médicaments agissant sur les enzymes du cytochrome P₄₅₀

Les substances qui inhibent le cytochrome P₄₅₀ peuvent accroître l'activité de certains hypnotiques, tels qu'IVADAL. Le zolpidem est métabolisé par plusieurs enzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀, la principale étant l'isoenzyme 3A4 (CYP3A4), l'isoenzyme 1A2 (CYP1A2) intervenant également.

Inducteur de l'isoenzyme CYP3A4 : L'effet pharmacodynamique du zolpidem diminue lorsque ce médicament est administré concurremment avec la rifampicine (inducteur de l'isoenzyme CYP3A4).

Inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 :

Lors d'un essai croisé à double insu avec randomisation mené chez 10 volontaires en bonne santé en vue d'évaluer la présence d'une interaction médicamenteuse entre l'itraconazole (200 mg, 1 fois par jour, pendant 4 jours) et une dose unique de zolpidem (10 mg) administrée 5 heures après la dernière dose d'itraconazole, on a

noté une augmentation de 34 % de l'ASC_{0-∞} du zolpidem.

L'administration concomitante d'une dose unique de 5 mg de zolpidem et de kétoconazole (200 mg, 2 fois par jour, pendant 2 jours), un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4, a prolongé la demi-vie d'élimination du zolpidem, a accru l'ASC totale et a réduit la clairance orale apparente comparativement à l'administration d'IVADAL en association avec un placebo. L'administration concomitante du zolpidem et du kétoconazole a fait augmenter l'ASC (67 %) et la C_{max} (35 %) du zolpidem et accroître les effets pharmacodynamiques de ce dernier.

L'emploi d'IVADAL en association avec du kétoconazole ou un autre puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 est susceptible d'augmenter la sédation et d'autres effets du médicament (voir la section MISES EN GARDE, COMPOTEMENTS SOMNAMBULIQUES COMPLEXES). Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on utilise IVADAL en concomitance avec de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4; dans un tel cas, on devra envisager de réduire la dose d'IVADAL.

Autres médicaments

L'administration de cimétidine ou de ranitidine en association avec du zolpidem n'a entraîné aucun effet de l'un ou l'autre de ces médicaments sur les paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du zolpidem. Le zolpidem n'a eu aucun effet sur les caractéristiques cinétiques de la digoxine et n'a pas modifié le temps de Quick lorsqu'il a été administré simultanément à de la warfarine chez des sujets normaux. Le flumazénil a neutralisé l'effet sédatif-hypnotique du zolpidem; on n'a cependant observé dans ce cas aucune modification importante des paramètres pharmacocinétiques du zolpidem.

Interactions avec les médicaments et les épreuves de laboratoire

Le zolpidem n'est pas reconnu pour affecter les résultats des épreuves de laboratoire courantes. De plus, les données cliniques indiquent que le zolpidem n'a pas eu de réaction croisée avec les benzodiazépines, les opiacés, les barbituriques, la cocaïne, les cannabinoïdes ni les amphétamines au cours de 2 épreuves normalisées de dépistage de drogue dans l'urine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables associés à l'interruption du traitement

Environ 4 % des 1701 patients qui ont reçu du zolpidem à différentes doses au cours des essais menés aux États-Unis avant la commercialisation du médicament ont interrompu leur traitement à cause d'un effet indésirable clinique. Les effets les plus fréquemment associés à cette interruption étaient les suivants : somnolence diurne (0,5 %), étourdissements (0,4 %), céphalées (0,5 %), nausées (0,6 %) et vomissements (0,5 %).

Environ 4 % des 1959 patients qui ont reçu du zolpidem à différentes doses au cours

d'essais semblables menés hors des États-Unis ont également cessé de prendre le médicament à cause d'un effet indésirable. Les effets le plus souvent associés à l'interruption du traitement pendant ces essais étaient les suivants : somnolence diurne (1,1 %), étourdissements/vertiges (0,8 %), amnésie (0,5 %), nausées (0,5 %), céphalées (0,4 %) et chutes (0,4 %).

Effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des essais comparatifs

Lorsque le traitement par IVADAL (tartrate de zolpidem) à des doses maximales de 10 mg était de courte durée (jusqu'à 10 nuits), les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'emploi du zolpidem et dont la différence de survenue par rapport au placebo était significative sur le plan statistique étaient les suivants : somnolence (signalée par 2 % des patients traités par le zolpidem), étourdissements (1 %) et diarrhée (1 %). Lorsque le traitement par le zolpidem était de plus longue durée (28 à 35 nuits) à des doses maximales de 10 mg, les effets indésirables les plus fréquents selon les mêmes critères de survenue étaient les étourdissements (5 %) et l'impression d'être sous l'effet d'une drogue (3 %).

Effets indésirables observés à une fréquence d'au moins 1 % au cours des essais comparatifs

Adultes

Les tableaux suivants présentent les effets indésirables survenus en cours de traitement à une incidence d'au moins 1 % et à une plus grande fréquence que dans le groupe placebo chez les patients atteints d'insomnie qui ont reçu IVADAL au cours des essais avec témoin placebo menés aux États-Unis. Les effets signalés par les chercheurs ont été classés en fonction d'une version modifiée du dictionnaire de termes recommandés de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) aux fins d'établissement de la fréquence des effets indésirables. Le prescripteur doit être conscient du fait que ces chiffres ne peuvent servir à prédire l'incidence des effets indésirables durant l'exercice normal de sa profession, les caractéristiques de ses patients et d'autres facteurs différant de ceux qui avaient cours durant ces essais cliniques. De même, on ne peut comparer les fréquences indiquées aux chiffres obtenus par d'autres chercheurs au cours d'essais cliniques menés sur des médicaments et des indications apparentés, étant donné que les conditions sous lesquelles se déroule chaque groupe d'essais portant sur des médicaments diffèrent. Cependant, les chiffres présentés constituent pour le médecin une base d'estimation de la contribution relative des facteurs liés et non liés au médicament à l'incidence des effets indésirables survenus au cours des études de population.

Le tableau figurant ci-après provient des résultats regroupés de 11 essais d'efficacité à court terme avec témoins placebo menés aux États-Unis sur le traitement par le zolpidem administré à des doses de 1,25 à 20 mg. Il ne présente que les données relatives aux doses d'au plus 10 mg, soit la dose maximale recommandée.

**Fréquence des effets indésirables observés en cours de traitement (1 %, et plus souvent qu'avec le placebo) durant des essais cliniques de courte durée avec témoins placebo menés chez des adultes
(pourcentage de patients les ayant signalés)**

Système et appareil de l'organisme Effet indésirable	Zolpidem (≤ 10 mg) (N = 685)	Placebo (N = 473)
Systèmes nerveux central et périphérique		
Céphalées	7	6
Somnolence	2	-
Étourdissements	1	-
Appareil digestif		
Diarrhée	1	-

Le tableau présenté ci-dessous provient des résultats regroupés de 3 essais d'efficacité à long terme avec témoins placebo portant sur IVADAL. Ces essais ont été menés chez des patients atteints d'insomnie chronique traités pendant 28 à 35 nuits par du zolpidem à des doses de 5, de 10 ou de 15 mg. On retrouve dans le tableau seulement les données relatives aux doses d'au plus 10 mg, soit la dose maximale recommandée, ainsi que les effets indésirables dont l'incidence était d'au moins 1 % chez les patients ayant reçu le zolpidem et qui sont survenus à une plus grande fréquence que dans le groupe placebo.

