

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

<sup>T/C</sup>**SUBLINOX<sup>MD</sup>**  
Tartrate de zolpidem  
Comprimés sublinguaux à dissolution orale (SDO), à 5 mg et à 10 mg, oraux

Agent hypnotique

Bausch Health, Canada Inc.  
2150 St-Elzear Blvd. West  
Laval, Quebec  
H7L 4A8

Date d'approbation initiale:  
19 juillet 2011

Date de révision :  
17 mars 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 254996

SUBLINOX<sup>MD</sup> est une marque déposée d'OREXO AB.

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 Indications, 1.2 Personne âgées	03/2022
2 Contre-indications	03/2022
3 Encadré « Mises en garde et précautions importantes »	03/2022
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	03/2022
7 Mises en garde et précautions	03/2022
7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personne âgées	03/2022

## TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ ..... 4**

<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » .....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	7
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose oubliée.....	8
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b>	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>10</b>
7.1 Populations particulières.....	17
7.1.1 Femmes enceintes.....	17
7.1.2 Allaitement.....	17
7.1.3 Enfants.....	17

7.1.4	Personnes âgées .....	18
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>18</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables .....	18
8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques .....	19
8.2.1	Effets indésirables observées au cours des essais cliniques : enfants .....	22
8.3	Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques ..	24
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	27
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>27</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	27
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	28
9.3	Interactions médicament-comportement .....	28
9.4	Interactions médicament- médicament .....	28
9.5	Interactions médicament-aliment .....	29
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	30
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	30
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>30</b>
10.1	Mode d'action .....	30
10.2	Pharmacocinétique .....	30
10.3	Pharmacocinétique .....	32
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>34</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>34</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>35</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>35</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>36</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	36
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>41</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>41</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>		<b>47</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

SUBLINOX (tartrate de zolpidem) est indiqué pour une courte durée (normalement ne pas dépasser 7 à 10 jours) :

- en traitement et pour soulager les symptômes de l'insomnie caractérisée par une difficulté d'endormissement
- des réveils nocturnes fréquents et/ou des réveils matinaux précoces.

dans les cas où l'insomnie perturbe les activités quotidiennes.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans):** Basée sur les données soumises et révisées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du SUBLINOX chez les enfants n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé l'indication pédiatrique (*voir* [7.1.3 Enfants](#); [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans):** Les études cliniques et l'expérience suggèrent qu'une utilisation chez les personnes âgées peut être associées à des différences d'efficacité et d'innocuité. Un ajustement de la dose est recommandé (*voir* [7.1.4 Personnes âgées](#); [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#); [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières](#)).

L'utilisation à long terme de SUBLINOX doit être évitée, incluant chez les patients gériatriques. Une surveillance accrue est recommandée (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#); [4.1 Considérations posologiques](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

SUBLINOX est contre-indiqué chez les patients :

- ayant une hypersensibilité connue au tartrate de zolpidem ou à tout ingrédient de la préparation, incluant les ingrédients non-médicinaux ou des composés dans le contenant. Pour la liste complète (*voir* [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#));
- ayant important syndrome d'apnée obstructive du sommeil et insuffisance respiratoire aiguë et/ou grave;
- atteint d'une myasthénie grave;
- atteint d'une insuffisance hépatique grave;
- ayant déjà expérimentés des troubles complexes du comportement liés au sommeil après avoir pris des sédatifs-hypnotiques de type non-benzodiazépines ou une antécédents personnels ou familiaux de somnambulisme.

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation

L'utilisation de benzodiazépines, y compris d'autres médicaments de type sédatifs-hypnotiques, comme SUBLINOX, peut entraîner des abus, une mauvaise utilisation, une toxicomanie, une dépendance physique et des réactions de sevrage. L'abus et le mauvais usage peuvent entraîner une surdose ou la mort, en particulier lorsque les benzodiazépines ou d'autres médicaments de type sédatifs-hypnotiques, comme SUBLINOX sont combinées à d'autres médicaments, tels que les opioïdes, l'alcool ou les drogues illicites.

- Évaluer le risque de chaque patient avant de lui prescrire SUBLINOX.
- Surveiller régulièrement l'évolution de ces comportements ou de ces affections chez tous les patients.
- SUBLINOX doit être conservé dans un endroit sûr pour éviter le vol ou une mauvaise utilisation.

##### Sevrage

Les benzodiazépines d'autres médicaments de type sédatifs-hypnotiques, comme SUBLINOX, peuvent provoquer des symptômes de sevrage graves ou potentiellement mortels.

- Éviter l'interruption soudaine ou la réduction rapide des doses de SUBLINOX.
- Mettre fin au traitement par SUBLINOX en réduisant progressivement la posologie sous une surveillance étroite.

(voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/Tolérance](#))

##### Risques d'une utilisation concomitante avec des opioïdes

L'utilisation concomitante de SUBLINOX et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma ou la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation concomitante avec des opioïdes](#)).

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques ne conviennent pas.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire.
- Surveiller les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez ces patients.

##### Troubles complexes du comportement liés au sommeil

Des troubles complexes du comportement liés au sommeil, notamment « la conduite somnambulique » (c.-à-d. conduire en état d'éveil partiel après avoir pris un sédatif-hypnotique et ne conserver aucun souvenir de l'événement) ont été signalés chez des patients ayant pris SUBLINOX. D'autres comportements qui pourraient être dangereux ont été signalés chez des patients qui se sont levés après avoir pris un sédatif-hypnotique, par

exemple préparer un repas, manger, faire des appels téléphoniques, quitter la maison, etc., sans être complètement réveillés. Comme dans le cas de la conduite d'un véhicule en état de somnambulisme, les patients ne se rappellent généralement pas ces événements. Bien que les troubles complexes du comportement liés au sommeil puissent survenir lors de la prise de SUBLINOX en monothérapie à des doses thérapeutiques, la consommation d'alcool et d'autres déprimeurs du SNC, associée à la prise de SUBLINOX, semble accroître le risque de tels comportements, au même titre que l'utilisation de SUBLINOX à des doses supérieures à la dose maximale recommandée.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- Des troubles du sommeil peuvent être la manifestation d'une affection physique ou psychiatrique. Par conséquent, une décision d'initier le traitement pour une insomnie symptomatique devrait être faite après que le patient a été soigneusement évalué (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- L'utilisation des hypnotiques devraient être limités à une insomnie ou les perturbations du sommeil vous empêchent de fonctionner adéquatement durant la journée.
- Comme dans le cas de tous les hypnotiques, une utilisation prolongée de SUBLINOX n'est pas recommandée. La durée du traitement par SUBLINOX (tartrate de zolpidem) ne doit normalement pas dépasser 7 à 10 jours consécutifs. L'utilisation pendant plus de 2 à 3 semaines consécutives exige la réévaluation complète de l'état du patient.
- SUBLINOX doit toujours être prescrit à la plus faible dose efficace pendant la durée la plus courte possible.

### Discontinuation

- SUBLINOX peut produire des symptômes de sevrage ou un phénomène de rebond après un arrêt brusque ou une réduction rapide de la dose (voir [3 L'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Sevrage](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/Tolérance](#)). Il convient d'éviter un arrêt soudain et le traitement - même s'il n'est que de courte durée - doit être interrompu en réduisant progressivement la posologie sous une surveillance étroite.
- La réduction progressive doit être adaptée à chaque patient. Une attention particulière doit être accordée aux patients ayant des antécédents de convulsions.
- Si un patient présente des symptômes de sevrage, envisagez de reporter la réduction de la posologie ou de faire passer SUBLINOX à la dose précédente avant de procéder à une réduction progressive.

### Personnes âgées

- Les personnes gériatriques en particulier peuvent être plus sensibles aux benzodiazépines (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#)).
- L'utilisation à long terme de SUBLINOX doit être évitée chez les patients gériatriques. Une surveillance accrue est recommandée.

## Interaction alimentaire

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

## 4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose initiale de SUBLINOX recommandée est de 5 mg chez les femmes et de 5 ou 10 mg chez les hommes, une fois par jour, immédiatement avant le coucher, quand le patient dispose d'au moins 7 à 8 heures de sommeil avant l'heure de réveil prévue. Si la dose de 5 mg n'est pas efficace, on peut l'augmenter à 10 mg. Chez certains patients, les taux sanguins élevés suivant une dose 10 mg peuvent augmenter le risque d'affaiblissement de la capacité de conduire ou d'exercer des activités exigeant toute leur vigilance le jour suivant ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets dépressifs sur le SNC et affaiblissement des facultés le jour suivant](#)).

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

Les doses initiales recommandées sont différentes chez les hommes et chez les femmes, parce que la clairance du zolpidem est inférieure chez les femmes ([voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières](#)).

## Enfants (≥18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de SUBLINOX n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Par conséquent, SUBLINOX ne doit pas être prescrit à cette population de patients ([voir 7.1.3 Enfants](#)).

## Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les personnes âgées ou les patients affaiblis peuvent être particulièrement sensibles aux effets du tartrate de zolpidem. Les valeurs moyennes de la  $C_{max}$ , de la  $T_{1/2}$ , et de l'ASC ont augmenté de façon significative chez les patients âgés en comparaison aux jeunes adultes. Chez les patients âgés, la clairance du zolpidem est similaire pour les hommes et les femmes ([voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières](#)). La dose recommandée de SUBLINOX chez ces patients est de 5 mg, une fois par jour, immédiatement avant le coucher, sans égard au sexe du patient ([voir 7.1.4 Personnes âgées](#)).

## Insuffisance hépatique

SUBLINOX est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Les patients atteints d'insuffisance hépatique n'éliminent pas le médicament aussi rapidement que les sujets ayant une fonction hépatique normale. La dose de SUBLINOX recommandée est de 5 mg une fois par jour, immédiatement avant le coucher, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée; il faut, de plus, prendre des précautions particulières chez les patients âgés.

