

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zolpidem Apotex 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 10 mg de zolpidem tartrato (2:1).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

El comprimido es blanco, oval y está marcado en una de sus caras con una línea con las inscripciones “1” y “0” a cada lado de la línea, respectivamente, y con la inscripción “APO” en la otra cara. El comprimido puede ser dividido en dos mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento a corto plazo del insomnio en adultos, en situaciones en las que el insomnio está debilitando o causando ansiedad grave en el paciente.

Las benzodiazepinas y análogos a las benzodiazepinas están indicados solamente cuando la alteración es grave, incapacitante o somete al individuo a un extremo malestar.

4.2. Posología y forma de administración

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. De forma general, la duración del tratamiento puede variar desde unos pocos días hasta dos semanas, con una duración máxima de cuatro semanas si se incluye la retirada gradual del medicamento. La duración del periodo de retirada debe ser establecida de forma individual.

En ciertos casos puede ser necesaria una prolongación del período máximo de tratamiento; si esto ocurre, no se realizará sin una reevaluación del estado del paciente.

El medicamento debe ser tomado con líquido justo antes de acostarse.

Adultos

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 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

En pacientes de edad avanzada y pacientes debilitados que pueden ser especialmente sensibles a los efectos de zolpidem se recomienda una dosis de 5 mg. La dosis puede ser incrementada a 10 mg si la respuesta clínica es insuficiente y el medicamento es bien tolerado. La dosis total de zolpidem no debe exceder de 10 mg en ningún paciente.

Insuficiencia hepática

Puesto que el aclaramiento en pacientes con insuficiencia hepática está reducido, se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 5 mg. La dosis podrá ser aumentada hasta 10 mg solo cuando la respuesta clínica sea inadecuada y el medicamento sea bien tolerado.

La dosis total de zolpidem no debe exceder de 10 mg en ningún paciente.

Población pediátrica: No se recomienda zolpidem para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la ausencia de datos que justifiquen el uso en este grupo de edad. La evidencia disponible procedente de ensayos clínicos controlados con placebo se presenta en la sección 5.1.

4.3. Contraindicaciones

- Insuficiencia hepática grave.
- Hipersensibilidad a zolpidem o a alguno de los excipientes.
- Síndrome de apnea del sueño.
- Miastenia grave.
- Insuficiencia respiratoria grave.
- Niños y adolescentes menores de 18 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Se debería identificar las causas del insomnio siempre que sea posible y tratar los factores subyacentes antes de prescribir un hipnótico. Si después del tratamiento durante 7-14 días, no remite el insomnio, esto puede indicar la presencia de un desorden primario físico o psiquiátrico, que deberá ser evaluado.

La información general relativa a los efectos observados tras la administración de benzodiazepinas u otros hipnóticos que deben ser considerados por el médico prescriptor se encuentran relacionados más abajo.

Tolerancia

Tras su uso repetido durante unas semanas se puede desarrollar cierta pérdida de eficacia del efecto hipnótico de las benzodiazepinas de corta acción y análogos de las benzodiazepinas.

Dependencia

El uso de benzodiazepinas y análogos a las benzodiazepinas puede conducir al desarrollo de dependencia física y psíquica a estos medicamentos. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; es también mayor en pacientes con historia de alteraciones psiquiátricas y/o de abuso de alcohol o drogas. Estos pacientes deben ser cuidadosamente vigilados cuando reciban benzodiazepinas o medicamentos similares a las benzodiazepinas.

Una vez se haya desarrollado dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento producirá síndrome de abstinencia. Este puede consistir en dolores de cabeza o dolor muscular, ansiedad grave y estrés, inquietud, confusión e irritabilidad. En casos graves pueden aparecer los siguientes síntomas: alteración de la percepción de la realidad, despersonalización, hiperacusia, parestesia, fobia, hipersensibilidad al ruido y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones epilépticas.