**Fréquence des effets indésirables observés en cours de traitement (1 %, et plus souvent qu'avec le placebo) durant des essais cliniques à long terme avec témoins placebo menés chez des adultes
(pourcentage de patients les ayant signalés)**

Système et appareil de l'organisme Effet indésirable	Zolpidem (≤ 10 mg) (N = 152)	Placebo (N = 161)
Système nerveux autonome		
Sécheresse buccale	3	1
Organisme entier		
Allergies	4	1
Dorsalgie	3	2
Symptômes pseudogrippaux	2	-
Douleur thoracique	1	-
Appareil cardiovasculaire		
Palpitations	2	-
Systèmes nerveux central et périphérique		
Somnolence	8	5
Étourdissements	5	1
Léthargie	3	1
Impression d'être sous l'effet d'une drogue	3	-
Sensation ébrieuse	2	1
Dépression	2	1

Rêves anormaux	1	-
Amnésie	1	-
Trouble du sommeil	1	-
Appareil digestif		
Diarrhée	3	2
Constipation	2	1
Appareil respiratoire		
Sinusite	4	2
Pharyngite	3	1
Peau et annexes cutanées		
Éruptions	2	1

Enfants

Effets indésirables observés chez des enfants souffrant d'insomnie associée à un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH)

Le tableau suivant présente les résultats d'un essai de 8 semaines mené chez des enfants (âgés de 6 à 17 ans) aux prises avec une insomnie associée à un TDAH. Au cours de cet essai, les troubles psychiatriques et ceux qui touchaient le système nerveux central ont été les effets indésirables en cours de traitement le plus fréquemment associés au traitement par le zolpidem comparativement au placebo, et ils comprenaient des étourdissements (23,5 % vs 1,5 %), des céphalées (12,5 % vs 9,2 %) et des hallucinations (7,4 % vs 0 %) (voir les sections PRÉCAUTIONS, Enfants et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Enfants).

Fréquence des effets indésirables observés en cours de traitement (1 %, et plus souvent qu'avec le placebo) durant un essai clinique avec témoins placebo mené chez des enfants souffrant d'insomnie associée à un TDAH

Système et appareil de l'organisme Effet indésirable	Zolpidem (N = 136)	Placebo (N = 65)
Troubles oculaires		
Diplopie	2,2	0
Troubles digestifs		
Diarrhée	2,9	1,5
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	2,9	1,5
Gastroentérite	2,9	0
Infection de l'oreille	1,5	0
Gastroentérite virale	1,5	0
Méningite virale	1,5	0
Pharyngite streptococcique	1,5	0
Lésions, empoisonnement et complications liées au traitement		
Chute	2,9	1,5
Excoriations	2,2	1,5
Lésions	2,2	1,5
Entorse	1,5	0
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	23,5	1,5

Céphalées	12,5	9,2
Écoulement de bave	1,5	0
Dysgueusie	1,5	0
Troubles de la mémoire	1,5	0
Tremblements	1,5	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Douleur aux membres	1,5	0
Troubles psychiatriques		
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 anormaux	1,5	0
Désorientation	1,5	0
Troubles rénaux et urinaires		
Énurésie	2,9	0

Relation dose-effet indésirable

Les résultats d'essais ayant comparé diverses doses incitent à penser qu'il existe une relation entre la dose administrée et de nombreux effets indésirables associés à l'emploi du zolpidem, particulièrement dans le cas de certains effets affectant le SNC et l'appareil digestif. Le patient âgé est particulièrement vulnérable aux effets indésirables liés à la dose administrée, notamment la somnolence, les étourdissements ou les troubles de la coordination.

Fréquence des effets indésirables signalés dans l'ensemble des bases de données avant l'homologation du médicament

IVADAL a été administré à 3660 sujets au cours d'essais cliniques menés aux États-Unis, au Canada et en Europe. Les effets indésirables en cours de traitement associés à la participation à ces essais ont été consignés par les chercheurs selon une terminologie de leur choix. Pour obtenir une estimation significative de la proportion de sujets ayant éprouvé des effets indésirables en cours de traitement, on a regroupé les effets défavorables semblables en un plus petit nombre de catégories normalisées, puis les a classés en fonction d'une version modifiée du dictionnaire de termes recommandés de l'OMS. Les fréquences indiquées représentent par conséquent la proportion des 3660 sujets ayant reçu du zolpidem, à quelque dose que ce soit, qui ont subi un effet du type signalé au moins à une occasion pendant le traitement. On fait ici état de tous les effets indésirables signalés en cours de traitement, sauf ceux qui font déjà partie des tableaux figurant ci-dessus notés au cours d'essais avec témoins placebo, ceux pour lesquels le terme de codage employé était tellement général qu'il n'apportait aucun renseignement utile et ceux dont la cause était peu susceptible d'être médicamenteuse. Il importe d'insister sur le fait que, bien que les effets signalés soient survenus durant le traitement par IVADAL, ils ne sont pas forcément causés par ce médicament.

Les effets indésirables ont aussi été regroupés en fonction des systèmes et appareils de l'organisme et présentés en ordre décroissant de fréquence conformément aux

définitions suivantes : les effets indésirables fréquents se produisent chez plus de 1/100 des sujets; les effets indésirables peu fréquents surviennent chez 1/100 à 1/1000 des patients; les effets rares se manifestent chez moins de 1/1000 des patients.

Système nerveux autonome :

Peu fréquents : augmentation de la sudation, pâleur, hypotension orthostatique, syncope. Rares : anomalie de l'accommodation, modification de la salive, bouffées vasomotrices, glaucome, hypotension, impuissance, augmentation de la salive, ténésme.

Organisme entier :

Fréquents : asthénie, fatigue.

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

Rares : réaction allergique, aggravation des allergies, sensibilité de la région abdominale, choc anaphylactique, œdème facial, bouffées de chaleur, accélération de la sédimentation globulaire, douleur, jambes sans repos, frissons, accroissement de la tolérance, perte pondérale.

Appareil cardiovasculaire :

Peu fréquents : trouble vasculaire cérébral, hypertension, tachycardie.

Rares : angine de poitrine, arythmies, 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, nervosité, vertiges.

Peu fréquents : agitation, diminution de la fonction cognitive, détachement, difficulté de concentration, dysarthrie, labilité émotionnelle, hallucinations, hypoesthésie, illusions, crampes dans les jambes, migraine, paresthésie, sommeil (après la prise du médicament pendant le jour), trouble de l'élocution, stupeur, tremblements.

Rares : anomalie de la démarche, anomalie de la pensée, réactions agressives, apathie, gain d'appétit, diminution de la libido, délires, démence, dépersonnalisation, dysphasie, sensation d'étrangeté, hypokinésie, hypotonie, hystérie, sensation d'intoxication, réactions maniaques, névralgie, névrite, neuropathie, névrose, crises de panique, parésie, trouble de la personnalité, somnambulisme (voir la section MISES EN GARDE, Comportements somnambuliques complexes), tentatives de suicide, tétanie, bâillements.

Appareil digestif :

Fréquents : douleur abdominale, anorexie, dyspepsie, hoquet, nausées, vomissements.

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

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

Systèmes sanguin et lymphatique :

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

Système immunitaire :

Fréquent : infection.

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

Foie et voies biliaires :

Peu fréquents : anomalie de la fonction hépatique, augmentation du taux d'ALAT.

Rares : bilirubinémie, augmentation du taux d'ASAT.

Système métabolique et nutritionnel :

Peu fréquents : hyperglycémie, soif.

Rares : goutte, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, augmentation du taux de phosphatases alcalines, augmentation du taux d'azote uréique sanguin, œdème périorbitaire.

Appareil locomoteur :

Fréquents : arthralgie, myalgie.

Peu fréquent : arthrite.

Rares : arthrose, faiblesse musculaire, sciatique, tendinite.

Appareil reproducteur :

Peu fréquents : troubles menstruels, vaginite.

Rares : fibroadénome du sein, tumeur mammaire, douleur mammaire.

Appareil respiratoire :

Fréquents : rhinite, infection des voies respiratoires supérieures.

Peu fréquents : bronchite, toux, dyspnée.

Rares : bronchospasme, épistaxis, hypoxie, laryngite, pneumonie.

Peau et annexes cutanées :

Peu fréquent : prurit.

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

Organes des sens :

Fréquents : diplopie, anomalie de la vision.

