

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zolpidem Vir 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de tartrato de zolpidem.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene: 90,4 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

El comprimido es blanco, ovalado, biconvexo, recubierto con película, ranurado a ambos lados y marcado con "ZIM" y "10" en una de las caras.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Zolpidem está indicado en el tratamiento a corto plazo del insomnio en adultos.

Las benzodiazepinas o compuestos similares sólo están indicados cuando el trastorno es grave, limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante.

4.2. Posología y forma de administración

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. La duración del tratamiento no debe exceder cuatro semanas incluido el periodo de retirada del medicamento.

En ciertos casos, puede ser necesario prolongar el tratamiento más allá del periodo recomendado; dicha decisión no debe adoptarse sin una reevaluación previa del estado del paciente, ya que el riesgo de abuso y dependencia aumenta con la duración del tratamiento (ver sección 4.4)

Posología

Adultos (< 65 años)

El tratamiento se debe administrar en una única dosis y no se debe administrar ninguna dosis adicional durante la misma noche. La dosis diaria recomendada para adultos es de 10 mg tomados por la noche inmediatamente antes de acostarse. Se debe utilizar la dosis diaria eficaz más baja de zolpidem y no se debe superar los 10 mg.

Pacientes de edad avanzada (>65) o pacientes debilitados

Se recomienda una dosis de 5 mg en pacientes de edad avanzada o debilitados que puedan ser especialmente sensibles a los efectos de zolpidem. Esta dosis se podría aumentar únicamente en situaciones excepcionales. La dosis total de zolpidem no debe exceder de 10 mg en ningún paciente. En adultos (< 65

años), la dosis puede aumentarse a 10 mg en caso de eficacia insuficiente y si el medicamento se tolera bien.

Deterioro hepático

Para pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, que no eliminan el medicamento tan rápidamente como los individuos normales, se recomienda una dosis de 5 mg con especial consideración para los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4 y 5.2). En adultos (< 65 años), la dosis puede aumentarse a 10 mg en caso de eficacia insuficiente y si el medicamento se tolera bien.

Insuficiencia renal

Aunque normalmente no se requiere un ajuste de la dosis, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se recomienda el uso de zolpidem en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la falta de datos que avalen el uso en este grupo de edad. Se presenta la evidencia disponible procedente de ensayos clínicos controlados con placebo, en la sección 5.1.

Insuficiencia respiratoria crónica

En pacientes con insuficiencia respiratoria crónica se recomienda una dosis menor (ver sección 4.4)

Forma de administración

Uso oral.

El producto debe tomarse con suficiente líquido (por ejemplo, 1 vaso de agua) justo antes de acostarse. La dosis prescrita debe administrarse como dosis única. No deben tomarse dosis adicionales durante la misma noche. Tras la ingestión, se recomienda una duración del sueño de al menos 7-8 horas (ver sección 4.4 y 4.7).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia respiratoria grave.

Si ha experimentado previamente comportamientos complejos del sueño después de tomar zolpidem, ver sección 4.4.

Miastenia gravis

Síndrome de apnea del sueño.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Insuficiencia respiratoria

La prescripción de zolpidem en pacientes con insuficiencia respiratoria debe hacerse con precaución, ya que se ha demostrado que las benzodiazepinas alteran el impulso respiratorio. Se recomienda una dosis más baja (ver sección 4.3 y 4.8).

Riesgo por el uso concomitante de opioides

El uso concomitante de zolpidem y opioides puede dar lugar a sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados como zolpidem con opioides debe reservarse para los pacientes en los que las opciones alternativas de tratamiento no son posibles.

Si se decide prescribir concomitantemente zolpidem con opioides, se debe utilizar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible (ver también la recomendación de dosis general en la sección 4.2).

Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y su entorno (cuando aplique) para que conozcan estos síntomas (ver sección 4.5).