## Différences entre les sexes

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

Chez les patients âgés, la clairance du zolpidem est similaire pour les hommes et les femmes. La dose recommandée de SUBLINOX chez les patients âgés est de 5 mg, sans égard au sexe du patient ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

## Utilisation concomitante de dépresseurs du SNC

Un ajustement de la dose peut être nécessaire lorsque SUBLINOX est associé à d'autres dépresseurs du SNC en raison des effets potentiellement additifs ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## Utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4

Il faut envisager l'utilisation d'une dose plus faible de zolpidem quand le kétoconazole ou d'autres inhibiteurs du CYP3A4 sont administrés en concomitance avec SUBLINOX ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### 4.4 Administration

- On doit conseiller aux patients de prendre SUBLINOX juste avant le coucher et seulement s'ils sont capables de dormir pendant une nuit complète (7-8 heures) avant de reprendre leurs activités.
- SUBLINOX ne doit pas être pris à l'heure des repas ou immédiatement après un repas.
- Aviser le patient de ne PAS prendre SUBLINOX avec de l'alcool, ou avec d'autres antidépresseurs du SNC, incluant d'autres sédatifs-hypnotiques à toute heure pendant la nuit.
- Les comprimés sublinguaux à dissolution orale SUBLINOX doit être placé sous la langue où il se désintègrera.
- Le comprimé ne doit pas être mâché ni avalé et ne doit pas être pris avec de l'eau.
- Il faut aviser les patients de ne pas excéder la dose maximale recommandée.

### 4.5 Dose oubliée

Les patients qui ont oublié de prendre leurs doses doivent attendre et prendre la dose suivante à l'heure prévue. La dose oubliée doit être sautée pour ainsi éviter de prendre une double dose.

## 5 SURDOSAGE

### Signes et symptômes

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



## Traitement recommandé

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

Comme dans la prise en charge de tous les surdosages, on doit envisager la possibilité d'une ingestion d'agents multiples.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

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

- SUBLINOX (tartrate de zolpidem en comprimés à dissolution orale) est présenté en deux teneurs sous forme de comprimés à dissolution orale pour administration par voie sublinguale. Les comprimés ne sont pas sécables.
- Les comprimés sublinguaux SUBLINOX à 5 mg sont ronds, blancs, plats et biseautés et portent l'inscription « V » sur un côté. Plaquettes alvéolées de 30 comprimés.
- Les comprimés sublinguaux SUBLINOX à 10 mg sont ronds, blancs, plats et biseautés et portent l'inscription « X » sur un côté. Plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Les plaquettes alvéolées sont faites d'aluminium/aluminium.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

**Utilisation concomitante avec des opioïdes** : L'utilisation concomitante de benzodiazépines, notamment SUBLINOX et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou la mort. En raison de ces risques, réservez la prescription concomitante de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques ne conviennent pas ([voir 3 L'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Risques de l'utilisation concomitante avec des opioïdes](#); [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

Des études d'observation ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité d'origine médicamenteuse comparativement à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seuls. En raison de la similitude de leurs propriétés pharmacologiques, il est raisonnable de supposer que la prise concomitante d'autres dépresseurs du SNC, comme SUBLINOX, avec des opioïdes comporte un risque similaire.

Si un professionnel de la santé prend la décision d'administrer SUBLINOX conjointement avec des opioïdes, il doit prescrire les plus faibles doses efficaces pour la période de prise concomitante la plus courte possible. Chez les patients qui prennent déjà un analgésique opioïde, il faut prescrire une dose initiale de SUBLINOX plus faible que celle indiquée et ajuster cette dose en fonction de la réponse clinique. Chez les patients qui prennent déjà SUBLINOX, il faut administrer une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde et ajuster la dose en fonction de la réponse clinique. Les patients doivent être surveillés étroitement afin de déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation ([voir 5 SURDOSAGE](#)).

Avisez les patients et les personnes soignantes des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque SUBLINOX est utilisé conjointement avec des opioïdes.

Avertissez les patients de ne pas conduire un véhicule et de ne pas faire fonctionner une machine.

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

**Réactions paradoxales** : Le SUBLINOX devrait être utilisé avec prudence chez les patients qui ont manifestés des réactions paradoxales avec l'alcool et/ou d'autres sédatifs ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles psychiatriques](#)).

## Carcinogénèse et mutagénèse

(Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Carcinogénèse et mutagénèse](#)).

### **Troubles complexes du comportement liés au sommeil : Voir [3 L'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Troubles complexes du comportement liés au sommeil](#).**

Des comportements de sommeil complexes, tels « la conduite d'une voiture en dormant » (par ex. conduire 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 prenant SUBLINOX. D'autres comportements potentiellement dangereux ont été rapportés chez des patients qui se sont levés du lit après avoir pris des sédatifs-hypnotiques sans être totalement éveillés, incluant la préparation et la consommation des aliments, des appels téléphoniques, sortir de la maison, etc. Avec « la conduite d'une voiture en dormant », les patients ne se souviennent généralement pas de ces événements. Malgré que des comportements de sommeil complexes peuvent arriver avec la prise de SUBLINOX aux doses thérapeutiques seules, l'usage d'alcool et d'autres antidépresseurs du SNC semblent augmenter les risques de tels comportements, tout comme prendre le SUBLINOX à des doses quotidiennes supérieures à la dose maximale recommandé.

- SUBLINOX est contre-indiqué chez les patients avec un historique personnel ou familial de somnambulisme ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Malgré que des comportements de sommeil complexes ont été reportés chez patients avec ou sans historique de somnambulisme, il est possible que certains patient prédisposés sont à risque d'expérimenter d'avantages leurs comportements de sommeil complexes avec un traitement de SUBLINOX.
- SUBLINOX de doit pas être pris avec de l'alcool.
- Une attention particulière est requise avec la prise en concomitance d'autres agents déprimeurs du SNC ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- L'utilisation de SUBLINOX chez les patients avec d'autres troubles connus impactant le sommeil et qui induisent des réveils fréquents (par ex. apnée du sommeil, des mouvements périodiques nocturnes des membres, le syndrome des jambes sans repos) est déconseillée puisqu'elle peut augmenter le risque de comportements de sommeil complexes.
- L'utilisation en continue de SUBLINOX doit être limitée à une utilisation de courte durée ([voir 1 INDICATIONS, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- Les patients doivent étes avertis de ne pas dépasser la dose recommandée.
- On doit faire preuve de prudence avec l'utilisation en concomitance d'inhibiteurs potentiels du CYP3A4 ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Voir [3 L'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Troubles complexes du comportement liés au sommeil](#).

## Dépendance/Tolérance

L'utilisation de benzodiazépines ou d'autres sédatifs-hypnotiques, comme SUBLINOX, peut entraîner des abus, une mauvaise utilisation, une toxicomanie, une dépendance physique (comme la tolérance) et des réactions de sevrage. L'abus et le mauvais usage peuvent entraîner une surdose ou la mort, en particulier lorsque les benzodiazépines ou d'autres

sédatifs-hypnotiques, comme SUBLINOX, sont combinées à d'autres médicaments, tels que les opioïdes, l'alcool ou les drogues illicites.

Le risque de toxicomanie augmente avec l'administration de doses plus élevées et une utilisation à plus long terme, mais peut également se produire à court terme (quelques jours à quelques semaines) aux doses thérapeutiques recommandées. Le risque de toxicomanie est plus important chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques et/ou de troubles liés à la consommation de substances (y compris l'alcool). Des études sur le potentiel d'abus chez d'anciens toxicomanes ont démontrés que les effets d'une seule dose de 40 mg de tartrate de zolpidem était similaire, mais non-identique, à une dose de 20 mg de diazépam, alors que la prise de 10 mg de de tartrate de zolpidem était difficile à distinguer du placebo.

- Discutez des risques liés au traitement par SUBLINOX avec le patient, en envisageant d'autres options de traitement (y compris les options non pharmacologiques).
- Évaluez soigneusement les risques d'abus, de mauvaise utilisation et de toxicomanie de chaque patient, en tenant compte de son état de santé et de l'utilisation concomitante de médicaments, avant de lui prescrire SUBLINOX. Chez les personnes sujettes à des troubles liés à la consommation de substances psychoactives, SUBLINOX doit être administré que si cela est jugé médicalement nécessaire, en faisant preuve d'une extrême prudence et en exerçant une surveillance étroite.
- SUBLINOX devrait toujours être prescrit à la dose efficace la plus faible pour la durée la plus courte possible.
- Tous les patients recevant des benzodiazépines ou d'autres sédatifs-hypnotiques, comme SUBLINOX, doivent faire l'objet d'une surveillance régulière pour détecter les signes et symptômes de mauvais usage et d'abus. Si l'on soupçonne un trouble lié à la consommation de substances, il faut évaluer le patient et l'orienter vers un programme de traitement de la toxicomanie, le cas échéant.

**Insomnie de rebond** : Un syndrome transitoire, où les symptômes ayant conduit au traitement par des agents sédatifs/hypnotiques réapparaissent sous une forme plus aiguë, peut se manifester à l'arrêt du traitement hypnotique. Ce syndrome peut s'accompagner d'autres réactions, dont les sautes d'humeur, l'anxiété et la nervosité. Il est important d'informer le patient de la possibilité du phénomène de rebond, ce qui diminuera son anxiété à l'égard de tels symptômes s'ils surviennent lors de l'arrêt de la pharmacothérapie.

**Sevrage** : Les benzodiazépines ou d'autres sédatifs-hypnotiques, comme SUBLINOX, peuvent provoquer des symptômes de sevrage, dont l'intensité peut varier de légère à grave et qui peuvent être mortels, après une interruption soudaine du traitement ou une réduction rapide des doses. Le risque de sevrage est plus élevé avec des doses plus élevées et/ou une utilisation prolongée, mais peut se produire avec une utilisation à court terme (quelques jours à quelques semaines) aux doses thérapeutiques recommandées.

Comme les symptômes de sevrages sont souvent similaires à ceux pour lesquels le patient est traité, il peut être difficile de les distinguer d'une rechute de la maladie du patient.

Les symptômes de sevrage graves ou potentiellement mortels comprennent, le delirium, la déréalisation, la dépersonnalisation, les hallucinations, l'hyperacousis, de l'engourdissement et des picotements au niveau des extrémités et des crises (notamment l'état de mal épileptique).

Les symptômes de sevrage possibles suivants ont été signalés au cours d'études cliniques, après la substitution du placebo, et sont survenus dans les 48 heures suivant la dernière dose

du traitement par le zolpidem : fatigue, nausées, bouffées vasomotrices, sensation de tête légère, pleurs incontrôlés, vomissements, crampes abdominales, crise de panique, nervosité et malaise abdominal. Les autres symptômes de sevrage observés avec des sédatifs-hypnotiques incluent des troubles cognitifs, diarrhée, dysphorie, anxiété extrême, maux de tête, hypersensibilité à la lumière, au bruit et aux contacts physiques, irritabilité, douleurs ou raideurs musculaires, paresthésie, agitation, transpiration, tension, tremblements et vomissements. Il existe également une possibilité d'anxiété de rebond ou d'insomnie de rebond.