Peu fréquents : irritation oculaire, douleur oculaire, sclérite, perturbation du goût, acouphènes.

Rares : conjonctivite, ulcère cornéen, larmoiement anormal, parosmie, photopsie.

Appareil génito-urinaire :

Fréquent : infection urinaire.

Peu fréquents : cystite, incontinence urinaire.

Rares : insuffisance rénale aiguë, dysurie, mictions fréquentes, nycturie, polyurie,

pyélonéphrite, douleur rénale, rétention urinaire.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit :

Des rapports de pharmacovigilance ont fait état de réactions cutanées telles qu'un œdème de Quincke, une éruption cutanée, de l'urticaire, un prurit et une hyperhidrose.

Des cas d'altération du niveau de conscience ont été signalés, principalement lors d'un surdosage ou d'un mésusage du zolpidem, notamment lorsque le médicament était utilisé à des doses élevées (10 mg) chez des personnes âgées, ainsi que lorsqu'il était pris aux doses recommandées, généralement en concomitance avec des déprimeurs du SNC ou avec des substrats ou des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4. On a rapporté quelques cas d'altération du niveau de conscience chez des patients traités par le zolpidem seul aux doses recommandées.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Signes et symptômes

On a signalé des cas de surdosage liés au zolpidem administré seul ou en association avec un autre déprimeur du SNC (y compris l'alcool) ayant entraîné une altération de la conscience allant jusqu'au coma et à des symptômes plus graves, ayant même provoqué le décès.

Traitement recommandé

Il faut entreprendre un traitement symptomatique de soutien général et procéder sans tarder à un lavage gastrique s'il y a lieu. Si aucun bienfait ne peut être retiré de la vidange gastrique, on doit administrer du charbon activé afin de réduire l'absorption du médicament. Il faut administrer des liquides par voie intraveineuse au besoin.

Le flumazénil (Anexate®) est un antagoniste des benzodiazépines servant d'antidote spécifique en cas de surdosage avéré ou présumé aux benzodiazépines ou à des agents de type benzodiazépinique. (Voir la monographie d'Anexate pour connaître les conditions d'emploi de ce médicament.) On peut envisager l'emploi du flumazénil en cas de symptômes graves. Cependant, l'administration du flumazénil peut contribuer à la survenue de symptômes neurologiques (agitation, anxiété et convulsions).

Comme dans tous les cas de surdosage médicamenteux, il faut surveiller la respiration, le pouls, la tension artérielle et les autres signes appropriés et faire appel à des mesures générales de soutien. Il faut surveiller l'hypotension et la dépression du SNC et les traiter par des interventions médicales appropriées. Il faut cesser d'administrer des sédatifs à la suite d'un surdosage au zolpidem, même en cas d'excitation.

On ignore l'utilité de la dialyse dans le traitement du surdosage, mais les résultats d'études portant sur l'hémodialyse réalisées chez des insuffisants rénaux ayant reçu des doses thérapeutiques d'IVADAL ont révélé que ce médicament n'est pas dialysable.

Centre antipoison

Comme il convient de faire dans la prise en charge de tout surdosage, il faut envisager la possibilité que de multiples médicaments aient été ingérés. Le médecin peut envisager de communiquer avec un centre antipoison pour obtenir des renseignements à jour sur la prise en charge des surdosages aux hypnotiques.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

À l'instar de tout autre hypnotique, l'emploi prolongé d'IVADAL n'est pas recommandé. Le traitement par IVADAL (tartrate de zolpidem) ne doit généralement pas durer plus de 7 à 10 jours consécutifs. L'emploi de ce médicament pendant plus de 2 ou 3 semaines de suite exige une réévaluation complète du cas.

IVADAL doit être administré par voie orale seulement. Si une dose de 5 mg est prescrite, il faut dire aux patients de fractionner le comprimé dosé à 10 mg le long de la rainure centrale.

Adultes

La dose quotidienne recommandée chez l'adulte est de 10 mg. IVADAL agit rapidement et doit par conséquent être pris immédiatement avant le coucher ou une fois au lit.

Il peut être nécessaire de réduire la posologie lorsque IVADAL est administré concurremment à des agents reconnus pour avoir des effets déprimeurs sur le SNC à cause du risque d'effets additifs (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'IVADAL chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, on ne doit pas prescrire ce médicament chez ces patients (voir la section PRÉCAUTIONS, Enfants).

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Étant donné que les patients âgés ou affaiblis peuvent être particulièrement sensibles aux effets d'IVADAL, la dose recommandée dans ce cas est de 5 mg (la moitié d'un comprimé dosé à 10 mg). La dose totale d'IVADAL chez les patients âgés ne doit pas dépasser 10 mg.

Insuffisance hépatique

Étant donné que la clairance et le métabolisme d'IVADAL sont réduits chez les insuffisants hépatiques, il faut entreprendre le traitement à la dose de 5 mg (la moitié d'un comprimé dosé à 10 mg) en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée et être particulièrement prudent dans le cas des patients âgés. Chez les adultes (âgés de moins de 65 ans), on peut augmenter la dose à 10 mg seulement si le médicament est bien toléré et si la réponse clinique est inadéquate. L'emploi d'IVADAL est contre-indiqué en présence d'insuffisance hépatique grave (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

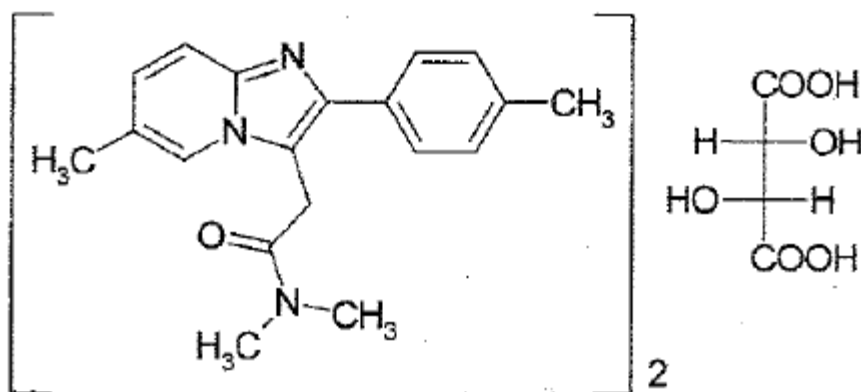
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : tartrate de zolpidem

Dénomination chimique : tartrate de 2-(4-méthylphényl)-N,N,6-triméthylimidazo[1,2-a]pyridine-3-acétamide (2:1)

Formule développée :



Masse moléculaire : 764,88

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

Description

Aspect : Poudre allant du blanc au blanc cassé inodore et microcristalline

Point de fusion : 193 à 197 °C

Solubilité : Peu soluble dans l'eau (23 mg/mL à 20 °C)

(Détermination de la solubilité pour un pH allant de 1 à 10 à 37 °C)

pKa : 6,2

pH : 4,0 à 5,5 (suspension aqueuse à 1 %)

Coefficient de distribution : 2,42 (octanol/eau à un pH de 7,4)

Composition

Un comprimé de 10 mg renferme 10 mg de tartrate de zolpidem. Ingrédients non médicinaux : cellulose, hypromellose, lactose, stéarate de magnésium, glycolate d'amidon sodique. Le revêtement pelliculaire renferme de l'hypromellose, du macrogol 400 et du dioxyde de titane. Le comprimé dosé à 10 mg peut être scindé en 2 parties égales, équivalant à 5 mg chacune.

Conservation

Conserver à une température variant entre 15 et 30 °C.

PRÉSENTATION

IVADAL à 10 mg est offert en comprimé oblong à enrobage pelliculaire allant du blanc au blanc cassé, sécable, portant la mention gravée SN10 d'un côté et conditionné en bande alvéolée de 10 comprimés; emballage de 30, de 100 ou de 150 comprimés.

 **IVADAL**^{MC}
(tartrate de zolpidem)

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

Quels sont les renseignements importants que je dois connaître sur IVADAL?