Insuficiencia hepática

Los pacientes con función hepática reducida pueden tener un aclaramiento disminuido y un metabolismo retardado. Por lo tanto, en estos pacientes deben seguirse estrictamente las recomendaciones posológicas y el tratamiento debe controlarse regularmente. Zolpidem no debe ser usado en pacientes con insuficiencia hepática severa por el riesgo asociado de encefalopatía (ver sección 4.2., 4.3., y 4.8.)

Intolerancia a lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones General

Antes de iniciar el tratamiento con zolpidem, se deben identificar y tratar las causas del insomnio, siempre que sea posible. Los factores subyacentes deben tratarse antes de la prescripción del hipnótico. Cuando el insomnio persiste durante más de 6 semanas, debe examinarse su causa y, si es necesario, tratarse antes de prescribir un hipnótico. La ausencia de remisión del insomnio al cabo de 7-14 días de tratamiento puede indicar la presencia de un trastorno psiquiátrico o físico primario que deberá evaluarse.

Pacientes de edad avanzada o pacientes debilitados

Los pacientes ancianos o debilitados deben recibir una dosis menor: Ver la dosis recomendada (sección 4.2).

Los pacientes de edad avanzada o debilitados pueden presentar una mayor sensibilidad a Zolpidem. En ancianos, se requiere precaución debido al riesgo de caídas, especialmente al levantarse por la noche (ver sección 4.2).

Enfermedad psicótica

Benzodiazepinas y compuesto similares no están recomendadas para el tratamiento primario de enfermedad psicótica.

Amnesia

Las benzodiazepinas o compuestos similares pueden inducir una amnesia anterógrada. Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento por lo que, para disminuir el riesgo asociado, los pacientes debe asegurarse de que van a poder dormir de forma ininterrumpida durante 8 horas (véase sección 4.8).

Depresión y suicidio

Algunos estudios epidemiológicos indican una mayor incidencia de suicidios e intentos de suicidio en pacientes con o sin depresión y tratados con benzodiazepinas o hipnóticos, incluido el zolpidem. Sin embargo, no se ha demostrado una asociación causal.

No se han observado interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas clínicamente significativas con la administración concomitante de ISRS (ver sección 4.5). Como otros sedantes/hipnóticos, zolpidem debe administrarse con precaución en pacientes que manifiesten síntomas de depresión. Estos pueden presentar pensamientos suicidas. Dada la posibilidad de sobredosis intencionada por parte de estos pacientes, se les debe proporcionar la mínima cantidad posible del medicamento. El uso de zolpidem puede revelar una depresión pre-existente (ver sección 4.8). Dado que el insomnio puede ser un síntoma de depresión, el paciente debe ser reevaluado si el insomnio persiste.

Las benzodiazepinas y compuestos similares no deben usarse solos para el tratamiento de la depresión o de la ansiedad asociada a depresión (podría provocar el suicidio en este tipo de pacientes).

A continuación se describe la información general relativa a los efectos observados tras la administración de benzodiazepinas u otro hipnótico que debe tener en cuenta el médico que lo prescriba.

Otras reacciones psiquiátricas y paradójicas

En el uso de benzodiazepinas y compuestos similares como zolpidem, pueden producirse reacciones tales como, intranquilidad, insomnio incrementado, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, sonambulismo, comportamiento inadecuado, y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se debe suspender el tratamiento.

Estas reacciones son más probables en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.8).

Sonambulismo y comportamientos asociados

Se han notificado casos de somnambulismo y otros comportamientos asociados tales como conducir en estado de somnambulismo, cocinar, comer, llamar por teléfono o tener relaciones sexuales, con amnesia para estos acontecimientos, en pacientes que habían tomado zolpidem y que no estaban totalmente despiertos. El uso del alcohol y otros depresores del SNC con zolpidem, así como el uso de zolpidem a dosis que exceden la dosis máxima recomendada, parece aumentar el riesgo de estos comportamientos. Se debería considerar seriamente la interrupción del tratamiento de zolpidem en pacientes que notifican estos comportamientos (por ejemplo, conducir en estado de somnambulismo) debido al riesgo para el paciente y otros (ver secciones 4.5 y 4.8).

Tolerancia

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia a los efectos hipnóticos de las benzodiazepinas de corta acción y compuestos similares como zolpidem.