Insomnio de rebote

Con la suspensión del tratamiento hipnótico puede producirse un síndrome transitorio por el que los síntomas que condujeron al tratamiento con una benzodiazepina o análogo de las benzodiazepinas, reaparecen de forma aumentada. Esto puede acompañarse de otras reacciones, incluyendo cambios de humor, ansiedad e inquietud.

Es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad del fenómeno de rebote y por ello intentar minimizar la ansiedad sobre tales síntomas si éstos ocurren cuando cesa el tratamiento.

En el caso de las benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas con una corta duración del efecto, el fenómeno de retirada puede llegar a manifestarse dentro del intervalo de dosis, especialmente si la dosis es alta.

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.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser tan corta como sea posible (ver sección 4.2), sin exceder 4 semanas, incluyendo el período de retirada. La prolongación del tratamiento más allá de este periodo no se debe realizar sin reevaluar la situación.

Puede ser de utilizar informar al paciente al inicio del tratamiento acerca de la duración limitada del tratamiento.

Alteración psicomotriz al día siguiente

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.

Amnesia

Las benzodiazepinas y análogos de las benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada. Esto ocurre más a menudo varias horas después de ingerir el medicamento. Para reducir el riesgo, los pacientes se deben asegurar de que van a poder disponer de un periodo de 8 horas de sueño ininterrumpido (ver sección 4.8).

Otras reacciones psicológicas y "paradójicas"

Cuando se utilizan benzodiazepinas y análogos de las benzodiazepinas, se pueden producir reacciones como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, sonambulismo, comportamiento anormal, agravamiento del insomnio y otras alteraciones de la conducta. Si esto sucede, el uso del medicamento debe ser suspendido. Estas reacciones son más frecuentes en pacientes de edad avanzada.

Grupos especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada y pacientes debilitados

Deberían recibir una dosis menor: ver la dosis recomendada (sección 4.2).

Debido al efecto miorelajante, el riesgo de caída con la consecuente fractura de cadera se incrementa sobre todo en pacientes de edad avanzada que se levantan por la noche.

Pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2)

Se recomienda precaución aunque no se requiere variar la dosis.

Pacientes con insuficiencia respiratoria crónica

Como las benzodiazepinas tienen la capacidad de deprimir la respiración, se debe tener precaución cuando se prescribe zolpidem a pacientes con la función respiratoria comprometida. También debe tenerse en cuenta que la ansiedad o agitación pueden ser síntomas descriptivos de una enfermedad respiratoria agravada.

Pacientes con insuficiencia hepática grave

Las benzodiazepinas y análogos de benzodiazepinas están contraindicados en pacientes con insuficiencia hepática grave ya que pueden aumentar el riesgo de desarrollo de encefalopatía.

Uso en pacientes con enfermedades psicóticas

Las benzodiazepinas y análogos de benzodiazepinas no están recomendados para el tratamiento primario de las enfermedades psicóticas.

Uso en depresión

Aunque no se han demostrado interacciones clínicas relevantes, farmacocinéticas y farmacodinámicas con los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), se deberá administrar zolpidem con precaución en pacientes que presentan síntomas de depresión.

La tendencia al suicidio podría estar presente. Es por ello que se debe prescribir la menor cantidad de zolpidem posible debido a la posibilidad de una sobredosis intencionada por parte de estos pacientes.

Las benzodiazepinas y análogos de benzodiazepinas no deben ser empleados solos para tratar la depresión o la ansiedad asociada a depresión (podría provocar el suicidio en este tipo de pacientes).

La depresión pre-existente puede manifestarse durante el uso de zolpidem. Puesto que el insomnio puede ser un síntoma de la depresión, el paciente debe ser reevaluado si el insomnio persiste.

Uso en pacientes con historial de abuso de drogas o alcohol

Las benzodiazepinas y análogos a benzodiazepinas deben ser utilizados con extrema precaución en pacientes con historia de abuso de alcohol o drogas. Estos pacientes deben recibir zolpidem bajo estricta supervisión debido a su riesgo de habituación y dependencia psicológica.