- Il faut éviter l'arrêt soudain du traitement, lequel doit être interrompu en réduisant progressivement la posologie sous une surveillance étroite, même s'il n'est administré que pendant une courte durée.
- La réduction progressive doit être adaptée à chaque patient. Une attention particulière doit être accordée aux patients ayant des antécédents de convulsions.
- Si un patient présente des symptômes de sevrage, envisagez de reporter la réduction de la posologie ou de faire passer une dose de SUBLINOX à la dose précédente avant de procéder à une réduction progressive.
- Informez les patients des risques liés à une interruption soudaine du traitement, à une réduction rapide des doses ou à un changement de médicament.
- Soulignez l'importance de consulter un professionnel de la santé afin d'interrompre le traitement en toute sécurité.
- Les patients qui présentent des symptômes de sevrage doivent consulter immédiatement un professionnel de la santé .

(Voir [3 L'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation, Sevrage; 4.1 Considérations posologiques](#)).

## **Conduite automobile et manœuvre de machines dangereuses**

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

**On doit prévenir les patients qui prennent ce médicament de s'abstenir d'exercer des activités dangereuses exigeant toute leur vigilance ou coordination motrice, telles que faire fonctionner des machines ou conduire un véhicule après avoir pris le médicament.**

De plus, il y a risque d'incapacité à effectuer certaines activités le jour suivant l'ingestion de SUBLINOX. Le risque de déficit psychomoteur le jour suivant, y compris la conduite avec facultés affaiblies, est accru si, au moment de prendre SUBLINOX, le patient ne dispose pas d'une nuit de sommeil complète (7 à 8 heures); si une dose plus élevée que la dose recommandée est prise; si la dose est prise en concomitance avec un autre déprimeur du SNC ou avec des médicaments qui augmentent la concentration sanguine de zolpidem. Les patients doivent être prévenus de ne pas prendre SUBLINOX dans ces circonstances. Il faut utiliser la dose la plus faible qui soit efficace chez le patient. SUBLINOX ne doit pas être pris avec de l'alcool ou d'autres agents sédatifs/hypnotiques (y compris d'autres médicaments à base de zolpidem), au coucher ou au cours de la nuit. Si l'usage concomitant d'un autre déprimeur du SNC ou d'un médicament qui accroît les taux de zolpidem est cliniquement requis, des ajustements à la dose de SUBLINOX peuvent être nécessaires. Même si SUBLINOX est pris conformément aux instructions, il est possible que certains patients

présentent des taux sanguins de zolpidem suffisamment élevés le jour suivant pour affaiblir leurs facultés ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Les patients doivent être avisés que s'ils ne se sentent pas fatigués le matin pendant la prise de SUBLINOX selon la dose prescrite, ils doivent tout de même attendre au moins 8 heures après la prise du médicament avant de conduire ou de faire des activités requérant de la vigilance. Les patients doivent être avisés qu'ils peuvent avoir des facultés affaiblies même s'ils sont totalement éveillés.

## Chutes et fractures

On a signalé des chutes et des fractures chez des personnes prenant des benzodiazépines ou d'autres sédatifs-hypnotiques, comme SUBLINOX en raison d'effets indésirables comme des sédations, des étourdissements et de l'ataxie. Le risque est plus élevé chez celles prenant des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées), chez les personnes gériatriques ou les patients affaiblis.

## Hépatique/biliaire/pancréatique

**Insuffisance hépatique** : Une étude menée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique traités par le tartrate de zolpidem a révélé une élimination prolongée dans ce groupe. Ces patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. SUBLINOX est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

## Immunitaire

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

## Neurologique

**Amnésie** : On a signalé une amnésie antérograde de gravité variable après la prise de doses thérapeutiques de benzodiazépines et d'hypnotiques semblables aux benzodiazépines. Cet effet se produit rarement avec le tartrate de zolpidem. L'amnésie antérograde est un phénomène lié à la dose, et les sujets âgés peuvent y être particulièrement exposés. Des cas

d'amnésie globale transitoire et d'« amnésie du voyageur » ont également été associés aux benzodiazépines. L'amnésie du voyageur a été observée chez des sujets ayant pris le médicament, souvent au milieu de la nuit, pour provoquer le sommeil pendant un voyage. L'amnésie globale transitoire et l'amnésie du voyageur sont imprévisibles et ne sont pas nécessairement liées à la dose. On doit prévenir les patients de ne pas prendre SUBLINOX lorsqu'ils ne peuvent bénéficier d'une nuit complète de sommeil (7-8 heures) pour permettre l'élimination du médicament avant de reprendre leurs activités habituelles.

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

## Psychiatrique

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

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

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

**Dépression et suicide :** Comme dans le cas des autres agents sédatifs/hypnotiques, SUBLINOX doit être administré avec prudence aux patients présentant des signes ou des symptômes de dépression. Il existe un risque de suicide chez ces patients et des mesures de protection peuvent être nécessaires. Le surdosage intentionnel est plus fréquent chez ce groupe de patients; par conséquent, la plus petite quantité de médicament possible doit être prescrite chez ces patients en tout temps. Chez les patients principalement déprimés, on a signalé des cas d'aggravation de la dépression, incluant les idées suicidaires et les tentatives

de suicide (dont celles menant à la mort) lors de l'utilisation de sédatifs/hypnotiques. Une dépression préexistante peut être décelée au cours de l'utilisation de SUBLINOX. Étant donné que l'insomnie peut être un symptôme de la dépression, l'état du patient doit être réévalué si l'insomnie persiste.

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

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

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

**Fertilité :** Des données animales indiquent un effet possible sur la fertilité à des doses supratherapeutiques (voir [16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE](#)).

### **Rénal**

**Insuffisance rénale :** Les données portant sur les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale recevant des doses répétées de tartrate de zolpidem ne montrent pas une accumulation du médicament ou des modifications des paramètres pharmacocinétiques. Aucun ajustement de la dose de SUBLINOX n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux; toutefois, l'état de ces patients doit être surveillé étroitement (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

### **Troubles respiratoires**

Bien que les études n'aient pas révélé d'effets déprimeurs respiratoires entraînés par le tartrate de zolpidem administré à des doses hypnotiques chez les sujets en santé ou chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) légère ou modérée, on a observé une réduction de l'indice total d'éveils associé à une diminution de la plus faible saturation en oxygène et à une augmentation du nombre de fois où il y a une désaturation en oxygène inférieure à 80 % et à 90 % chez les patients présentant une apnée du sommeil légère ou modérée, traités par le tartrate de zolpidem (10 mg) comparativement à ceux recevant le placebo. On a reçu des rapports après la commercialisation du médicament signalant des cas d'insuffisance respiratoire par suite du traitement par le tartrate de zolpidem, qui portaient pour la plupart sur des patients présentant une insuffisance respiratoire préexistante. Étant donné que les sédatifs/hypnotiques ont la capacité de déprimer la pulsion respiratoire, on doit prendre des précautions si SUBLINOX est prescrit à des patients



présentant une altération de la fonction respiratoire. SUBLINOX doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints du syndrome d'apnée du sommeil ou de myasthénie grave. SUBLINOX est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance respiratoire aiguë ou grave, comme un syndrome d'apnée important (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

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

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

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

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

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

### **7.1.2 Allaitement**

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

### **7.1.3 Enfants**

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

9,2 %) et hallucinations (7,4 % contre 0 %) (voir [1.1 Enfants](#)).

#### 7.1.4 Personnes âgées

L'altération du rendement moteur et/ou cognitif telle que la somnolence, les étourdissements ou l'incoordination survenant après l'administration de doses habituellement recommandées chez l'adulte, ou une hypersensibilité inhabituelle aux sédatifs-hypnotiques constituent des aspects préoccupants du traitement des patients âgés ou des patients affaiblis. Une sédation inadéquate trop importante peut entraîner des accidents, notamment des chutes (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières](#)).

L'utilisation à long-terme de SUBLINOX devrait être évitée, incluant chez les patients âgés et affaiblis sont davantage susceptibles au SUBLINOX. Il existe un risque accru de déficience cognitive, de délire, de chutes, de fractures, d'hospitalisations et d'accidents de la route chez ces utilisateurs.

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

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

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

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

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

- Troubles complexes du comportement liés au sommeil (voir [3 L'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Troubles complexes du comportement liés au sommeil](#)).
- Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes graves
- Amnésie antérograde
- Troubles de la pensée et du comportement

- Effets dépresseurs sur le SNC
- Abus de médicaments et pharmacodépendance/symptômes de sevrage/insomnie de rebond
- Effets sur les nouveau-nés (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#))

### **Effets indésirables liés à la dose**

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

### **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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

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

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

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

#### **Effets indésirables le plus fréquemment observés lors des essais cliniques contrôlés**

Au cours d'un traitement de courte durée (jusqu'à 10 nuits) par le tartrate de zolpidem à des doses allant jusqu'à 10 mg, les effets indésirables associés à l'utilisation du zolpidem, observés le plus fréquemment et à des différences statistiquement significatives par rapport

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

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

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

Les données du tableau 2 sont tirées d'un ensemble de 11 études d'efficacité contrôlées par placebo, menées aux É.-U., au cours desquelles on a administré le zolpidem à des doses allant de 1,25 à 20 mg. Les résultats présentés dans le tableau sont limités aux données provenant des doses allant jusqu'à 10 mg inclusivement, soit la dose la plus élevée recommandée dans ce traitement.

**Tableau 2: Incidence des effets indésirables survenus en cours d'un traitement par le tartrate de zolpidem pendant une période allant jusqu'à 10 nuits dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo**

<b>Classification du système / Terme préférentiel*</b>	<b>Tartrate de zolpidem (≤ 10 mg)</b>	<b>Placebo (n = 473)</b>
<b>Systèmes nerveux central et périphérique</b>		
Céphalées	7	6
Somnolence	2	-
Étourdissements	1	-
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	1	-

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

Les données du tableau 3 sont tirées d'un ensemble de trois études d'efficacité contrôlées par placebo de longue durée portant sur l'administration de zolpidem. Ces études ont été menées chez des patients atteints d'insomnie chronique ayant été traités pendant 28 à 35 nuits par le zolpidem à des doses de 5, 10 ou 15 mg. Les résultats du tableau sont limités aux données associées aux doses allant jusqu'à 10 mg inclusivement, soit la dose la plus élevée recommandée pour ce traitement. Le tableau présente seulement les effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 1 % chez les patients traités par le zolpidem et à une fréquence supérieure à celle observée dans le groupe sous placebo.