Dependencia

El tratamiento con benzodiazepinas o compuestos similares como zolpidem puede provocar el desarrollo de dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia incrementa con la dosis y duración de tratamiento y es también mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o abuso de alcohol y drogas.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada, tales como cefaleas, dolores musculares, ansiedad extrema y tensión,

intranquilidad, confusión e irritabilidad. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: alteración de la percepción de la realidad, despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, intolerancia a la luz, sonidos y contacto físico, alucinaciones o convulsiones epilépticas.

Insomnio de rebote

Incluso tras un tratamiento de corta duración, se ha descrito un síndrome de carácter transitorio tras la retirada del tratamiento, caracterizado por la reaparición de los síntomas- aunque más acentuados- que dieron lugar a la instauración del mismo. Se puede acompañar por otras reacciones tales como cambios en el humor, ansiedad e intranquilidad.

Es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir la medicación.

Existen indicios de que, en el caso de las benzodiazepinas y compuestos similares, con corta duración de acción, los fenómenos de suspensión pueden manifestarse dentro del intervalo de dosificación.

Ya que la probabilidad de aparición de un fenómeno de retirada/rebote es mayor después de finalizar el tratamiento bruscamente, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta su supresión definitiva.

Alteración psicomotriz al día siguiente

Como otros medicamentos sedantes/hipnóticos, zolpidem tiene efecto depresor del SNC. El riesgo de alteración psicomotriz al día siguiente, incluida la alteración de la capacidad para conducir, aumenta si:

- se administra la dosis de zolpidem con menos de 8 horas de margen antes de realizar actividades que requieran un estado de alerta mental (ver sección 4.7);
- se administra una dosis mayor que la dosis recomendada;
- se administra zolpidem en combinación con otro depresor del sistema nervioso central (SNC) o con otros fármacos que aumenten las concentraciones plasmáticas de zolpidem, o con alcohol o drogas (ver sección 4.5).

Zolpidem se debe administrar una sola vez por la noche, inmediatamente antes de acostarse, y no se debe volver a administrar ninguna dosis adicional durante la misma noche.

Caídas

El uso de benzodiazepinas, como el zolpidem, se ha asociado con un mayor riesgo de caídas. Las caídas pueden ser el resultado de efectos secundarios de las benzodiazepinas como ataxia, debilidad muscular, mareos, somnolencia y fatiga. El riesgo de caídas es mayor en pacientes de edad avanzada y si se utiliza una dosis superior a la recomendada.

Pacientes con síndrome QP largo

Un estudio electrofisiológico cardiaco *in vitro* mostró que bajo condiciones experimentales utilizando concentraciones muy altas y células madre pluripotentes, zolpidem puede reducir las corrientes de potasio relacionadas con hERG. Se desconoce la consecuencia potencial en pacientes con el síndrome QT largo congénito. Como precaución, se debe considerar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo del tratamiento con zolpidem en los pacientes con síndrome QT largo congénito conocido.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible, pero no debe exceder 4 semanas. Nunca debe prolongarse el tratamiento sin una reevaluación de la situación del paciente.

Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que este es de duración limitada.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente «exento de sodio».

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Alcohol

No se recomienda la ingesta concomitante de alcohol. El efecto sedante puede potenciarse cuando se administra el producto en combinación con alcohol, lo que puede afectar a la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

Combinación con depresores del SNC.

Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el SNC al administrar concomitantemente antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, relajantes musculares, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, relajantes musculares de acción central, anestésicos y antihistamínicos sedantes.

Por consiguiente, el uso concomitante de zolpidem con estos fármacos puede aumentar la somnolencia y la alteración psicomotriz al día siguiente, incluida la alteración de la capacidad para conducir (ver sección 4.4 y sección 4.7). Asimismo, se han notificado casos aislados de alucinaciones visuales en pacientes tratados con zolpidem junto con antidepresivos, incluidos bupropión, desipramina, fluoxetina, sertralina y venlafaxina.