On a signalé que des personnes ayant pris IVADAL sont sorties du lit alors qu'elles n'étaient pas totalement éveillées et ont accompli des activités dont elles n'ont pas eu conscience. Au matin, elles ne se souvenaient pas avoir fait ces activités. Ce comportement inhabituel est plus susceptible de survenir lorsqu'IVADAL est pris avec de l'alcool ou d'autres médicaments qui causent la somnolence, comme les médicaments utilisés pour le traitement de la dépression ou de l'anxiété. Les activités accomplies dans ces situations peuvent mettre la personne en danger ainsi que les gens qui l'entourent. Parmi les activités signalées, on trouve notamment conduire une automobile, quitter la maison, préparer de la nourriture et la manger, parler au téléphone, etc.

IMPORTANT :

1. Ne prenez pas plus d'IVADAL que ce qu'on vous a prescrit.
2. Ne prenez pas IVADAL si vous consommez de l'alcool.
3. Ne prenez pas IVADAL si vous avez déjà eu des épisodes de somnambulisme ou s'il y a du somnambulisme dans votre famille.
4. Informez votre médecin si vous souffrez d'un trouble qui nuit à votre sommeil, comme le syndrome des mouvements périodiques (involontaires) des jambes au cours du sommeil ou le syndrome des jambes sans repos (un irrésistible besoin de bouger les jambes s'accompagnant habituellement de sensations inconfortables et désagréables, qui apparaît ou s'aggrave au cours des périodes d'inactivité, le plus souvent durant la soirée et la nuit).
5. Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments en vente libre et les produits à base d'herbes médicinales. Votre médecin vous dira si vous pouvez prendre IVADAL en même temps que vos autres médicaments.
6. Vous et vos proches devez surveiller l'apparition de comportements inhabituels du genre de ceux qui ont été décrits précédemment. Si vous vous rendez compte que vous avez bel et bien accompli *l'une ou l'autre* de ces activités, mais que vous n'en gardez aucun souvenir, vous devez communiquer immédiatement avec votre médecin.

INTRODUCTION

IVADAL est un médicament conçu pour vous aider à dormir. Ce médicament fait partie d'une famille de somnifères d'ordonnance généralement dotés de propriétés

semblables.

Si on vous prescrit un somnifère, vous devriez peser les avantages et les inconvénients d'un tel médicament, qui s'assortit de risques et de restrictions importantes, dont les suivantes :

- le médicament peut entraîner de la dépendance;
- le médicament peut affecter votre vigilance mentale ou votre mémoire, surtout si la posologie n'est pas respectée.

Ce dépliant a pour but de vous aider à utiliser votre médicament correctement; il vous renseignera sur les hypnotiques en général et plus particulièrement sur IVADAL.

CE DÉPLIANT NE DOIT TOUTEFOIS PAS REMPLACER L'ENTRETIEN QUE VOUS DEVRIEZ AVOIR AVEC VOTRE MÉDECIN AU SUJET DES RISQUES ET DES AVANTAGES LIÉS À L'EMPLOI D'IVADAL.

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT QUI PREND IVADAL

Votre médecin vous a prescrit IVADAL pour vous aider à dormir. Les renseignements suivants ont pour but de vous aider à employer ce médicament de façon sécuritaire. Ils ne sont pas destinés à remplacer les directives de votre médecin. Si vous posez des questions sur les comprimés d'IVADAL, assurez-vous d'en faire part à votre médecin ou pharmacien.

Ce que vous devez savoir sur IVADAL :

IVADAL sert à traiter différents types de troubles du sommeil, comme :

- la difficulté à s'endormir;
- le réveil précoce;
- les réveils fréquents durant la nuit.

IVADAL fait partie d'un groupe de médicaments connus sous le nom de « sédatifs », ou simplement somnifères. Il existe de nombreux somnifères différents. IVADAL est employé pour traiter la difficulté à s'endormir. Il agit très rapidement et ses effets se manifestent durant la première partie de la nuit, étant donné qu'il est vite éliminé par l'organisme.

Comment IVADAL peut-il vous être utile ?

Votre médecin vous a prescrit IVADAL pour vous aider à dormir. Les troubles du sommeil sont généralement temporaires, devant être traités pendant une courte période seulement, habituellement de quelques jours à quelques semaines. Dans

certains cas, le trouble du sommeil est chronique et nécessite un emploi plus prolongé de somnifères. Cependant, vous ne devez pas prendre ces médicaments pendant de longues périodes sans parler à votre médecin des risques et des avantages associés à un emploi prolongé. Si vous avez toujours de la difficulté à dormir après avoir terminé de prendre vos comprimés, communiquez de nouveau avec votre médecin.

Avant de prendre IVADAL :

Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir ou si vous allaitez, dites-le à votre médecin. Informez-le également :

- si vous avez déjà eu une mauvaise réaction au zolpidem;
- si vous avez des difficultés respiratoires;
- si vous souffrez d'apnée du sommeil (le fait de cesser de respirer pendant de courtes périodes pendant le sommeil);
- si vous souffrez d'une maladie de foie;
- si vous avez déjà présenté une dépendance médicamenteuse;
- si vous avez déjà présenté une dépendance à l'alcool;
- si vous souffrez de myasthénie grave;
- si vous souffrez d'un trouble qui nuit à votre sommeil, comme le syndrome des mouvements périodiques (involontaires) des jambes au cours du sommeil ou le syndrome des jambes sans repos (un irrésistible besoin de bouger les jambes s'accompagnant habituellement de sensations inconfortables et désagréables, qui apparaît ou s'aggrave au cours des périodes d'inactivité, le plus souvent durant la soirée et la nuit).

Si vous n'êtes pas certain que l'une ou l'autre de ces situations s'applique à vous, posez la question à votre médecin.

Vous devez informer votre médecin ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments en vente libre et les produits à base d'herbes médicinales. Les médicaments qui risquent d'interagir avec IVADAL comprennent Nizoral[®] (kétoconazole) et Sporanox[®] (itraconazole), des produits destinés au traitement des infections fongiques; des antiviraux, comme le ritonavir; de même que des antibiotiques, comme la clarithromycine.

Comment prendre IVADAL :

- Prenez la dose exacte prescrite par le médecin. Ne la modifiez pas sans d'abord en parler à votre médecin.
- Si votre médecin vous a prescrit une dose de 5 mg, vous devez couper un comprimé de 10 mg en 2 parties égales à la ligne de séparation et prendre une moitié du comprimé.
- Avalez le comprimé (ou le demi-comprimé) en prenant un verre d'eau.

- Vous devez prendre du zolpidem seulement lorsque vous êtes sur le point de vous mettre au lit pour dormir ou lorsque vous êtes déjà au lit et n'avez pas réussi à vous endormir.
- Si vous oubliez de prendre votre comprimé (ou votre demi-comprimé) au coucher, ne le prenez pas à un autre moment de la journée, car vous pourriez vous sentir somnolent, étourdi et confus; ne prenez jamais 2 doses à la fois pour rattraper une dose oubliée.

Pour qu'IVADAL vous aide à vous endormir, il ne faut pas le prendre en même temps qu'un repas ou immédiatement après un repas.

Quand ne pas prendre IVADAL :

- Ne prenez pas IVADAL si vous êtes allergique à ce médicament ou à tout ingrédient entrant dans sa composition (voir la section « Que contient IVADAL? »). Cessez de le prendre et communiquez immédiatement avec votre médecin si vous avez une réaction allergique ou des effets secondaires graves ou inhabituels.
- Ne prenez pas IVADAL si vous souffrez d'une maladie qui provoque une faiblesse des muscles, appelée *myasthénie grave*.
- Ne prenez pas IVADAL si vous avez de graves problèmes de foie.
- Ne prenez pas IVADAL si vous souffrez d'un grave trouble des poumons ou du système respiratoire, y compris d'apnée du sommeil (le fait de cesser de respirer pendant de courtes périodes pendant le sommeil).
- Ne prenez pas IVADAL si vous avez déjà eu des épisodes de somnambulisme ou s'il y a du somnambulisme dans votre famille.
- Évitez de consommer de l'alcool pendant le traitement par IVADAL ou tout autre somnifère.
- Ne prenez pas IVADAL avec d'autres médicaments sans d'abord en parler à votre médecin, même s'il s'agit de produits que vous pouvez vous procurer sans ordonnance.
- Les enfants âgés de moins de 18 ans ne doivent pas prendre IVADAL.

EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires les plus courants

Tous les médicaments ont des effets secondaires. Les effets secondaires les plus courants des somnifères sont les suivants : somnolence, étourdissements, sensation d'ébriété et troubles de la coordination.

Consultez votre médecin si vous éprouvez ces effets ou d'autres effets secondaires, car il peut être nécessaire d'ajuster la dose du médicament.

Réactions allergiques :

De rares cas de réactions allergiques graves ont été signalés. Les symptômes observés comprennent l'enflure de la langue ou de la gorge, la difficulté à respirer et les nausées et les vomissements. Si vous présentez ces symptômes après la prise d'IVADAL, consultez un médecin de toute urgence.

Il se peut que ces médicaments vous rendent somnolent pendant la journée. Le degré de somnolence ressenti dépendra de la réaction de votre organisme au médicament, du type de médicament que vous prenez et de la dose prescrite. Le meilleur moyen d'éviter d'être somnolent pendant la journée consiste à prendre la dose la plus faible vous aidant à dormir durant la nuit. Votre médecin déterminera avec vous la dose d'IVADAL qui vous convient.

CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Certains problèmes particuliers peuvent survenir au cours d'un traitement par des somnifères.

Troubles de mémoire

Les somnifères peuvent causer un certain type de perte de mémoire ou « amnésie ». Il se peut alors qu'une personne oublie les événements survenus quelques heures après avoir pris le médicament. Cet oubli ne constitue habituellement pas un problème parce la plupart des gens s'endorment après la prise du médicament.

Toutefois, cela peut causer un problème si le somnifère est pris pendant un déplacement, par exemple au cours d'un vol aérien, et que la personne se réveille avant que l'effet du somnifère se soit estompé. Cette perte de mémoire s'appelle « amnésie du voyageur ».

Les troubles de mémoire ne sont pas fréquents pendant un traitement par IVADAL. Vous pouvez la plupart du temps les éviter en prenant IVADAL seulement lorsqu'il vous est possible d'avoir une nuit complète de sommeil (soit 7 ou 8 heures) avant de reprendre vos activités normales. Si vous pensez avoir des troubles de mémoire, assurez-vous d'en parler à votre médecin.

Tolérance

Lorsqu'on prend un somnifère tous les soirs pendant plus de quelques semaines, il est possible que le médicament perde son efficacité à favoriser le sommeil. C'est ce qu'on appelle la « tolérance ». Si vous continuez à éprouver des troubles du sommeil, consultez votre médecin, qui déterminera si d'autres mesures doivent être prises pour les faire cesser.

Sevrage

Des symptômes de sevrage peuvent se manifester lorsqu'on cesse brusquement de prendre des somnifères après leur emploi quotidien prolongé. Habituellement, ces effets de sevrage sont plus fréquents et graves lorsque le médicament a été pris sans interruption pendant de longues périodes.

On appelle « insomnie rebond » un autre problème pouvant survenir au moment de l'interruption du traitement par des somnifères. Cela signifie que la personne peut avoir plus de difficulté à dormir pendant les premières nuits qui suivent la fin de la prise du médicament qu'avant le début du traitement. Si c'est votre cas, ne vous en faites pas. Ce problème disparaît généralement de lui-même après 1 ou 2 nuits.

Lorsqu'il s'agit d'un cas léger, les symptômes de sevrage peuvent comprendre des sensations de malaises. Dans les cas plus graves, des crampes abdominales et musculaires, des vomissements, des sueurs, des tremblements et, rarement, des convulsions peuvent se produire. Ces symptômes de sevrage plus graves sont très peu fréquents.

Si vous avez pris IVADAL ou tout autre somnifère pendant plus de 1 ou de 2 semaines, n'interrompez pas le traitement de votre propre initiative. Suivez toujours les directives de votre médecin.

Dépendance

Tous les somnifères peuvent causer de la dépendance, surtout quand ils sont employés régulièrement pendant plus de quelques semaines ou à fortes doses. Certaines personnes éprouvent le besoin de continuer à prendre ces médicaments. C'est ce qu'on appelle la dépendance.

Lorsqu'une personne devient dépendante d'un somnifère, elle peut avoir de la difficulté à cesser de le prendre. En cas d'interruption brusque du traitement, l'organisme n'est plus capable de fonctionner normalement et des symptômes désagréables peuvent se produire (voir la section « Sevrage »). Elle peut éprouver le besoin de continuer à prendre le médicament soit à la dose prescrite ou à une dose plus forte juste pour éviter l'apparition de symptômes de sevrage.

Toute personne qui prend des somnifères risque à un certain point d'en devenir dépendante. Cependant, les gens qui ont eu une dépendance à l'alcool ou à d'autres substances peuvent être davantage exposés au risque de dépendance aux somnifères. Il faut tenir compte de ce risque avant de prendre un somnifère pendant plus de quelques semaines.

Si vous avez eu par le passé une dépendance à l'alcool ou à des médicaments, il est important d'en parler à votre médecin avant d'entreprendre un traitement par IVADAL ou tout autre somnifère.

Modification du comportement ou de la pensée

Certaines personnes qui prennent des somnifères voient leur pensée ou leur comportement se modifier de façon inhabituelle. Parmi ces effets, qui sont peu fréquents, on compte les suivants :

- comportement plus extraverti ou plus agressif que d'habitude;
- perte de l'identité personnelle, impression de ne pas être soi-même;
- confusion;
- comportement bizarre;
- somnambulisme et comportements connexes, tels que conduire un véhicule ou consommer des aliments durant son sommeil;
- agitation ou nervosité;
- hallucinations;
- aggravation de la dépression;
- idées suicidaires.

La fréquence de ces effets dépend de plusieurs facteurs, comme l'état général de santé du patient, la prise d'autres médicaments et le type de somnifère employé. Les données cliniques sur IVADAL incitent à penser que la prise de ce médicament est peu fréquemment associée à ces modifications du comportement.

On doit également être conscient du fait qu'il est rarement possible d'établir avec certitude la nature (spontanée ou attribuable au médicament ou à une maladie sous-jacente) de ces symptômes. En fait, de l'insomnie qui ne présente pas d'amélioration peut être liée dans certains cas à des maladies qui existaient déjà avant la prise du médicament. Si vous ou les membres de votre famille constatez la modification de votre comportement ou si vous avez des pensées inhabituelles ou perturbantes, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Grossesse et allaitement

Pris durant les dernières semaines de la grossesse, les somnifères peuvent provoquer la sédation chez l'enfant à naître. *Par conséquent, la prise d'IVADAL n'est pas recommandée pendant la grossesse.*

L'emploi de certains somnifères benzodiazépiniques pendant les premiers mois de la grossesse a été lié à des malformations congénitales. On ne sait pas si la prise du zolpidem peut avoir un effet semblable.

Si vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou le devenez pendant le traitement par IVADAL, assurez-vous d'en avertir votre médecin.

Après la prise du médicament, on peut retrouver une très petite quantité de zolpidem dans le lait maternel. On ignore les effets du médicament sur le nourrisson. Par conséquent, l'emploi d'IVADAL n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

L'emploi d'IVADAL n'est pas recommandé pendant la grossesse.