**Tableau 3: Incidence des effets indésirables survenus en cours d'un traitement par le tartrate de zolpidem pendant une période allant jusqu'à 35 nuits dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo (pourcentage de patients qui les ont signalés)**

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

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

statistiquement significatives.

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

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

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

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

Dans l'étude visant à évaluer les effets indésirables de SUBLINOX touchant les tissus buccaux, un patient a manifesté un érythème sublingual passager et un autre, une paresthésie passagère de la langue. Deux patients ont manifesté une parasomnie en cours de traitement pendant cette étude ([voir 3 L'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Troubles complexes du comportement liés au sommeil](#)).

#### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques : enfants**

Basée sur les données soumises et révisées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du SUBLINOX chez les enfants n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé l'indication pédiatrique.

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

Les données du tableau suivant sont tirées d'une étude de 8 semaines menée chez des enfants (âgés de 6 à 17 ans) atteints d'insomnie associée à un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH). Lors de cette étude, les troubles psychiatriques et les troubles du système nerveux constituaient les effets indésirables survenus le plus souvent en cours de traitement ayant été observés chez les patients traités par le zolpidem comparativement à ceux recevant le placebo. Ces effets indésirables incluaient les étourdissements (23,5 % contre 1,5 %), les céphalées (12,5 % contre 9,2 %) et les hallucinations (7,4 % contre 0 %) ([voir 7.1.3 Enfants](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Enfants](#)).

**Tableau 4 - Incidence (%) des effets indésirables survenus en cours de traitement (incidence de 1 % ou plus que celle observée avec le placebo) dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo menées chez des enfants atteints d'insomnie associée à un TDAH**

<b>Classification du système / Terme préférentiel*</b>	<b>Tartrate de zolpidem (n = 136)</b>	<b>Placebo (N=65)</b>
<b>Troubles oculaire</b>		
Diplopie	2,2	0
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	2,9	1,5
<b>Infections et infestations</b>		
Rhinopharyngite	2,9	1,5
Gastro-entérite	2,9	0
Otite	1,5	0
Gastro-entérite virale	1,5	0
Méningite virale	1,5	0
Pharyngite streptococcique	1,5	0
<b>Lésions, empoisonnement et complications lors d'interventions</b>		
Chute	2,9	1,5
Excoriation	2,2	1,5
Blessure	2,2	1,5
Entorse	1,5	0
<b>Système nerveux</b>		
Étourdissements	23,5	1,5
Céphalées	12,5	9,2
Écoulement de salive	1,5	0
Dysgeusia	1,5	0
Pertes de mémoire	1,5	0
Tremblements	1,5	0
<b>Appareil locomoteur et tissus conjonctifs</b>		
Douleur aux extrémités	1,5	0

<b>Classification du système / Terme préférentiel*</b>	<b>Tartrate de zolpidem (n = 136)</b>	<b>Placebo (N=65)</b>
<b>Psychiatrie</b>		
Labilité émotionnelle	2,9	0
Hallucinations visuelles	2,9	0
Anxiété	2,2	0
Hallucinations	2,2	0
Hallucinations hypnagogiques	2,2	0
Somnambulisme	2,2	0
Rêves étranges	1,5	0
Désorientation	1,5	0
<b>Systèmes rénal et urinaire</b>		
Énurésie	2,9	0

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

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

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

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

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

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

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



### **Système nerveux autonome**

- Peu fréquents : transpiration accrue, pâleur, hypotension posturale, syncope.
- Rares : accommodation anormale, salive altérée, bouffées vasomotrices, glaucome, hypotension, impuissance, salive accrue, ténésme.

### **Organisme entier**

- Fréquents : asthénie, fatigue.
- Peu fréquents : œdème, chute, fièvre, malaise, traumatisme.
- Rares : réaction allergique, aggravation de l'allergie, choc anaphylactique, œdème du visage, bouffées de chaleur, réactions extrapyramidales accrues, douleurs, jambes agitées, rigidité cadavérique, tolérance accrue, perte de poids.

### **Appareil cardiovasculaire**

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

### **Systèmes nerveux central et périphérique**

- Fréquents : anxiété, ataxie, confusion, euphorie, céphalées, insomnie, vertiges.
- Peu fréquents : agitation, cognition diminuée, isolement, difficulté de concentration, dysarthrie, labilité émotionnelle, hallucinations, hypo-esthésie, illusions, crampes dans les jambes, migraine, nervosité, paresthésie, sommeil (après la dose de la journée), trouble du langage, stupeur, tremblements.
- Rares : démarche anormale, pensées anormales, réaction agressive, apathie, appétit accru, baisse de la libido, idées délirantes, démence, dépersonnalisation, dysphasie, sentiments étranges, hypokinésie, hypotonie, hystérie, sentiment d'intoxication, réaction maniaque, névralgie, névrite, neuropathie, névrose, crises de panique, parésie, trouble de la personnalité, somnambulisme, tentatives de suicide, tétanie, bâillement.

### **Appareil digestif**

- Fréquents : douleurs abdominales, anorexie, dyspepsie, hoquets, nausées.
- Peu fréquents : constipation, dysphagie, flatulence, gastro-entérite, vomissements.
- Rares : entérite, éructation, spasme œsophagien, gastrite, hémorroïdes, obstruction intestinale, hémorragie rectale, caries dentaires.

### **Systèmes hématologiques et lymphatiques**

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

## **Systeme immunologique**

- Fréquents : infection.
- Rares : abcès, herpès, zona, otite externe, otite moyenne.
- Foie et voies biliaires
- Peu fréquents : fonction hépatique anormale, taux accrus d'ALT.
- Rares : bilirubinémie, taux accrus d'AST.

## **Métabolisme et nutrition**

- Peu fréquents : hyperglycémie, soif.
- Rares : goutte, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, taux accrus de phosphatase alcaline, taux accrus d'azote uréique sanguin, œdème périorbital.

## **Appareil locomoteur**

- Fréquents : arthralgie, myalgie.
- Peu fréquents : arthrite.
- Rares : arthrose, faiblesse musculaire, sciatique, tendinite.

## **Appareil reproducteur**

- Peu fréquents : troubles menstruels, vaginite.
- Rares : adénofibrose du sein, néoplasme mammaire, douleurs mammaires.

## **Appareil respiratoire**

- Fréquents : rhinite, infection des voies respiratoires supérieures.
- Peu fréquents : bronchite, toux, dyspnée.
- Rares : rhinite, bronchospasme, épitaxie, hypoxie, laryngite, pneumonie.
- Peau et annexes cutanées
- Peu fréquents : prurit.
- Rares : acné, éruptions bulleuses, dermatite, furonculose, inflammation au point d'injection, réaction de photosensibilité, urticaire.

## **Organes des sens**

- Fréquents : diplopie, vision anormale.
- Peu fréquents : irritation oculaire, douleurs oculaires, sclérite, altération du goût, acouphènes.
- Rares : conjonctivite, ulcération de la cornée, sécrétion lacrymale anormale, parosmie, photopsie.

## **Appareil génito-urinaire**

- Fréquents : infection des voies urinaires.
- Peu fréquents : cystite, incontinence urinaire.

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

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

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

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

### Lésions, intoxication et complications chirurgicales

On a signalé des chutes et des fractures chez des personnes prenant des benzodiazépines ou d'autres agents sédatifs-hypnotiques, comme le SUBLINOX. Le risque est plus élevé chez celles prenant des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées), chez les personnes gériatriques ou les patients affaiblis.

### Toxicomanie/sevrage

Une dépendance physique et des symptômes de sevrage après l'interruption du traitement ont été observés avec des benzodiazépines ou d'autres agents sédatifs-hypnotiques, comme le SUBLINOX. Des symptômes graves et potentiellement mortels ont été signalés ([voir 3 L'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/Tolérance](#)).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

L'utilisation concomitante de SUBLINOX et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma ou la mort.

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques ne conviennent pas.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire.
- Surveiller les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez ces patients.

(Voir [3 L'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risques liés à l'utilisation concomitante avec des opioïdes](#))

## 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le SUBLINOX peut produire un effet déprimeur additif sur le SNC lorsqu'il y a co-administration avec de l'alcool, des antihistaminiques sédatifs, des anticonvulsants, ou des médicaments psychotropes qui eux-mêmes peuvent produire des dépressions du SNC (voir [9.3 Interactions médicament-comportement](#); [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## 9.3 Interactions médicament-comportement

### Alcool

La prise concomitante de SUBLINOX (tartrate de zolpidem en comprimés à dissolution orale) et d'alcool n'est pas recommandée (voir [3 L'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Troubles complexes du comportement liés au sommeil](#)). L'effet sédatif peut être accentué lorsque le médicament est utilisé en association avec de l'alcool (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets déprimeurs sur le SNC](#)).

## 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans cette section sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

## Médicaments et substances agissant sur le SNC

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

SUBLINOX peut exercer des effets déprimeurs additifs sur le SNC lorsqu'il est administré en concomitance avec des antihistaminiques sédatifs, des anticonvulsivants, des analgésiques narcotiques, des anesthésiques ou des médicaments psychotropes (comme les agents antipsychotiques [neuroleptiques], les hypnotiques, les anxiolytiques, les sédatifs et les antidépresseurs), lesquels exercent eux aussi une dépression du SNC. Toutefois, dans le cas des antidépresseurs du type ISRS (fluoxétine et sertraline), on n'a observé aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique significative sur le plan clinique. Dans le cas des analgésiques narcotiques, une augmentation de l'euphorie peut également survenir et mener à une dépendance psychologique accrue.

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

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

L'administration concomitante de zolpidem et de sertraline a augmenté la  $C_{max}$  du zolpidem

(43 %) et a diminué le  $T_{max}$  (53 %); on ignore si ces changements ont modifié ou non l'effet pharmacodynamique du zolpidem.

## Opioides

En raison de l'effet dépresseur additif sur le SNC, l'utilisation concomitante de benzodiazépines, comme SUBLINOX, et d'opioïdes augmente le risque de sédation profonde, de dépression respiratoire, de coma et de décès. Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les autres options thérapeutiques sont inadéquates. Limiter au minimum requis les doses et la durée du traitement concomitant par des benzodiazépines et des opioïdes. Suivre de près les patients pour déceler une dépression respiratoire et une sédation ([voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation concomitante d'opioïdes](#)).