En el caso de los analgésicos narcóticos también se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psicológica.

La administración simultánea de relajantes musculares puede potenciar el efecto relajante muscular y el riesgo de caídas, especialmente en personas de edad avanzada y a dosis más altas (ver sección 4.4).

Opioides

El uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados como zolpidem con opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo sobre el SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4).

Inhibidores e inductores de CYP450

Zolpidem es metabolizado por ciertas enzimas de la familia del citocromo P450. El enzima principal es el CYP3A4 pero también está involucrado el CYP 1A2.

Inductores de CYP3 A4 como la rifampicina y la *Hierba de San Juan* inducen el metabolismo de zolpidem resultando en una reducción de un 60 % de la concentración plasmática y posiblemente una disminución de la eficacia. La *Hierba de San Juan* ha demostrado interactuar farmacocinéticamente con zolpidem. La $C_{máx}$ media y el AUC disminuyeron (33,7% y 30,0% más bajos, respectivamente) cuando se administró zolpidem con la *Hierba de San Juan* en comparación con la administración de zolpidem solo. El uso concomitante no está recomendado. Podrían preverse efectos similares cuando se administra zolpidem con otros inductores fuertes de CYP3A4, como carbamazepina y fenitoína.

Los niveles de zolpidem aumentarán otra vez después de la interrupción abrupta de inductores de CYP y pueden darse los síntomas de sobredosificación.

Los compuestos que inhiben los enzimas hepáticos (en particular el CYP3A4) como el zumo de pomelo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas y potenciar la actividad de zolpidem. Sin embargo, cuando zolpidem se administra con itraconazol (inhibidor del CYP3A4), los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos no son significativamente diferentes. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados.

La administración concomitante de zolpidem con ketoconazol, (200 mg dos veces al día), potente inhibidor del CYP3A4, incrementó la AUC (exposición total) para el zolpidem en un factor de 1.83 en comparación con el zolpidem solo. No se considera necesario un ajuste rutinario de la dosis de zolpidem. Se debe advertir a los pacientes que el uso de zolpidem con ketoconazol puede aumentar los efectos sedantes.

La fluvoxamina es un potente inhibidor de CYP1A2 y un inhibidor de moderado a débil de CYP2C9 y CYP3A4. La administración conjunta de fluvoxamina puede aumentar los niveles sanguíneos de zolpidem, por lo que no se recomienda su uso simultáneo.

Ciprofloxacino es un inhibidor moderado de CYP1A2 y CYP3A4. La administración conjunta con ciprofloxacino podría incrementar los niveles de zolpidem en sangre, el uso concomitante no está recomendado.

Otros medicamentos

Cuando se administró zolpidem con warfarina, digoxina o ranitidina, no se observaron interacciones farmacocinéticas significativas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen suficientes datos para evaluar la seguridad de zolpidem durante el embarazo y no ha sido demostrados efectos teratogénicos o embriotóxicos en estudios en animales. Zolpidem atraviesa la placenta.

Una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas (más de 1.000 resultados de embarazo) recopilados a partir de estudios de cohortes no ha demostrado evidencia de la aparición de malformaciones después de la exposición a benzodiazepinas o sustancias similares a las benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, ciertos estudios de casos y controles informaron una mayor incidencia de labio leporino y paladar hendido asociados con el uso de benzodiazepinas durante el embarazo.

Se han descrito casos de reducción del movimiento fetal y de variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal después de la administración de benzodiazepinas o sustancias similares a las benzodiazepinas durante el segundo y/o tercer trimestre del embarazo. La administración de zolpidem durante la última fase del embarazo o durante el trabajo de parto se ha asociado con efectos sobre el recién nacido, como hipotermia, hipotonía, dificultades de alimentación ("síndrome del lactante flexible") y depresión respiratoria, debido a la acción farmacológica del producto. Se han notificado casos de depresión respiratoria neonatal grave.

Además, los bebés nacidos de madres que tomaron sedantes/hipnóticos de forma crónica durante las últimas etapas del embarazo pueden haber desarrollado dependencia física y estar en riesgo de desarrollar síntomas de abstinencia en el período postnatal. Se recomienda un control adecuado del recién nacido en el período postnatal.