EMPLOI SÉCURITAIRE DES SOMNIFÈRES

Veillez prendre les précautions suivantes pour vous assurer de l'emploi efficace et sécuritaire d'IVADAL ou de tout autre somnifère :

1. IVADAL est un médicament d'ordonnance qui doit SEULEMENT être employé selon les directives de votre médecin. Suivez ses directives quant à l'emploi de ce médicament, à son horaire d'administration et à la durée du traitement.
2. Ne prenez jamais IVADAL ni aucun autre somnifère pendant une période plus longue que celle précisée par votre médecin.
3. Si vous constatez la survenue de pensées ou de comportements inhabituels et/ou perturbants pendant le traitement par IVADAL ou tout autre somnifère, communiquez avec votre médecin.
4. Mentionnez à votre médecin les médicaments que vous prenez, y compris ceux que vous pouvez vous procurer sans ordonnance. Indiquez-lui aussi si vous consommez de l'alcool. NE prenez PAS d'alcool pendant le traitement par IVADAL ou tout autre somnifère.
5. Ne prenez pas IVADAL si vous ne pouvez pas avoir une nuit complète de sommeil avant de devoir reprendre vos activités. Par exemple, il ne faut pas prendre IVADAL au cours d'un vol de nuit de moins de 7 ou 8 heures à cause du risque d'« amnésie du voyageur ».
6. N'augmentez pas la dose prescrite d'IVADAL ni d'aucun autre somnifère, sauf selon les directives du médecin. Ne prenez pas une deuxième dose durant une même nuit.
7. Lorsque vous commencerez le traitement par IVADAL ou tout autre somnifère, vous devrez faire preuve d'une extrême prudence lorsque vous entreprendrez une activité demandant une grande vigilance, comme conduire une automobile, faire fonctionner une machine ou piloter un avion, jusqu'à ce que vous sachiez si le médicament a chez vous des effets résiduels le jour suivant.

8. Vous devez être conscient de la possibilité que vos troubles du sommeil soient plus marqués au cours des 2 premières nuits qui suivent la fin de tout traitement par un somnifère.
9. Si vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou le devenez pendant le traitement par IVADAL, assurez-vous d'en avertir votre médecin. La prise d'IVADAL n'est à aucun moment recommandée durant la grossesse.
10. Comme dans le cas de tout médicament d'ordonnance, vous ne devez jamais partager IVADAL ni aucun autre somnifère avec qui que ce soit. Conservez toujours IVADAL ou tout autre somnifère dans son contenant original hors de la portée des enfants.
11. IVADAL agit très rapidement. Vous devez prendre ce médicament juste avant de vous mettre au lit pour dormir.

Que contient IVADAL?

IVADAL est offert en comprimés de 10 mg de tartrate de zolpidem (ingrédient actif).

Les ingrédients non médicinaux sont notamment les suivants :

- cellulose, hypromellose, lactose, macrogol 400, stéarate de magnésium, glycolate d'amidon sodique et dioxyde de titane

Que faire si vous prenez une trop grande quantité de comprimés?

Communiquez avec votre médecin, un centre antipoison ou le service des urgences de l'hôpital le plus près de chez vous, même si vous n'avez pas l'impression d'être malade.

Rappel

Ce médicament n'a été prescrit qu'à vous. Ne le donnez à personne d'autre. Si vous vous posez d'autres questions sur son emploi, consultez votre médecin ou pharmacien.

Directives de conservation : Conservez le médicament à la température ambiante, entre 15 et 30 °C.

PHARMACOLOGIE

In vitro : Le zolpidem est une imidazopyridine dont on a établi le mode et le siège d'action au cours d'études menées chez les rongeurs. Il diffère des hypnotiques benzodiazépiniques en ce qu'il présente une forte affinité pour le sous-type 1 des récepteurs benzodiazépiniques centraux (ω_1), mais aucune affinité pour le sous-type 2 de ces récepteurs (ω_2).

Son inhibition de la liaison du diazépam marqué est quatre fois plus importante dans le cervelet que dans l'hippocampe. Le zolpidem marqué se lie de préférence aux récepteurs ω_1 dans le locus niger, le pallidum ventral, le cortex cérébral et le cervelet.

Ses concentrations sont négligeables dans les zones où abondent les récepteurs ω_2 , comme le striatum, le noyau accumbens et le gyrus denté, et on n'observe aucune liaison dans la moelle épinière. La présence de GABA et d'ions chlorure accroît la liaison du zolpidem, comme celle du diazépam. Aux doses hypnotiques, le zolpidem ne modifie pas de façon significative le métabolisme cérébral de la noradrénaline chez le rat; il réduit les taux de GMP cyclique dans le cervelet, mais cet effet est de courte durée.

In vivo : Le zolpidem a également des effets anticonvulsivants, anxiolytiques et myorelaxants dans plusieurs modèles, mais seulement à des doses supérieures aux doses hypnotiques.

Le zolpidem induit le sommeil à ondes lentes chez le rat immobilisé à des doses de 0,1 à 1,0 mg/kg administrées par voie intrapéritonéale ou orale. Cette activité se manifeste rapidement et disparaît après une brève période. Rien n'indique la présence d'une tolérance après une période maximale d'administration de 8 jours.

L'administration d'hypnotiques benzodiazépiniques au chat immobilisé induira normalement un rythme électroencéphalographique à prédominance rapide. Comparativement à 5 de ces médicaments, le zolpidem perturbe moins le tracé normal du sommeil et produit un sommeil profond à des doses de 0,1 à 10 mg/kg administrées par voie intraveineuse (i.v.). Chez le singe anesthésié, l'administration de doses i.v. de 0,3 à 3 mg/kg augmente la présence des ondes lentes sur les tracés corticaux.

Chez le rat avec implant libre de bouger, l'administration de zolpidem a entraîné les effets d'un hypnotique à action rapide sur les tracés enregistrés pendant une période de clarté et une période de noirceur ou à la suite d'un traitement préalable par la parachlorophénylalanine. Des doses de 0,3 à 3 mg/kg administrées par voie orale ont accru tant le sommeil classique que le sommeil paradoxal. La durée de l'effet variait de 1 à 3 heures; dans ce modèle, l'effet du midazolam dure 4 heures. Aucun des 2 médicaments n'avait d'effet sédatif 24 heures après leur administration, et l'on a noté que les animaux traités par le zolpidem étaient à ce moment plus éveillés.

Chez le chat avec implant libre de bouger, l'administration par voie orale d'une dose de 1 mg/kg de zolpidem a causé une brève période d'agitation qui était semblable à celle observée après l'administration d'une benzodiazépine, mais la durée totale des stades de sommeil et du sommeil paradoxal n'a pas changé. Des doses orales de 3 et de 10 mg/kg (15 à 50 fois la dose thérapeutique chez l'humain) ont augmenté le temps de veille total chez le chat. On a observé de l'insomnie rebond 24 heures après l'administration de triazolam, mais pas après celle de zolpidem, qui semble provoquer moins d'agitation que les benzodiazépines et qui ne déclenche pas de rythmes corticaux rapides.

Pour ce qui est des effets sur l'activité motrice, le zolpidem et le midazolam sont d'égale puissance. Le zolpidem diminue moins la force musculaire que le triazolam ou le midazolam. Le midazolam cause une incoordination motrice 6 fois plus importante que le zolpidem. Quant aux effets sur les réflexes spinaux, le triazolam est 80 fois (et le diazépam 4 ou 5 fois) plus puissant que le zolpidem. L'administration de zolpidem par voie intrapéritonéale atténue l'apprentissage de peur conditionnée chez la souris, mais son administration par voie orale n'a aucun effet.

Chez les rats entraînés à faire la différence entre le chlordiazépoxyde et la solution saline (administrés par voie intrapéritonéale), le zolpidem a généralement déclenché la même réponse que la solution saline. Au cours d'épreuves de différenciation menées chez les singes, le classement du zolpidem était inférieur à celui du chlordiazépoxyde et égal à celui de la solution saline. La différenciation du zolpidem semble être en corrélation avec la sédation.