## Médicaments agissant sur le métabolisme des médicaments par le cytochrome P450

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

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

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

Il faut faire preuve de prudence et envisager d'administrer une dose plus faible de zolpidem lorsque le kétoconazole ou d'autres puissants inhibiteurs du CYP3A et le zolpidem sont administrés en même temps. Les patients doivent être prévenus que l'utilisation de SUBLINOX (tartrate de zolpidem en comprimés sublinguaux) et du kétoconazole ou d'autres puissants inhibiteurs du CYP3A peut accentuer la sédation et les autres effets du médicament ([voir 3 L'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Troubles complexes du comportement liés au sommeil](#)).

L'administration concomitante de doses multiples de rifampine et d'une dose unique de tartrate de zolpidem (20 mg) administrée 17 heures après la dernière dose de rifampine a été associée à des réductions significatives de l'ASC (73 %), de la  $C_{max}$  (58 %) et du  $T_{1/2}$  (36 %) du zolpidem et également à des réductions significatives des effets pharmacodynamiques du tartrate de zolpidem, laissant supposer que la rifampine ou d'autres puissants inducteurs du CYP3A peuvent sensiblement influencer sur la réponse pharmacodynamique au zolpidem.

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

## 9.5 Interactions médicament-aliment

SUBLINOX ne doit pas être administré à l'heure des repas ou immédiatement après le repas. L'ingestion concomitante d'aliments comparativement à l'état à jeun entraîne une réduction significative de la vitesse et du degré d'absorption ( $C_{max}$  et ASC réduites d'environ 30 % et

20 %, respectivement) et a également retardé l'absorption ( $T_{max}$  médian d'un patient ayant mangé par rapport à celui d'un patient à jeun = 105 contre 82 minutes).

## 9.6 Interactions médicament- plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

Le zolpidem est un récepteur modulateur positif GABA A présumé à exercer des effets thérapeutiques pour un traitement d'insomnie à court terme à travers la liaison du site de benzodiazépine sur la sous-unité  $\alpha 1$  contenant les récepteurs GABA A, ce qui augmente la fréquence d'ouverture des canaux de chlorure résultant à une inhibition de l'excitation neuronale.

## 10.2 Pharmacocinétique

Le zolpidem est une imidazopyridine dont le mode d'action et le site d'action ont été établis lors d'études sur les rongeurs. Le zolpidem est différent des hypnotiques de type benzodiazépine par sa forte affinité pour le sous-type du récepteur central BZD1 ( $\omega 1$ ) et par son absence d'affinité pour le sous-type de récepteur central BZD2 ( $\omega 2$ ).

### *In vitro*

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

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

### *In vivo*

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

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

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

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

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

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

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

des doses intragastriques de zolpidem en appuyant sur un levier. On a donc conclu que le zolpidem entraîne un faible degré de syndrome d'abstinence et de comportement d'auto-administration avec une variabilité élevée entre les animaux testés.

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

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

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

### 10.3 Pharmacocinétique

#### Absorption

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

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

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

#### Distribution

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



## Métabolisme

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

## Élimination

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

## Populations et états pathologiques particuliers :

- **Personnes âgées** : Chez les personnes âgées, la dose de SUBLINOX doit être de 5 mg. Cette recommandation est fondée sur plusieurs études portant sur la présentation orale du tartrate de zolpidem montrant que la  $C_{max}$ , le  $T_{1/2}$  et l'ASC moyens étaient significativement plus élevés comparativement aux résultats obtenus chez de jeunes adultes. Lors d'une étude menée chez huit sujets âgés (> 70 ans), les moyennes de  $C_{max}$ , de  $T_{1/2}$  et d'ASC ont significativement augmenté de 50 % (255 contre 384 ng/mL), de 32 % (2,2 contre 2,9 heures) et de 64 % (955 contre 1 562 ng·h/mL), respectivement, comparativement aux résultats obtenus chez des adultes plus jeunes (20 à 40 ans) après l'administration d'une seule dose orale de 20 mg. Le zolpidem ne s'est pas accumulé chez les sujets âgés après l'administration durant la nuit d'une dose orale de 10 mg pendant une semaine ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **Sexe** : Les femmes éliminent le tartrate de zolpidem à un rythme plus lent que les hommes. Les paramètres de la  $C_{max}$  et de l'ASC du zolpidem étaient d'environ 45 % supérieurs chez les sujets féminins en comparaison aux sujets masculins à la même dose. Étant donné les concentrations supérieures de tartrate de zolpidem chez les femmes en comparaison aux hommes à une dose donnée, la dose initiale recommandée chez les femmes adultes est de 5 mg et la dose recommandée chez les hommes adultes est de 5 ou 10 mg.

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

- **Insuffisance hépatique** : On a comparé la pharmacocinétique du tartrate de zolpidem chez huit patients atteints d'insuffisance hépatique chronique aux résultats obtenus chez des sujets en bonne santé. Après l'administration d'une seule dose orale de 20 mg de tartrate de zolpidem, on a noté que la  $C_{max}$  et l'ASC moyennes étaient deux fois supérieures (250 contre 499 ng/mL) et cinq fois supérieures (788 contre 4 203 ng·h/mL), respectivement, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, tandis que le  $T_{max}$  n'a pas changé. Chez des patients cirrhotiques, la demi-vie moyenne de 9,9 heures (intervalle : 4,1 à 25,8 heures) était supérieure à celle observée chez les sujets en bonne santé, soit 2,2 heures (intervalle : 1,6 à 2,4 heures). La dose initiale doit être de 5 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée; il faut, de plus, prendre des précautions particulières chez les patients âgés. Chez les adultes (âgés de moins de 65 ans), on peut augmenter la dose à 10 mg, mais seulement lorsque la réponse est inadéquate et que le médicament est bien toléré. SUBLINOX n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Insuffisance rénale :** La pharmacocinétique du tartrate de zolpidem a été étudiée chez 11 patients atteints d'une insuffisance rénale terminale, de stade 4 (ClCr moyenne =  $6,5 \pm 1,5$  mL/min) soumis à une hémodialyse trois fois par semaine, et qui ont reçu une dose de 10 mg de tartrate de zolpidem par voie orale tous les jours, pendant 14 ou 21 jours. On n'a observé aucune différence statistiquement significative pour ce qui est de la  $C_{max}$ , du  $T_{max}$ , de la demi-vie et de l'ASC entre le premier et le dernier jour de l'administration du médicament une fois que les ajustements initiaux des concentrations ont été effectués. Le jour 1, la  $C_{max}$  était de  $172 \pm 29$  ng/mL (intervalle : 46 à 344 ng/mL). Après l'administration de doses répétées, pendant 14 ou 21 jours, la  $C_{max}$  était de  $203 \pm 32$  ng/mL (intervalle : 28 à 316 ng/mL). Le jour 1, le  $T_{max}$  était de  $1,7 \pm 0,3$  heure (intervalle : 0,5 à 3,0 heures); après l'administration de doses répétées, le  $T_{max}$  était de  $0,8 \pm 0,2$  heure (intervalle : 0,5 à 2,0 heures). Cette variation est attribuable au fait que, selon les observations, l'échantillonnage sérique du dernier jour a commencé 10 heures après la dose précédente, plutôt que 24 heures après l'administration, ce qui s'est traduit par une concentration résiduelle du médicament et une période plus courte pour atteindre la concentration sérique maximale. Le jour 1, le  $T_{1/2}$  était de  $2,4 \pm 0,4$  heures (intervalle : 0,4 à 5,1 heures). Après l'administration de doses répétées, le  $T_{1/2}$  était de  $2,5 \pm 0,4$  heures (intervalle : 0,7 à 4,2 heures). L'ASC était de  $796 \pm 159$  ng·h/mL après la première dose et de  $818 \pm 170$  ng·h/mL après les doses répétées. Le zolpidem n'était pas hémodialysable. On n'a décelé la présence d'aucune accumulation du médicament sous sa forme inchangée après 14 ou 21 jours. Les paramètres pharmacocinétiques du zolpidem n'étaient pas significativement différents chez les insuffisants rénaux. Aucun ajustement de la dose de SUBLINOX n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale. Par mesure de précaution, l'état de ces patients doit être surveillé étroitement.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

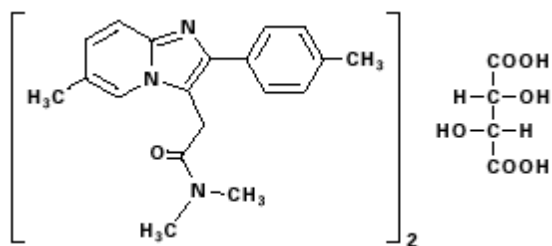
Nom propre : Tartrate de zolpidem

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

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

Masse moléculaire : 764,88 g/mol

Formule développée :



#### Propriétés physicochimiques

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

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### Aperçu

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

#### Études avec les comprimés oraux de tartrate de zolpidem

##### Insomnie chronique

Le zolpidem a été évalué dans le cadre de deux études contrôlées portant sur le traitement de patients atteints d'insomnie chronique (ressemblant grandement à une insomnie primaire, telle que définie par l'APA dans le DSM-IV<sup>MC</sup> - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux).

**Tableau 6 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour le traitement de patients épileptiques réfractaires sélectionnés**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
1	Étude à double insu de 5 semaines, à groupes parallèles	Comparant deux doses de tartrate de zolpidem et un placebo	75 patients adultes	N/A	N/A
2	Étude à double insu de 4 semaines, menée en groupes parallèles,	Comparant deux doses de zolpidem et un placebo.	141 patients adultes	N/A	N/A

**Tableau 7 : Résultats de l'étude pour le traitement de patients épileptiques réfractaires sélectionnés**

Paramètre(s) primaire(s)	Valeur associée et signification statistique pour le placebo ou le comparateur actif
Lors des mesures objectives (mesures polysomnographiques) de la latence d'endormissement et de l'efficacité du sommeil, le zolpidem à 10 mg a été supérieur au placebo pour ce qui est de la latence d'endormissement pendant les 4 premières semaines et sur le plan de l'efficacité du sommeil lors des semaines 2 et 4.	Le zolpidem était comparable au placebo quant au nombre de réveils aux deux doses étudiées.
	Le zolpidem à 10 mg s'est révélé supérieur au placebo lors d'une mesure subjective de la latence d'endormissement au cours des 4 semaines de traitement et lors des mesures subjectives de la durée totale de sommeil, du nombre de réveils et de la qualité du sommeil au cours de la première semaine de traitement.

### **Insomnie passagère**

Le zolpidem a été évalué dans le cadre de deux études contrôlées portant sur le traitement de patients atteints d'insomnie chronique (ressemblant grandement à une insomnie primaire, telle que définie par l'APA dans le DSM-IV<sup>MC</sup> - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux).