Sonambulismo y comportamientos asociados

En pacientes que habían tomado zolpidem y que no estaban completamente despiertos, se han notificado sonambulismo y otras conductas asociadas como “conducir en sueños”, preparar y comer alimentos, hacer llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales, con amnesia del evento. El uso de alcohol y otros depresores del SNC con zolpidem parece aumentar el riesgo de tales comportamientos, al igual que el uso de zolpidem en dosis superiores a la dosis máxima recomendada. En pacientes que comuniquen tales comportamientos debe considerarse seriamente interrumpir el tratamiento con zolpidem (véase la sección 4.5 y sección 4.8).

Riesgos por el uso concomitante con 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 para que conozcan estos síntomas (ver sección 4.5).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El consumo simultáneo de alcohol está contraindicado. El efecto sedante puede verse potenciado cuando el medicamento se utiliza en combinación con el alcohol. Esto afecta a la capacidad para conducir y manejar maquinaria.

Combinación con depresores del sistema nervioso central

Puede potenciarse el efecto depresor del SNC si se usa en combinación con antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos con efectos 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 secciones 4.4 y 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.

La administración concomitante de fluvoxamina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zolpidem, por lo que no se recomienda su uso combinado.

.En el caso de analgésicos narcóticos podría producirse también un incremento de la euforia que conduce a un aumento de la dependencia psíquica

Inductores e inhibidores del CYP450

La administración concomitante de ciprofloxacino puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zolpidem, por lo que no se recomienda su uso combinado.

Zolpidem es metabolizado *in vitro* por algunas enzimas de la familia del citocromo P450, principalmente CYP3A4, con contribución parcial de CYP1A2.

Rifampicina, aumenta el metabolismo de zolpidem con el resultado de un descenso de aproximadamente el 60% en las concentraciones plasmáticas y una posible reducción de la eficacia. También pueden esperarse estos efectos cuando zolpidem se combina con otros inductores de las enzimas del citocromo P450.

Los medicamentos que inhiben las enzimas hepáticas (en particular CYP3A4) pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de zolpidem y por tanto aumentar su actividad. Sin embargo, cuando se administra zolpidem con itraconazol (un inhibidor de CYP3A4) no se modifican significativamente los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados.

La administración concomitante de zolpidem y ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, prolongó la vida media de zolpidem. La exposición total de zolpidem aumentó un 83% y el aclaramiento oral aparente fue reducido. No es necesario realizar un ajuste de la dosis rutinaria, pero el paciente debe ser informado sobre el posible aumento del efecto sedante al utilizar ketoconazol y zolpidem de forma concomitante. Puede considerarse reducir la dosis de zolpidem al iniciar el tratamiento con ketoconazol.

Hay evidencia clínica de que sertralina, un inhibidor de CYP3A4, puede interactuar con zolpidem produciendo un aumento de somnolencia. Además, se han notificado casos aislados de alucinaciones visuales.

Otros medicamentos

No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas cuando se administró zolpidem con warfarina, haloperidol, clorpromazina, digoxina, ranitidina.

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).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen suficientes datos sobre zolpidem para evaluar su seguridad durante el embarazo y la lactancia. Aunque los estudios llevados a cabo en animales no han puesto de manifiesto efectos teratogénicos o embriotóxicos, no se ha establecido la seguridad del uso de zolpidem durante el embarazo en humanos. Es por ello que no debe usarse zolpidem durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre.

Si el producto se prescribe a una mujer que pudiera quedarse embarazada durante el tratamiento, se le recomendará que contacte con su médico a fin de proceder a la retirada del tratamiento si planea quedarse embarazada o sospecha que está embarazada.

Si, por estricta exigencia médica, se administra zolpidem durante la última fase del embarazo, o durante el parto, es previsible que puedan aparecer efectos sobre el neonato como hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada debido a la acción farmacológica del medicamento.