On a étudié le potentiel dépendogène du médicament dans 2 modèles chez le macaque de Buffon. On a recherché des signes de syndrome de sevrage après 2 semaines d'administration d'une dose orale de 10 et de 20 mg/kg 2 fois par jour. Après avoir cessé d'administrer le zolpidem pendant 1 semaine (semaine 5), on l'a réintroduit à raison de 20 mg/kg 2 fois par jour pendant les semaines 6 à 9, puis on a recherché des signes de syndrome de sevrage au cours de la dixième semaine, où le médicament n'était plus administré. Ces doses ont eu de légers effets déprimeurs sur le comportement. Pour obtenir un effet équivalent au début et à la fin de l'évaluation, la dose de zolpidem a dû être doublée tandis que celle de triazolam a dû être augmentée 20 fois. Dans le deuxième modèle, les singes pouvaient s'autoadministrer par voie intragastrique des doses de zolpidem en appuyant sur une manette. On en a conclu que le zolpidem causait un léger syndrome de sevrage et déclenchait un léger comportement d'autoadministration présentant un fort degré de variabilité entre les animaux évalués.

L'administration de zolpidem par voie orale à raison de 50 mg/kg n'a pas modifié la tension artérielle ni la fréquence cardiaque de départ chez le rat normotensif anesthésié. Chez le rat normotensif démyélinisé, le zolpidem n'interagit pas avec les récepteurs adrénergiques alpha et bêta ni avec les récepteurs sérotoninergiques et muscariniques. L'administration i.v. de zolpidem a provoqué de la bradycardie et une

sédation marquée chez le lapin éveillé. Chez le chien anesthésié au cœur dénervé, des doses i.v. allant jusqu'à 0,3 mg/kg n'ont pas fait varier de façon significative les différentes mesures hémodynamiques. Administré par voie i.v. à raison de 3 mg/kg, le zolpidem a réduit la pression aortique chez des chiens dont le cœur était normal sur le plan neurologique, une tachycardie réflexe remplaçant la bradycardie observée à des doses moindres. Le débit coronarien a diminué chez 3 des 5 chiens après l'administration de ces doses.

Le zolpidem fait preuve d'une importante activité analgésique périphérique au cours de l'épreuve de l'acide acétique menée chez la souris, mais cette activité est très faible au cours du test de la plaque chauffante. Son activité anti-inflammatoire est égale à celle de l'ibuprofène. Chez le rat, le zolpidem n'a aucune activité antiplaquettaire. Au cours d'une épreuve *in vitro* d'adhésion de plaquettes de lapin au collagène, l'activité du zolpidem est moitié moindre que celle de l'acide acétylsalicylique et égale à celle du dipyridamole.

Chez le rat anesthésié à l'uréthane, l'administration i.v. de zolpidem à raison de 10 mg/kg ne fait pas varier de façon significative la fréquence respiratoire, la ventilation minute ni la résistance pulmonaire.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce/voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)	Signes de toxicité
Souris/orale	2160 (1674-2786) m 2320 (1622-3318) f	Mort après 3 à 24 heures, hypomotilité, ataxie, ptosis, dyspnée, bradypnée, apnée, cyanose, convulsion clonique.
Souris/intrapéritonéale	472 (403-552) m 444 (386-510) f	Hypomotilité, prostration, tremblements, réactions de sursaut, polypnée, apnée, dyspnée, cyanose.
Souris/intraveineuse	100 (83-115) m 128 (114-145) f	Léthargie du sommeil, horripilation, tremblements, légères convulsions cloniques sporadiques.
Rat/orale	556 (456-678) m 824 (710-956) f	Ataxie, ptosis, prostration, sommeil, larmoiement, polypnée, dyspnée, réactions de sursaut, mâchonnement.
Rat/intrapéritonéale	488 (428-556) m 464 (422-510) f	Ataxie, larmoiement, polypnée, dyspnée, apnée, léthargie.
Rat/intraveineuse	70 (66-75) m 96 (72-129) f	Sommeil, prostration, soubresauts, horripilation, mâchonnement chez les femelles.

Toxicité à long terme

Espèce/voie d'administration	Posologie (mg/kg/jour)	Signes de toxicité
Rat/orale 1 semaine	500, 1000 (m, f)	Narcose, sédation, mâchonnement, ptosis, sialorrhée, horripilation.
Rat/orale 4 semaines	10, 50, 200 (m, f)	Sédation et hypotonie précédées par de l'hyperactivité. Aux doses de 50 et de 200 mg, également difficultés respiratoires, mâchonnement, augmentation du poids de la thyroïde, du foie, des reins, des ovaires et de surrénales. Réduction du gain pondéral et de la consommation alimentaire. Augmentation de la quantité d'urine et du nombre de réticulocytes chez les femelles ayant reçu la dose élevée.
Rat/orale 13 semaines et réversibilité après 4 semaines	5, 25, 125 (m, f)	5 morts à la dose de 125 mg, 1 mort à la dose de 25 mg. Hypomotilité, prostration, somnolence, salivation profuse, mouvements stéréotypés, hypersomnie. Réduction du gain pondéral et de la consommation alimentaire. Augmentation réversible du poids du foie chez les mâles et les femelles ayant reçu la dose élevée.

Espèce/voie d'administration	Posologie (mg/kg/jour)	Signes de toxicité
Rat/orale 52 semaines	5, 25, 125 (m, f)	<p>Mort : 3 à la dose de 5 mg, 5 à la dose de 25 mg et 12 à la dose de 125 mg.</p> <p>Posture transitoirement affaissée, démarche instable. Réduction du gain pondéral chez les mâles ayant reçu les doses de 25 et de 125 mg, ainsi que chez les femelles ayant reçu la dose de 25 mg, augmentation chez les femelles ayant reçu la dose de 125 mg.</p> <p>Augmentation de l'apport alimentaire. À la dose de 125 mg : diminution du nombre d'érythrocytes chez les mâles, diminution du taux d'hémoglobine chez les femelles, augmentation du taux de cholestérol et de la quantité d'urine évacuée chez les femelles, augmentation du poids des surrénales et du foie : hypertrophie des surrénales chez 6 femelles; augmentation de l'incidence des foyers d'hépatocytes basophiles chez les femelles.</p>
Singe/orale 9 jours	50, 75, 100 150, 200 (m, f)	Signes témoignant de l'action pharmacologique du médicament, incoordination motrice, état de quasi-sommeil, conservation de la cognition, mais perte de la sensibilité cutanée.

Espèce/voie d'administration	Posologie (mg/kg/jour)	Signes de toxicité
Singe/orale 4 semaines	5, 30, 180 (m, f)	Sédation liée à la dose ayant entraîné la narcose à la dose élevée.
Singe/orale 13 semaines	5, 25, 125 (m, f)	Ptosis de la paupière supérieure, hypersomnie, incoordination, tremblements corporels, mouvements corporels saccadés, liés à la dose. Réduction transitoire du nombre d'érythrocytes à la dose la plus élevée durant les semaines 6 et 12.
Singe/orale 52 semaines	5, 25, 125 (m, f)	Comportement apathique, ptosis, tremblements des membres, prostration, liés à la dose. Augmentation du poids corporel moyen chez les mâles ayant reçu les doses de 25 et de 125 mg. Augmentation du poids de l'hypophyse au moment d'un sacrifice avant terme seulement à la dose élevée; les variations n'étaient plus apparentes à la fin de l'étude.