**Tableau 8 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour le traitement de patients épileptiques réfractaires sélectionnés**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
1	Étude à double insu d'une seule nuit, à groupes parallèles,	Comparant deux doses de tartrate de zolpidem en comprimés à prise orale (7,5 et 10 mg) et un placebo	Des sujets adultes en bonne santé ont manifesté une insomnie passagère (n = 462) au cours de la première nuit passée dans un laboratoire du sommeil	N/A	N/A
2	Étude croisée à double insu de deux nuits	Comparant quatre doses de zolpidem (5, 10, 15 et 20 mg) et un placebo	Des sujets âgés en bonne santé (âge moyen de 68 ans), qui ont manifesté une insomnie passagère (n = 35) au cours des deux premières nuits passées dans un laboratoire du sommeil	N/A	N/A

**Tableau 9 : Résultats de l'étude pour le traitement de patients épileptiques réfractaires sélectionnés**

Valeur associée et signification statistique pour le placebo ou le comparateur actif
Les deux doses de zolpidem se sont révélées supérieures au placebo lors des mesures objectives (polysomnographiques) de la latence d'endormissement, de la durée du sommeil et du nombre de réveils.
Toutes les doses de zolpidem se sont révélées supérieures au placebo au chapitre des deux principaux paramètres polysomnographiques (latence d'endormissement et efficacité du sommeil) et des quatre résultats des mesures subjectives (durée du sommeil, latence d'endormissement, nombre de réveils et qualité du sommeil).

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

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

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

**Tableau 10 : OX22-006 – Latence jusqu'au sommeil persistant (LSP)**

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

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

#### **Effets résiduels le lendemain**

Les effets résiduels sur la performance de lendemain associés au tartrate de zolpidem ont été

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

### **Effets rebonds**

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

### **Pertes de mémoire**

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

### **Effets sur le sommeil**

#### **Déclenchement du sommeil**

Les effets sur les stades du sommeil : Dans les études mesurant la durée de chaque stade du sommeil en pourcentage, le tartrate de zolpidem a montré qu'il préservait les stades du sommeil. On a observé que la durée du sommeil au cours des stades 3 et 4 (sommeil profond) était comparable à celle notée avec le placebo, ne montrant que quelques variations mineures irrégulières au niveau du sommeil rapide (paradoxal) à la dose recommandée.

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

Les études pharmacocinétiques montrant une bioéquivalence avec le zolpidem en comprimés à prise orale et une étude clinique menée chez des patients souffrant d'insomnie fournissent



des données appuyant l'idée que l'efficacité de SUBLINOX est comparable à celle du tartrate de zolpidem en comprimés à prise orale.

## **15 MICROBIOLOGIE**

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **Tolérance locale**

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

### **Autres études de toxicité**

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

### **Carcinogénicité, mutagénicité, altération de la fécondité**

#### **Carcinogénicité**

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

#### **Mutagénicité**

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

#### **Altération de la fécondité**

L'administration orale de zolpidem (doses de 4, 20 et 100 mg/kg, soit l'équivalent d'environ 5, 24 et 120 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m<sup>2</sup>) à des rats avant et pendant l'accouplement et, par la suite, à des femelles jusqu'au 25<sup>e</sup> jour de la période post-partum, a entraîné des cycles œstraux irréguliers et des intervalles pré coïtaux prolongés. La dose sans effet relativement à ces résultats est d'environ 24 fois la dose maximale

recommandée chez l'humain, en mg/m<sup>2</sup>. On n'a pas observé d'altération de la fécondité, quelle que soit la dose évaluée.

### Tératogénicité

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

**Tableau 11 : Toxicité aiguë**

Espèce/voie d'administration	DL <sub>60</sub> en mg/kg	Signes de toxicité
Souris, voie orale	2 160 (1 614-2 786) m 2 320 (1 622-3 318) f	Décès en l'espace de 3 à 24 h, hypomotilité, ataxie, ptose, dyspnée, bradypnée, apnée, cyanose, convulsion clonique.
Souris, voie intrapéritonéale	472 (403-552) m 444 (386-510) f	Hypomotilité, prostration, tremblements, réactions de sursaut, polypnée, apnée, dyspnée, cyanose.
Souris, voie intraveineuse	100 (83-115) m 128 (114-145) f	Léthargie du sommeil, piloérection, tremblements, convulsions cloniques sporadiques légères.
Rat, voie orale	556 (456-678) m 824 (710-956) f	Ataxie, ptose, prostration, sommeil, larmolement, polypnée, dyspnée, réactions de sursaut, mastication.
Rat, voie intrapéritonéale	488 (428-556) m 464 (422-510) f	Ataxie, larmolement, polypnée, dyspnée, apnée, léthargie.

Rat, voie intraveineuse	70 (66-75) m 96 (72-129) f	Sommeil, prostration, secousses, piloérection, mastication chez les femelles.
-------------------------	-------------------------------	---

**Tableau 12 : Toxicité à long terme**

Espèce/voie d'administration		Dose en mg/kg/jour	Signes de toxicité
Rat, voie orale 1 semaine	(m, f)	500, 1000	Narcose, sédation, mastication, ptose, sialorrhée, piloérection
Rat, voie orale 4 semaines	(m, f)	10, 50, 200	Sédation et hypotonie précédée d'une hyperactivité. À 50 et à 200 mg aussi, difficultés respiratoires, mouvements de mastication, poids accrus de la thyroïde, du foie, du rein, des ovaires et des glandes surrénales. Diminution du gain de poids et de la consommation d'aliments. Mictions accrues et taux plus élevés de réticulocytes chez les femelles ayant reçu les doses élevées.
Rat, voie orale 13 semaines et 4 semaines – réversibilité	(m, f)	5, 25, 125	5 animaux morts à la dose de 125 mg, 1 mort à la dose de 25 mg. Hypomotilité, prostration, endormissement, hypersalivation, mouvements stéréotypés, somnolence. Diminution du gain de poids et de la consommation d'aliments. Gain de poids du foie réversible chez les mâles et les femelles recevant les doses élevées.
Rat, voie orale 52 semaines	(m, f)	5, 25, 125	Mortalité : 3 cas à la dose de 5 mg, 5, à la dose de 25 mg et 12, à la dose de 125 mg. Posture affaissée passagère, démarche instable. Gain de poids diminué chez les mâles aux doses de 25 et de 125 mg, et chez les femelles à la dose de 25 mg et gain de poids accru chez les femelles à la dose de 125 mg. Apport d'aliments accru. À la dose de 125 mg : taux d'érythrocytes plus bas chez les mâles, taux d'Hb accrus chez les femelles, taux de cholestérol et mictions accrues chez les femelles, poids des glandes surrénales et du foie accrus : surrénales hypertrophiées chez 6 femelles; incidences accrues d'hépatocytes basophiles chez les femelles.
Singe, voie orale 9 jours	(m, f)	50, 75, 100, 150, 200	Signes reflétant des effets pharmacologiques du médicament, incoordination motrice, état ressemblant au sommeil, maintien de l'état

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

**Tableau 13 : Carcinogénicité**

Espèce/voie d'administration	Dose en mg/kg/jour	Signes de toxicité
Souris, alimentation 104 semaines	4, 18, 80	Taux de survie en pourcentage : 4 mg : mâles 38; femelles 48. 18 mg : mâles 23; femelles 50. 80 mg : mâles 29; femelles 65. Nombre moyen accru de leucocytes à la dose élevée chez les mâles en raison d'une souris présentant des numérations élevées de lymphocytes et de neutrophiles. Augmentations liées à l'âge des anomalies des érythrocytes à la dose élevée. Incidence plus élevée de kystes ovariens à la dose élevée. Résultat non néoplasique : dépôts lipidiques accrus dans le foie, à la dose élevée, incidence accrue de la lumière ovarienne dilatée, des glandes endométriales cystiques et des kystes ovariens. Aucun signe manifeste de carcinogénicité.
Rat, alimentation 104 semaines M 109 semaines, F	4, 18, 80	Taux de survie en pourcentage : 4 mg : mâles 32; femelles 22. 18 mg : mâles 22; Femelles 50 80 mg : mâles 38; femelles 42.

		Gain de poids diminué à la dose la plus élevée. Utilisation des aliments réduite aux doses faible et élevée. Taux de thyroxine accrus chez les mâles. Taux réduits de T <sub>3</sub> à la dose élevée chez les mâles, taux réduits de thyroxine à la dose élevée chez les femelles. Réduction du poids du cœur et des reins chez les mâles, non liée à la dose. Les incidences des lésions suivantes étaient comparables à celles observées dans les groupes témoins historiques : dose moyenne, 1 mâle/50 lipome rénal, dose élevée 3 mâles/50 et 1 femelle/50 liposarcome rénal.
--	--	--

**Tableau 14 : Mutagénicité**

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

**Tableau 15 : Reproduction et tératologie**

Espèce/voie d'administration	Dose en mg/kg/jour	Signes de toxicité
Rat, voie orale Fonction reproductrice et fécondité (Segment I)	4, 20, 100	F <sub>0</sub> : Léthargie liée à la dose, gain de poids légèrement réduit chez les mâles aux doses de 20 et de 100 mg avant l'accouplement, gain de poids variable après l'accouplement. Cycle œstral irrégulier et intervalle pré coïtal prolongé à la dose élevée. Lésions du foie à la dose élevée chez 2 femelles.  F <sub>1</sub> : Variations de croissance non liées à la dose au cours de la gestation et de la lactation chez les femelles. Scores d'activité réduits chez les mâles à la dose de 100 mg. Temps de natation accrus à la dose de 100 mg.
Rat, voie orale Tératologie (Segment II)	4, 20, 100	Mortalité : 3 femelles sont mortes et 2 femelles ont été sacrifiées à la dose élevée. Léthargie, ataxie et piloérection. Diminution passagère du gain de poids. Poids foetal diminué à la dose élevée. Résorptions précoces et perte post-implantation accrue chez les animaux traités et les témoins.