Los niños nacidos de madres que toman benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas de forma crónica durante el último periodo del embarazo pueden desarrollar dependencia física, pudiendo desencadenarse un síndrome de abstinencia en el periodo postnatal.

Zolpidem se excreta en la leche materna en cantidades mínimas. Zolpidem no debe ser utilizado durante la lactancia ya que sus efectos en los niños no han sido estudiados.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zolpidem Apotex 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 un 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 periodo 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 u 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

Se ha utilizado el siguiente convenio MEDRA para la clasificación de la frecuencia de las reacciones adversas:

muy frecuentes ($\geq 1/10$),

frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),

poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),

raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$),

muy raras ($< 1/10.000$),

frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se ha demostrado que las reacciones adversas asociadas con el uso de zolpidem están relacionadas con la dosis, particularmente ciertos efectos sobre el SNC y gastrointestinales.

Estos efectos adversos ocurren con más frecuencia en pacientes de edad avanzada.

Estos efectos parecen estar relacionados con la sensibilidad individual y aparecen con más frecuencia en la hora siguiente a la ingestión del medicamento si el paciente no va a la cama o no se duerme inmediatamente (ver sección 4.2).

Trastornos del sistema inmune

Frecuencia no conocida: Edema angioneurótico.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Alucinaciones, agitación, pesadillas.

Raras: Estado de confusión, irritabilidad.

Frecuencia no conocida: Inquietud, agresión, ira, psicosis, comportamiento anormal, sonambulismo (ver sección 4.4), comportamiento inapropiado y otros efectos adversos sobre el comportamiento (tales reacciones son más probables en personas mayores, ver sección 4.4).

La depresión preexistente puede manifestarse con el uso de benzodiacepinas o medicamentos del tipo de las benzodiacepinas (ver sección 4.4).

La utilización (incluso a dosis terapéuticas) puede dar lugar a dependencia física: La suspensión del tratamiento puede dar lugar a síndrome de abstinencia o efecto rebote (ver sección 4.4).

Puede producirse dependencia psicológica. Se han notificado casos de abuso en politoxicómanos.

Descenso de la libido.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: somnolencia, somnolencia durante el día siguiente, adormecimiento emocional, estado de alerta reducido, dolor de cabeza, vértigo, amnesia anterógrada, que puede estar asociada con un comportamiento inadecuado, ataxia, insomnio exacerbado.

Frecuencia no conocida: Nivel de consciencia disminuido.

Trastornos oculares

Raros: Visión doble.

Trastornos del oído y del laberinto

Comunes: Vértigo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal).

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Elevación de enzimas hepáticas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: erupción, prurito, urticaria, hiperhidrosis.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: debilidad muscular.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fatiga.

Frecuencia no conocida: perturbación de la marcha, tolerancia al medicamento, caídas (predominantemente en pacientes de edad avanzada y cuando no se toma zolpidem de acuerdo a las recomendaciones prescritas).

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: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Los informes de sobredosis con zolpidem solo, muestran que el deterioro de la conciencia resultante puede variar desde la somnolencia al coma ligero y síntomas más severos, incluyendo casos con desenlace fatal.

Se han recuperado completamente individuos que han recibido una sobredosis de hasta 400 mg de zolpidem, lo que equivale a 40 veces la dosis recomendada.

Es necesario adoptar medidas generales sintomáticas y de soporte. Un lavado gástrico temprano debe realizarse cuando sea necesario. En caso necesario pueden administrarse fluidos intravenosos. Si no hay ninguna ventaja en el lavado gástrico, se puede administrar carbón activado para reducir la absorción. Se debe considerar la monitorización de las funciones respiratoria y cardiovascular. Se debe evitar la administración de agentes sedantes, incluso si se produce excitación.

Puede considerarse la utilización de flumazenilo cuando se observan síntomas graves.