Si se receta zolpidem a una mujer en edad fértil, se le debe advertir que se ponga en contacto con su médico para suspender el producto si tiene la intención de quedar embarazada o sospecha que lo está.

Lactancia

Zolpidem pasa en cantidades mínimas a la leche materna. Por lo tanto, zolpidem no debe administrarse a las madres durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de zolpidem sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

Se debe advertir a los conductores de vehículos y operarios de maquinaria que, tal y como sucede con otros hipnóticos, puede existir riesgo de aletargamiento, prolongación del tiempo de reacción, mareo, somnolencia, visión borrosa/doble, disminución de la capacidad de alerta y alteración de la capacidad para conducir a la mañana siguiente del tratamiento (ver sección 4.8)

Con el fin de reducir este riesgo, se recomienda un período de reposo de al menos 8 horas entre la administración de zolpidem y la conducción, el uso de maquinaria o cualquier trabajo que se realice en altura.

Se han observado casos de alteración de la capacidad para conducir y comportamientos como “conducción en estado somnoliento” en pacientes tratados en monoterapia con dosis terapéuticas de zolpidem.

Además, la combinación de zolpidem con alcohol y otros depresores del SNC aumenta el riesgo de que se manifiesten estos efectos (ver secciones 4.4 y 4.5). Se debe advertir a los pacientes de que no deben consumir alcohol ni otras sustancias psicoactivas mientras estén en tratamiento con zolpidem.

4.8. Reacciones adversas

La somnolencia diurna, las emociones adormecidas, la lucidez mental reducida, la confusión, la fatiga, el dolor de cabeza, los mareos, la debilidad muscular, la ataxia y la visión doble son todos efectos secundarios que ocurren principalmente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen de nuevo con el uso repetido. Otros efectos secundarios, como molestias gastrointestinales, cambios en la libido y reacciones de la piel, se dan sólo ocasionalmente.

Hay indicios de que la aparición de efectos secundarios relacionados con el uso de zolpidem depende de la dosis; esto se aplica especialmente a algunos efectos secundarios experimentados en relación con el sistema nervioso central. Teóricamente estos efectos deben ser menores si zolpidem se administra inmediatamente antes de acostarse (ver sección 4.2). Dichas reacciones ocurren con más frecuencia en pacientes de edad avanzada.

Las siguientes reacciones adversas clasificadas en función de las clases de órganos del sistema y la frecuencia, han sido observadas: ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio inferior.

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: edema angioneurótico (Quincke).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Poco frecuentes: trastornos del apetito

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: alucinaciones³, agitación³, pesadillas³, insomnio que empeora, depresión (ver sección 4.4), amnesia anterógrada.

Poco frecuentes: estado de confusión, irritabilidad, inquietud, agresión, sonambulismo (andar o conducir dormido, ver sección 4.4), estado de euforia.

Raras: trastornos de la libido.

Muy raras: alucinación, dependencia⁴

Frecuencia no conocida: reacciones paradójicas como rabia, comportamiento anormal y psicosis, abuso⁴

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: somnolencia, insensibilidad emocional, dolor de cabeza, mareo, trastornos cognitivos como amnesia¹.

Raras: disminución del nivel de consciencia, ataxia.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: visión doble, visión borrosa.

Muy raras: problemas visuales.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: depresión respiratoria (ver sección 4.4).

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: diarrea, náusea, vómitos, dolor abdominal.

Trastornos hepatobiliares:

Poco frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas.

Trastornos en piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: erupción Hiperhidrosis.

Raras: urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: dolor de espalda.

Poco frecuentes: altralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor de cuello, debilidad muscular.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: cansancio.

Raras: alteraciones en el modo de andar.

Frecuencia no conocida: tolerancia al medicamento.

1) Amnesia

La amnesia anterógrada puede ocurrir con dosis terapéuticas, cuyo riesgo aumenta con dosis más altas. La amnesia puede estar asociada con un comportamiento inapropiado (ver sección 4.4).