Espèce/voie d'administration	Dose en mg/kg/jour	Signes de toxicité
		<p>Nécropsie : À la dose de 20 mg, quatre fœtus ont présenté des anomalies des tissus mous et squelettiques. À la dose élevée, une variation légèrement plus marquée associée à : une réduction de poids touchant le cerveau, l'architecture des tissus mous et l'ossification squelettique et la médullosurrénale ayant pris un ton plus foncé.</p> <p>Observations macroscopiques des viscères :</p> <p>Observation extérieure – Changements généralement comparables aux valeurs moyennes des animaux témoins historiques, sauf pour ce qui est de la petite taille des fœtus à la dose élevée.</p> <p>Observations internes – Changements comparables aux valeurs moyennes des animaux témoins historiques ou des témoins de l'étude, sauf pour ce qui est des faibles réductions du degré d'ossification des os crâniens, des sternèbres et des vertèbres caudales à la dose élevée; ces changements ont été considérés comme étant associés à un poids fœtal réduit.</p>
Lapin, voie orale Tératologie (Segment II)	1, 4, 16	Sédation, diminution passagère du gain de poids. Perte accrue pré-implantation à la faible dose et perte post-implantation à la dose élevée. Parmi les changements, 3 fœtus de petite taille à la dose moyenne, absence accrue de sternèbres à la dose élevée et degré accru d'ossification incomplète aux doses faible et moyenne.
Rat, voie orale Développement péri- et post-natal (Segment III)	4, 20, 100	Léthargie liée à la dose, démarche vacillante et ataxie. Respiration haletante et altération du réflexe de redressement aux doses moyenne et élevée. Diminution du gain de poids et décès de 2 animaux à la dose élevée. À la dose élevée, dans les portées, réductions importantes de la survie pré- et post-natales, de la taille moyenne de la portée au cours de la lactation et du poids de naissance des rejetons, une cannibalisation généralisée et blessures infligées d'origine maternelle.
Rat, voie orale Production de lait		Le zolpidem a inhibé la sécrétion de lait. La dose sans effet était de 4 mg/kg ou l'équivalent de 6 fois la dose recommandée chez l'humain exprimée en mg/m <sup>2</sup> .

**RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT  
LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE  
DE VOTRE MÉDICAMENT**

**T/C SUBLINOX<sup>MD</sup>**

Tartrate de zolpidem en comprimés sublinguaux à dissolution orale

Lisez ce qui suit attentivement avant de recevoir **SUBLINOX** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **SUBLINOX**.

**Mises en garde et précautions importantes**

**Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation : Même si vous prenez SUBLINOX de la manière prescrite, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus, de mauvaise utilisation, la dépendance physique et des réactions de sevrage. L'abus et la mauvaise utilisation peuvent entraîner une surdose et la mort, en particulier si vous le prenez avec :**

- des opioïdes;
- de l'alcool;
- des drogues illicites.

**Votre professionnel de la santé doit :**

- vous parlez des risques du traitement par SUBLINOX ainsi que d'autres options de traitement (y compris non médicamenteuses);
- évaluer votre risque de manifester ces comportements avant de vous prescrire SUBLINOX;
- surveiller l'apparition de signes et de symptômes de mauvaise utilisation et d'abus pendant votre traitement par SUBLINOX. Si vous ressentez une envie irrésistible de prendre SUBLINOX, ou si vous ne l'utilisez pas comme indiqué, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé.

**Conservez SUBLINOX dans un endroit sûr afin d'éviter le vol ou une mauvaise utilisation.**

**Sevrage : Si vous cessez soudainement de prendre SUBLINOX, si vous en réduisez la dose trop rapidement, ou si vous passez à un autre médicament, vous pourriez ressentir des symptômes de sevrage graves ou mettant votre vie en danger (voir Autres mises en garde à connaître)**

- Communiquez toujours avec votre professionnel de la santé avant d'arrêter votre traitement, de réduire votre dose de SUBLINOX ou de changer de médicament.

**SUBLINOX avec des opioïdes : La prise de SUBLINOX avec des opioïdes peut provoquer les effets suivants :**

- somnolence importante;
- diminution de l'état de conscience;
- difficultés respiratoires;
- coma;
- mort.

**Troubles complexes du comportement liés au sommeil : Prendre du SUBLINOX peut causer des troubles complexes du comportement. Ceci inclut le somnambulisme, la conduite d'une voiture en dormant ou faire des activités sans être entièrement réveillés. Ces comportements peuvent provoquer de graves blessures, incluant la mort. Arrêter de prendre SUBLINOX immédiatement si vous ressentez des troubles complexes du comportement liés au sommeil.**

### **Pour quoi SUBLINOX est-il utilisé?**

SUBLINOX est utilisé chez les adultes dans le traitement d'insomnie à court terme (généralement pas plus de 7 à 10 jours). C'est un trouble du sommeil qui peut empêcher de s'endormir, de rester endormie, ou si vous vous réveillez au cours de la nuit. SUBLINOX ne devrait être utilisé que si les effets de l'insomnie affecte vos activités quotidiennes.

Si vous avez 65 ans ou plus, consultez votre professionnel de la santé avant de commencer un traitement par SUBLINOX, car SUBLINOX pourrait ne pas être un traitement efficace pour vous et vous pourriez être plus sensibles aux effets secondaires.

### **Comment SUBLINOX agit-il?**

SUBLINOX agit en augmentant l'activité chimique dans votre cerveau appelé l'acide gamma aminobutyrique (GABA). Ceci calme le cerveau et vous aide à dormir.

### **Quels sont les ingrédients dans SUBLINOX?**

**Ingrédients médicinaux** : Tartrate de zolpidem

**Ingrédients non médicinaux** : Cellulose microcristalline silicifiée, croscarmellose sodique, mannitol, saccharine sodique, silice sublimée, stéarate de magnésium.

### **SUBLINOX est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés à dissolution orale rapide (à placer sous la langue) : 5 mg, 10 mg.

### **Ne prenez pas SUBLINOX si :**

- vous êtes allergique au tartrate de zolpidem ou à tout autres ingrédients dans SUBLINOX;
- vous souffrez d'une maladie musculaire appelé myasthénie grave (trouble musculaire);
- vous souffrez de problèmes de foie;



- vous souffrez d'une maladie pulmonaire ou respiratoire grave, incluant l'apnée du sommeil (troubles du sommeil qui causent des interruptions de la respiration ou une respiration superficielle durant le sommeil);
- vous avez des antécédents de réactions inattendus avec la prise d'autres sédatifs. Ce qui peut inclure conduire, manger, téléphoner ou une activité sexuelle en n'étant pas totalement éveillés;
- vous un antécédent ou un antécédent familiale de somnambulisme.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir SUBLINOX, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous:**

- souffrez de troubles pulmonaires ou respiratoires;
- avez des signes de dépression ou avez des antécédents de dépression;
- avez ou avez déjà eu un antécédent de pensées suicidaires ou avez des difficultés de santé mentale;
- prenez d'autres médicaments, incluant des antidépresseurs du système nerveux central (SNC) (qui peuvent ralentir l'activité du cerveau);
- vous consommez ou planifiez de consommer de l'alcool. Ne pas prendre d'alcool pendant que vous prenez SUBLINOX.
- vous souffrez de troubles qui affecte votre sommeil comme le syndrome de l'impatience des membres inférieurs (mouvements involontaire des membres inférieurs pendant le sommeil) ou des mouvements involontaires des membres pendant le sommeil (le besoin de bouger les jambes spécifiquement le soir et pendant la nuit);
- vous avez déjà eu des réactions inattendues à des sédatifs, incluant l'alcool et les benzodiazépines;
- vous avez des antécédents de comportements violents;
- vous souffrez d'une maladie hépatique ou rénale;
- avez déjà eu un problème lié à :
  - la consommation de substances, y compris les médicaments prescrits et les drogues illicites,
  - l'alcool;
- avez déjà fait des crises convulsives ou des convulsions (tremblement violent et incontrôlé du corps, avec ou sans perte de conscience);
- vous êtes âgés de 65 ans et plus.

**Autres mises en garde à connaître :**

**Troubles complexes du comportement liés au sommeil :** SUBLINOX peut causer de dangereux troubles de complexes du comportements liés au sommeil comme se lever du lit en n'étant pas totalement éveillés et faire des activités en ne réalisant pas que vous les faites. Il est possible que vous ne vous rappeler pas d'avoir fait ces activités en vous réveillant. Ces comportements inhabituels sont plus fréquents lorsque SUBLINOX est pris avec de l'alcool ou d'autres médicaments qui peuvent vous endormir comme les médicaments pour traiter la dépression ou l'anxiété. Si vous buvez de l'alcool, ne prenez pas SUBLINOX. Les activités que vous faites dans ces situations peuvent vous mettre ou mettre les gens autour de vous en

danger. Ceci inclus conduire une voiture (« la conduite d'une voiture en dormant »), sortir de la maison, préparer de la nourriture et la manger, et parler au téléphone.

Vous ou d'autres personnes autour de vous devrait surveiller ces comportements inhabituels lorsque vous êtes endormi. Si vous constatez que vous avez fait ces activités duquel vous n'avez aucuns souvenirs, vous devriez immédiatement appeler votre professionnel de la santé.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines** : SUBLINOX peut vous rendre étourdis, somnolent et affecter votre coordination. NE PAS conduire, utiliser des machines, ou entreprendre des activités qui requièrent de la vigilance:

- si ça ne fait pas encore 12 heures ou plus depuis la prise de SUBLINOX, spécialement si vous êtes une personne âgée ou vous prenez une dose de 10 mg.
- si vous n'êtes pas totalement éveillés.
- jusqu'à ce que vous sachiez comment SUBLINOX vous affecte.
- si vous prenez aussi des opioïdes.

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

**Sevrage** : Si vous cessez soudainement votre traitement, si vous en réduisez la dose trop rapidement, ou si vous passez à un autre médicament, vous pourriez ressentir des symptômes de sevrage d'intensité légère à grave, ou potentiellement mortels. Certains de ces symptômes de sevrage peuvent durer plusieurs mois après l'interruption de SUBLINOX.

Votre risque de ressentir des symptômes de sevrage est plus élevé si vous prenez SUBLINOX pendant une longue période ou à des doses élevées. Cependant, des symptômes peuvent toujours se manifester si vous prenez SUBLINOX comme indiqué pendant une courte période ou si vous réduisez lentement la dose.

Les symptômes de sevrage ressemblent souvent à l'affection pour laquelle vous êtes traité. Après l'arrêt de votre traitement, il peut être difficile de dire si vous êtes en état de manque ou si votre affection réapparaît (rechute).

Informez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous ressentez des symptômes de sevrage après avoir modifié ou arrêté votre traitement.

Les graves symptômes de sevrage comprennent les suivants :

- changement subit de l'état mental qui peut causer de la confusion, de la désorientation et/ou un déficit d'attention (delirium);
- sentiment d'irréalisme ou d'être déconnecté de la réalité (dissociation);
- sentiment d'irréalisme ou de détachement de ses pensées, de soi ou de son corps (dépersonnalisation);
- voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles (hallucinations);
- croire en des choses qui n'existent pas (psychose);
- convulsions (crises convulsives), dont certaines sont prolongées.