La administración de flumazemilo puede contribuir a la aparición de síntomas neurológicos (convulsiones). Cuando se trata una sobredosis farmacológica, es necesario tener en cuenta que se pueden haber consumido varios medicamentos.

Debido al alto volumen de distribución y unión a proteínas plasmáticas de zolpidem, la hemodiálisis y la diuresis forzada no son medidas eficaces. Los estudios de hemodiálisis realizados en pacientes con insuficiencia renal que tratados con zolpidem a dosis terapéuticas demostraron que zolpidem no es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hipnóticos y sedantes. Análogos de benzodiazepinas.
Código ATC: N05CF02.

Zolpidem, una imidazopiridina, es un agente 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, miorelajante 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 cloro. Zolpidem actúa principalmente sobre los subtipos de receptor omega (BZ1). No se conoce 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 más 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 en 201 niños con edades entre 6-17 años con insomnio asociado con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) no logró demostrar la eficacia de 0,25 mg/kg/día de zolpidem (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 e incluían mareo (23,5% vs 1,5%), dolor de cabeza (12,5% vs 9,2%) y alucinaciones (7,4% vs 0%) (ver sección 4.2).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Zolpidem es rápidamente absorbido, con efecto hipnótico rápido. Tras la administración oral, la biodisponibilidad de Zolpidem es alrededor del 70%. A dosis terapéuticas, la cinética es lineal. Los niveles plasmáticos terapéuticos son entre 80 y 200 ng/mL.

El máximo de concentración plasmática se alcanza entre 0,5 y 3 horas después de la administración.

La variabilidad entre individuos es alta (CV% del AUC es de 60-70% y del Cm_{max}. 40-50%).

Distribución

El volumen de distribución en adultos es de 0,54 L/kg, disminuyendo a 0,34 L/kg en pacientes de edad avanzada.

La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente 92%. El metabolismo hepático de primer paso es de alrededor del 35%. La administración repetida ha demostrado no alterar la unión a proteínas. Esto indica una falta de efecto competitivo entre zolpidem y sus metabolitos por los sitios de unión.

Eliminación

La semivida plasmática media es corta, con un valor medio de 2,4 horas y una duración de la acción de aproximadamente 6 horas.

Todos los metabolitos son farmacológicamente inactivos y se excretan en orina (56%) y heces (37%). En los ensayos realizados, zolpidem ha demostrado no ser dializable.

El aclaramiento es de aproximadamente 300 ml/min.

Grupos especiales de pacientes

En pacientes con insuficiencia renal se observa una moderada reducción del aclaramiento (con independencia de una posible diálisis). El resto de parámetros farmacocinéticos permanecen inalterados.

En pacientes de edad avanzada la biodisponibilidad de zolpidem está aumentada.

En personas mayores se ha observado un aclaramiento reducido, aproximadamente 100 ml/min. La concentración plasmática máxima se incrementa en aproximadamente un 80% sin un aumento significativo de la vida media (alrededor de 3 horas) en un grupo de pacientes de entre 81-95 años.

En pacientes con insuficiencia hepática la biodisponibilidad del zolpidem se incrementó en un 80% y la vida media se incrementó de 2,4 horas en individuos sanos a 9,9 horas en pacientes con insuficiencia hepática.

En los pacientes con cirrosis hepática se ha observado un incremento de 5 veces en la AUC y hasta 3 veces en la semivida de eliminación.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina (E460)

Almidón (almidón de patata) glicolato de sodio (Tipo A)

Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento del comprimido:

Hidroxipropil metilcelulosa (E464)

Hidroxipropil celulosa (E463)

Polietilenglicol 8000

Dióxido de titanio (E171).

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de HDPE con tapones roscados de polipropileno e inserto de LDPE, de 30 o 100 comprimidos
Caja de cartón con 7, 10, 20, 28, 30 o 50 comprimidos de 10 mg en blísteres (PVC/Aluminio).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2,
2333 CN Leiden
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70.839

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

29 de junio de 2009.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2015 Mayo 2018