2) Depresión

La depresión preexistente puede desenmascarse con el uso de benzodiazepinas o sustancias similares a las benzodiazepinas.

3) Reacciones psiquiátricas y "paradójicas"

Cuando se utilizan las benzodiazepinas o sustancias similares a las benzodiazepinas, pueden producirse reacciones como inquietud, agitación, irritabilidad, agresión, delirio, ira, pesadilla, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros trastornos del comportamiento. En raras ocasiones, estas reacciones pueden ser bastante graves. La probabilidad de estas reacciones es mayor en niños y ancianos.

4) Dependencia

El uso (incluso en dosis terapéuticas) puede provocar dependencia física: suspender el tratamiento puede provocar síntomas de abstinencia o "rebote" (ver sección 4.4). La dependencia psicológica también es posible. Se ha reportado abuso en drogadictos que son adictos a varias drogas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano Website: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Síntomas

Como ocurre con otras benzodiazepinas, la sobredosis de zolpidem no suele poner en peligro la vida (se recomienda precaución cuando se combina con otros agentes depresores del SNC, incluido el alcohol). Los signos de una sobredosis leve pueden incluir somnolencia, mareos, visión borrosa, dificultad para hablar, descenso de la tensión arterial, inestabilidad al andar y al moverse, y debilidad muscular.

En casos graves de intoxicación, puede producirse sueño profundo o incluso pérdida de conciencia, estados de agitación, trastornos respiratorios y depresión respiratoria.

En casos de sobredosis en los que están involucrados zolpidem tartrato solo o con otros depresores del SNC (incluyendo alcohol), se han notificado casos que van desde la alteración de la conciencia hasta el coma y muerte.

Los afectados se recuperaron completamente de sobredosis de hasta 400 mg de zolpidem, 40 veces superior a la dosis recomendada.

Tratamiento de la sobredosis

El objetivo principal es el tratamiento sintomático. Los pacientes con síntomas leves de intoxicación deben dormir bajo control respiratorio y circulatorio. En casos graves, pueden ser necesarias medidas adicionales (lavado gástrico y administración de carbón activado en cada caso bajo estricta protección contra la aspiración, estabilización circulatoria y monitorización intensa).

Puede considerarse la utilización de flumazenilo. Sin embargo, debido a su corta vida media de eliminación, será necesario un estrecho control puesto que la administración de flumazenilo puede contribuir a la aparición de síntomas neurológicos (convulsiones). Además, los síntomas de abstinencia deben ser tenidos en cuenta.

El manejo clínico de la sobredosis de cualquier medicamento, siempre debe tener en cuenta la posibilidad de que el paciente haya ingerido múltiples productos.

Zolpidem no es dializable.

La hemodiálisis y la diuresis inducida no son medidas eficaces debido al elevado volumen de distribución y de unión a proteínas plasmáticas de zolpidem.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: psicolépticos, hipnóticos y sedantes. Compuestos similares a las benzodiazepinas.

Código ATC: N05C F02

Zolpidem, una imidazopiridina, es un hipnótico similar a las benzodiazepinas. Se ha demostrado en estudios experimentales que posee efectos sedantes a dosis más bajas que las requeridas para ejercer efecto anticonvulsivante, miorrelajante o ansiolítico. Estos efectos están relacionados con una acción agonista específica en los receptores centrales pertenecientes al complejo del "receptor macromolecular GABA-omega (BZ₁ y BZ₂)" que modula la apertura del canal del ión cloruro. Zolpidem actúa principalmente sobre los subtipos de receptor omega (BZ₁). Se desconoce la importancia clínica de este hecho.

Durante los ensayos aleatorizados sólo se observaron pruebas convincentes de la eficacia con la dosis de 10 mg de zolpidem.

En un estudio aleatorizado doble ciego en el que participaron 462 voluntarios sanos de edad no avanzada con insomnio transitorio, la dosis de 10 mg de zolpidem redujo el periodo medio de tiempo hasta el sueño en 10 minutos frente al placebo, mientras que con la dosis de 5 mg de zolpidem la reducción fue de 3 minutos.