Carcinogénèse

Espèce/voie d'administration	Posologie (mg/kg/jour)	Signes de toxicité
Souris/ration alimentaire 104 semaines	4, 18, 80	<p>Taux de survie en pourcentage :</p> <p>4 mg : mâles 38, femelles 48. 18 mg : mâles 23, femelles 50. 80 mg : mâles 23, femelles 65.</p> <p>Augmentation du nombre moyen de leucocytes chez les mâles ayant reçu la dose élevée en raison du nombre élevé de lymphocytes et de neutrophiles chez 1 souris.</p> <p>Augmentation liée à l'âge des anomalies érythrocytaires à la dose élevée. Plus grande incidence de kystes ovariens à la dose élevée.</p> <p>Observation de nature non néoplasique : augmentation de la formation de dépôts lipidiques dans le foie, à la dose élevée, plus forte incidence de dilatation de la lumière ovarienne, de glandes endométriales kystiques et de kystes ovariens.</p> <p>Aucun signe d'effet carcinogène.</p>
Rat/ration alimentaire 104 semaines (m) 109 semaines (f)	4, 18, 80	<p>Taux de survie en pourcentage :</p> <p>4 mg : mâles 32, femelles 22. 18 mg : mâles 22, femelles 50. 80 mg : mâles 38, femelles 42.</p> <p>Réduction du gain pondéral à la dose la plus élevée. Diminution de l'utilisation des aliments aux doses faible et élevée.</p> <p>Augmentation du taux de thyroxine chez les mâles.</p> <p>Diminution du nombre de</p>

		<p>lymphocytes T₃ chez les mâles ayant reçu la dose élevée, diminution du taux de thyroxine chez les femelles ayant reçu la dose élevée. Réduction non liée à la dose du poids du cœur et des reins chez les mâles.</p> <p>L'incidence des lésions suivantes se comparait à celle observée chez les témoins historiques : dose intermédiaire chez les mâles : lipome rénal, 1/50; dose élevée chez les mâles et les femelles : liposarcome rénal, 3/50 et 1/50 respectivement.</p>
--	--	---

Mutagenèse

Test d'Ames	Résultat négatif
Test sur lymphome de souris	Résultat négatif
Test d'aberration chromosomique	Résultat négatif
Synthèse d'ADN non programmée	Résultat négatif
Test du micronoyau	Résultat négatif

Reproduction et tératologie

Espèce/voie d'administration	Posologie (mg/kg/jour)	Signes de toxicité
Rat/orale Fonction de reproduction et fertilité (segment I)	4, 20, 100	<p>Animaux F0 : Léthargie liée à la dose, légère réduction du gain pondéral chez les mâles aux doses de 20 et de 100 mg avant l'accouplement, gain pondéral variable après l'accouplement. Irrégularité du cycle œstral et allongement de l'intervalle précoïtal à la dose élevée. Lésions hépatiques chez 2 femelles ayant reçu la dose élevée.</p> <p>Génération F1 : Variations non liées à la dose de la croissance durant la gestation et la lactation chez les femelles. Réduction des scores d'activité chez les mâles ayant reçu la dose de 100 mg. Augmentation de la vitesse de nage chez les femelles ayant reçu la dose de 100 mg.</p>

Espèce/voie d'administration	Posologie (mg/kg/jour)	Signes de toxicité
Rat/orale Tératologie (segment II)	4, 20, 100	<p>Mortalité : À la dose élevée, 3 femelles sont mortes et 2 femelles ont été euthanasiées. Léthargie, ataxie et horripilation. Réduction transitoire du gain pondéral. Réduction du poids fœtal à la dose élevée. Augmentation des résorptions précoces et de la perte de fœtus après implantation chez les animaux traités et témoins.</p> <p>Nécropsie : À la dose de 20 mg, 4 fœtus présentait des anomalies des tissus mous et du squelette. À la dose élevée, on a observé une légère augmentation des changements associés à ce qui suit : réduction du poids touchant le cerveau, organisation des tissus mous et ossification du squelette, noircissement de la médullosurrénale.</p> <p>Observations viscérales brutes : Observation externe : Modifications comparables pour la plupart aux moyennes obtenues chez les témoins historiques, sauf pour ce qui est la petite taille des fœtus à la dose élevée. Observations internes : Modifications comparables aux moyennes obtenues chez les témoins historiques ou comparables à celles</p>

		<p>constatées chez les témoins de l'étude.</p> <p>Observations sur le squelette : Modifications comparables aux moyennes obtenues chez les témoins historiques ou comparables à celles constatées chez les témoins de l'étude, sauf pour ce qui est de légères réductions du degré d'ossification des os crâniens, des sternèbres et des vertèbres coccygiennes à la dose élevée; on a considéré ces réductions comme étant associées au poids foetal moindre.</p>
--	--	--

Espèce/voie d'administration	Posologie (mg/kg/jour)	Signes de toxicité
Lapin/orale Tératologie (segment II)	1, 4, 16	Sédation, réduction transitoire du gain pondéral. Augmentation de la perte de fœtus avant implantation à la dose faible et après implantation à la dose élevée. Parmi les modifications, on comptait la petite taille chez 3 fœtus à la dose intermédiaire, l'augmentation des cas d'absence de sternèbres à la dose élevée et d'ossification incomplète aux doses faible et intermédiaire.
Rat/orale Développement périnatal et postnatal (segment III)	4, 20, 100	Léthargie, instabilité et ataxie, liées à la dose. Halètement et perte du réflexe de redressement aux doses intermédiaire et élevée. Réduction du gain pondéral et 2 morts à la dose élevée. À la dose élevée, on a observé une réduction importante de la survie prénatale et postnatale dans les portées, de la taille moyenne des portées durant la lactation et du poids à la naissance des petits, un fort cannibalisme et d'importantes blessures infligées par la mère.
Rat/orale Production de lait		Le zolpidem a inhibé la sécrétion du lait maternel. La dose sans effet du médicament a été de 4 mg base/kg, soit 6 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m ² .

RÉFÉRENCES

- 1) Mendelson WB. Effects of flurazepam and zolpidem on the perception of sleep in insomniacs. *Sleep* 1995; 18:92-96.
- 2) Roth R, Roehrs T, Vogel F. Zolpidem in the treatment of transient insomnia: a double-blind randomized comparison with placebo. *Sleep* 1995; 18:246-251.
- 3) Wilkinson CJ. The acute effects of zolpidem, administered alone and with alcohol, on cognitive and psychomotor function. *J Clin Psych* 1995; 56:309-318.
- 4) Cluydts R, DeRoeck J, Cosyna P, Lacante P. Antagonizing the effects of experimentally induced sleep disturbance in healthy volunteers by lormetazepam and zolpidem. *J Clin Psychopharm* 1995; 15:132-137.
- 5) Ganzonia E, Santoni JP, Chevillard V, Sebile M, Mathy B. Zolpidem in insomnia: a 3-year post-marketing surveillance study in Switzerland. *J Intl Med Res* 1994; 23:61-73.
- 6) 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 Primary Health Care* 1994; 12:88-92.
- 7) Scharf MB, Roth T, Vogel GW, Walsh JK. A multicenter, placebo controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:192-199.
- 8) Hermann WM, Kubicki ST, Boden S, Eich FX, Attali P, Coquelin JP. Pilot controlled double-blind study of the hypnotic effects of zolpidem in patients with chronic learned insomnia: psychometric and polysomnographic evaluation. *J Intl Med Res* 1993; 21:306-322.
- 9) Cohn MA. Effects of zolpidem, codeine phosphate and placebo on respiration. A double-blind, crossover study in volunteers. *Drug Safety* 1993; 9:312-319.

- 10) Steens RD, Puliou 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; 16:318-326.
- 11) Roger M, Attali P, Coquelin JP. Multicentre, double-blind controlled comparison of zolpidem and triazolam in elderly patients with insomnia. *Clin Ther* 1993; 15:127-136.
- 12) Fairweather DB, Kerr JS, Hindmarch L. 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; 43:597-601.
- 13) Scharf MB, Maylebe DW, Kaffeman M, Frall R, Ochs R. Dose response effects of zolpidem in normal geriatric subjects. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:77-83.
- 14) 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 Invest* 1995; 9(6):303-313.
- 15) Salva P, Costa J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29(3):142-153.
- 16) Besset A, Tafti M, Villemin E, Borderies P, Billiard M. Effects of zolpidem on the architecture and cyclical structure of sleep in poor sleepers. *Drug Expt/Clin Res* 1995; XXI(4):161-169.