Pour connaître les autres symptômes de sevrage, consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** (ci-dessous).

Pour réduire vos risques de ressentir des symptômes de sevrage :

- communiquez toujours avec votre professionnel de la santé avant d'arrêter SUBLINOX, d'en réduire la dose ou de changer de médicament;
- suivez toujours les instructions de votre professionnel de la santé sur la manière de réduire votre dose avec soin et en toute sécurité;
- informez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous ressentez des symptômes inhabituels après avoir modifié ou arrêté votre traitement.

**Chutes et fractures** : Les benzodiazépines ou d'autres sédatifs-hypnotiques, comme SUBLINOX peuvent vous faire sentir somnolent, étourdi et affecter votre équilibre Ceci présente un plus grand risque de chute, pouvant entraîner des fractures ou d'autres blessures liées à la chute, particulièrement si vous :

- prenez d'autres sédatifs;
- consommez de l'alcool;
- êtes une personne âgée;
- présentez une affection qui cause une faiblesse ou une fragilité.

**Changements de l'état mental et de comportements** : Divers changements de comportement et des pensées anormales peuvent survenir lorsque vous prenez SUBLINOX. Certains de ces changements peuvent inclure une agressivité et une extraversion qui semblent inaccoutumées, de la confusion, un comportement étrange, de l'agitation, de l'irritabilité, des hallucinations, un sentiment de ne plus être soi-même et un sentiment d'être plus déprimé. Si vous commencez à avoir des pensées ou des comportements inhabituels et inquiétants pendant que vous prenez SUBLINOX, discutez-en immédiatement avec votre professionnel de la santé.

**Automutilation** : Si vous avez des idées suicidaires ou si vous pensez à physiquement faire du tort à d'autres, informez votre professionnel de la santé ou allez à l'hôpital **immédiatement**. Il peut être très utile de vous confier à des membres de la famille ou à des amis proches sur vos signes de dépression ou une autre maladie mentale. Demandez-leur de lire ce feuillet.

Vous pourriez leur demander s'ils :

- pensent que votre dépression ou votre maladie mentale s'aggrave, ou;
- sont inquiets des changements dans votre comportement.

**Effets sur la grossesse :** Ne prenez pas SUBLINOX pendant toute la durée de la grossesse, cela pourrait être préjudiciable au fœtus (par ex. anomalies congénitales). Le risque est encore plus élevé durant le premier trimestre ou les dernières semaines de grossesses. Il peut aussi causer des effets secondaires et des symptômes de sevrage chez votre bébé après la naissance. Si vous tombez enceinte, que vous croyez être enceinte ou que vous voulez être enceinte, il y a des risques spécifiques que vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé.

**Femmes qui allaitent :** SUBLINOX passe dans le lait maternel. Ne pas allaiter pendant la prise de SUBLINOX. Parlez à votre professionnel de la santé quant au meilleur moyen de nourrir votre bébé pendant la prise de SUBLINOX.

**Tests sanguins :** Le SUBLINOX peut causer des résultats sanguins anormaux. Votre professionnel de la santé décidera de procéder à des tests de sang et interpréter les résultats.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec SUBLINOX :**

#### Interactions médicamenteuses graves

**La prise de SUBLINOX avec des opioïdes peut provoquer les effets suivants :**

- **somnolence importante;**
- **difficultés respiratoires;**
- **coma;**
- **mort.**

**Discutez avec votre professionnel de la santé si vous :**

- **prenez des opioïdes;**
- **avez été prescrit un opioïdes pendant la prise de SUBLINOX.**

- alcool. Ne prenez pas SUBLINOX si vous buvez de l'alcool;
- d'autres hypnotiques ou sédatifs utilisés pour soulager l'insomnie;
- antihistaminiques sédatifs utilisés pour traiter les allergies;
- anticonvulsivants utilisés pour maîtriser ou prévenir les convulsions;
- anesthésiques, utilisés pendant les chirurgies;

- médicaments utilisés pour les troubles de santé mentale (antipsychotiques, antidépresseurs et autres psychotropes);
- médicaments utilisés pour traiter des infections fongiques et bactériennes comme la rifampicine, la rifampine, l'érythromycine, la clarithromycine, le kétoconazole et l'itraconazole
- le ritonavir, utilisé pour traiter le VIH;
- médicaments utilisés pour traiter et prévenir les crises épileptiques comme la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne;
- le millepertuis, une herbe médicinale.

### **Comment SUBLINOX est administré:**

- Toujours prendre SUBLINOX exactement tel qu'indiqué par votre professionnel de la santé. Ne changez pas votre dose avant d'en parler avec votre professionnel de la santé.
- Prenez SUBLINOX immédiatement avant le coucher. Ne prenez pas SUBLINOX lorsque vous ne pouvez pas bénéficier d'une nuit complète de sommeil avant de reprendre vos activités normales
- Placez le comprimé entier sous la langue où il se dissoudra. Vous ne devez pas mâcher le comprimé, ni l'avaler, ni le prendre avec de l'eau.
- Pour un endormissement plus rapide, SUBLINOX NE DOIT PAS être pris avec de la nourriture ou immédiatement après un repas.
- Ne prenez pas SUBLINOX si vous consommez de l'alcool.

**Se souvenir :** ce médicament est pour VOUS. Ne jamais le donner à d'autres personnes. Il peut leur être nocif même si leurs symptômes s'apparentent aux vôtres.

### **Dose habituelle :**

- La dose habituelle de départ chez les femmes adultes est de 5 mg.
- La dose habituelle de départ chez les hommes adultes est de 10 mg.
- Basé sur votre réponse et tolérabilité du SUBLINOX, votre âge, vos autres troubles médicaux ou vos médicaments, votre professionnel de la santé pourrait changer votre dose. Votre professionnel de la santé vous prescrira la plus faible dose efficace.

Votre professionnel de la santé diminuera lentement votre dose et vous indiquera quand arrêter de prendre le médicament. Suivez toujours les instructions de votre professionnel de la santé sur la manière de réduire votre dose avec soin et en toute sécurité pour éviter de ressentir des symptômes de sevrage.

### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de SUBLINOX, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### Oubli d'une dose :

Si vous oubliez de prendre votre médicament, vous ne devriez pas compenser la dose oubliée. Sauter la dose oubliée et poursuivez votre traitement selon son calendrier normal. Ne prenez jamais deux doses en même temps.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SUBLINOX?

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

Les effets secondaires comprennent :

- bouche sèche
- somnolence, « sensations d'être drogué »
- étourdissement ou la sensation de tête légère
- maux de tête
- rêves anormaux
- troubles de coordination
- nausées ou vomissements
- perte d'appétit
- constipation ou diarrhée
- douleurs abdominales
- perte d'énergie
- faiblesse musculaire
- vision trouble
- éruptions cutanées, démangeaisons
- palpitations, douleurs thoraciques
- maux de dos, douleurs musculaires
- chutes et fractures

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptômes / effets	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENTS</b>			
<b>Changement mental ou comportemental:</b> excitation, agitation, hyperactivité, hallucinations, aggravation de l'insomnie, agressivité, irritabilité, accès de rage, psychoses et comportement violent	√		
<b>Réactions allergiques graves :</b> enflure de la langue ou de la gorge, difficultés à			√

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptômes / effets</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé.</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
respirer, respiration sifflante soudaine, douleur ou une oppression thoracique, essoufflements, sentir sa gorge rétrécir, nausées et vomissements. D'autres réactions allergiques peuvent inclure des éruptions cutanées, des taches sur votre peau, ou démangeaisons cutanées.			
<b>RARE</b>			
<b>Troubles complexes du comportement liés au sommeil</b> : sortir du lit pendant que vous n'êtes pas totalement éveillés ou faire des activités dont vous ne vous rappelez pas avoir fait, incluant le somnambulisme, la conduite, faire des appels téléphoniques, ou avoir des relations sexuelles.			√
<b>TRÈS RARES</b>			
<b>Automutilation ou suicide</b> : pensées ou actions d'avoir envie de se blesser ou de se suicider.			√
<b>INCONNUS</b>			
<b>Amnésie (perte de mémoire)</b> : difficulté à se rappeler d'événements qui ont été réalisés récemment		√	
<b>Surdose</b> : somnolence extrême, confusion, trouble de l'élocution, réflexes lents, respiration lente et superficielle, coma, perte d'équilibre et de coordination, roulement incontrôlé des yeux et faible tension artérielle.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptômes / effets	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Dépression respiratoire :</b> respiration lente, superficielle ou faible.			√
<b>Sevrage :</b> <b>Les symptômes graves comprennent les suivants :</b>  <b>Delirium :</b> grave confusion, frissonnement, rythme cardiaque irrégulier et transpiration excessive  <b>Dissociation :</b> sentiment d'irréalisme ou d'être déconnecté de la réalité  <b>Dépersonnalisation :</b> sentiment d'irréalisme ou de détachement de ses pensées, de soi ou de son corps  <b>Hallucinations :</b> voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles  <b>Psychose :</b> croire à des choses qui n'existent pas  <b>Convulsions :</b> (crises convulsives – dont certaines sont prolongées) : perte de conscience avec tremblements incontrôlables  <b>Idées ou actes suicidaires</b> <b>Autres symptômes :</b> crampes d'estomac; trouble de la mémoire ou de la concentration; diarrhée; se sentir mal à l'aise ou agité; grave anxiété ou attaques de paniques; maux de tête; sensibilité à la lumière, au bruit ou aux contacts physiques; tremblements; vomissements;		√	



<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptômes / effets</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé.</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
trouble du sommeil; irritabilité; douleur ou raideur musculaire; sensation de brûlure ou de picotements dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds; transpiration.			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

#### **Entreposage :**

- Conservez SUBLINOX entre 15 et 30 °C.
- À l'abri de la lumière et de l'humidité.
- Gardez SUBLINOX et tous les médicaments hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

**Pour en savoir davantage au sujet de SUBLINOX :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.bauschhealth.ca](http://www.bauschhealth.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-4261.

Le présent dépliant a été rédigé par Bausch Health, Canada Inc.

**Bausch Health, Canada Inc.**  
2150 boulevard St-Elzéar ouest  
Laval (Québec) H7L 4A8  
[www.bauschhealth.ca](http://www.bauschhealth.ca)

Dernière révision : 17 mars 2022