En un estudio aleatorizado doble ciego en el que participaron 114 pacientes de edad no avanzada con insomnio crónico, la dosis de 10 mg de zolpidem redujo el periodo medio de tiempo hasta el sueño en 30 minutos frente al placebo, mientras que con la dosis de 5 mg de zolpidem esta reducción fue de 15 minutos. En algunos pacientes podría ser eficaz una dosis mas baja, como 5 mg

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de zolpidem en pacientes pediátricos menores de 18 años. Un estudio aleatorizado controlado con placebo realizado en 201 niños de edades entre 6-17 años con insomnio asociado al Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) no logro demostrar la eficacia de zolpidem 0,25 mg/kg/día (con un máximo de 10 mg/día) comparado con placebo. Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento con zolpidem frente a placebo fueron los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso, incluían mareo (23,5 % frente al 1,5 %), dolor de cabeza (12,5 % frente al 9,2 %), y alucinaciones (7,4 % frente al 0 %) (ver sección 4.2 y 4.3).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Zolpidem presenta tanto una rápida absorción como un rápido inicio de la acción hipnótica. Tras la administración oral, la biodisponibilidad es del 70 %. Muestra una farmacocinética lineal en el intervalo de dosificación terapéutico. La concentración plasmática máxima se alcanza entre 0,5 y 3 horas.

Distribución

El volumen de distribución en adultos es de 0,54 l/Kg y en pacientes de edad avanzada disminuye a 0,34 l/Kg. El grado de unión a proteínas es del 92 %. El metabolismo hepático de primer paso es aproximadamente del 35 %. La administración de dosis repetidas no modifica el grado de unión a proteínas

plasmáticas, indicando la ausencia de competición entre zolpidem y sus metabolitos por los lugares de unión. EL nivel terapéutico plasmático va entre 80 y 200 ng/ml

Metabolismo o Biotransformación

Zolpidem se metaboliza casi por completo en el hígado (CYP3A4).

Eliminación

La semivida de eliminación es 2,4 horas, con una duración de acción de 6 horas. Todos los metabolitos son inactivos y se eliminan en la orina (56 %) y en las heces (37 %). Los otros parámetros farmacocinéticos no se ven afectados.

Durante los ensayos, zolpidem no ha mostrado ser dializable.

Poblaciones especiales

En pacientes de edad avanzada y en aquellos con insuficiencia hepática, la biodisponibilidad de zolpidem está aumentada. El aclaramiento está reducido y la semivida de eliminación prolongada (aproximadamente 10 horas). En pacientes con insuficiencia renal (incluidos los pacientes que requieren diálisis), se observa una reducción moderada del aclaramiento. Los demás parámetros farmacocinéticos no se ven afectados.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos basados en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Los efectos preclínicos sólo se observaron en dosis muy superiores a los niveles máximos de exposición humana y, por lo tanto, son poco significativos para el uso clínico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Comprimido:

Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón tipo A, estearato de magnesio, hipromelosa

Recubrimiento:

Hipromelosa, dióxido de titanio (E171) y macrogol 400.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en su envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película pueden encontrarse en diferentes tipos de envase

- Envase Blister tipo PVC/PE/PVDC/Al. en estuches de cartón
- Frascos de polietileno de alta densidad con cierre de seguridad para niños.
- Envases unidos tipo Blister de PVC/PE/PVDC/Al

Zolpidem 10 mg comprimidos está disponible en

- Envases conteniendo 4, 5, 7, 8, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 100 y 500 comprimidos acondicionados en blisters.
- Envase Hospitalario conteniendo 50 comprimidos.
- Frascos con cierre de seguridad para niños conteniendo 30, 100 ó 500 comprimidos.

Pueden que se comercialicen todos los tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No requiere instrucciones especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Industria Química y Farmacéutica VIR, S.A.
C/ Laguna 66-70, Polígono Industrial URTINSA II
28923 Alcorcón (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

64.407

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2024