

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zolpidem Tevagen 5 mg comprimidos recubiertos con película  
Zolpidem Tevagen 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Comprimido de 5 mg:

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de zolpidem tartrato.  
Excipiente con efecto conocido: cada comprimido recubierto con película contiene 45,20 mg de lactosa monohidrato.

#### Comprimido de 10 mg:

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de zolpidem tartrato.  
Excipiente con efecto conocido: cada comprimido recubierto con película contiene 90,40 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

#### Comprimido de 5 mg:

Zolpidem Tevagen 5 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos blancos, ovalados, biconvexos, recubiertos con película, y marcados con "ZIM" en una de las caras y "5" en la otra cara.

#### Comprimido de 10 mg:

Zolpidem Tevagen 10 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos blancos, ovalados, biconvexos, recubiertos con película, ranurados en ambas caras y marcados con "ZIM 10" en una de las caras.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

##### Posología:

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 incluyendo el proceso de retirada gradual del medicamento. El proceso de retirada gradual del tratamiento debe ser individualizado.

En ciertos casos, puede ser necesario prolongar el tratamiento más allá del periodo recomendado; si esto ocurre, no se realizará sin una reevaluación del estado del paciente, ya que el riesgo de abuso y dependencia aumenta con la duración del tratamiento (ver sección 4.4).

El tratamiento se debe administrar en una única dosis y no se debe administrar ninguna dosis adicional durante la misma noche.

#### Adultos:

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:

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 a 10 mg únicamente cuando la respuesta clínica sea inadecuada y el paciente tolere bien la medicación. La dosis total de zolpidem no debe exceder de 10 mg en ningún paciente.

#### Insuficiencia hepática:

Insuficiencia hepática grave

Zolpidem está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que puede contribuir a la encefalopatía (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática leve a moderada

Puesto que el aclaramiento y el metabolismo de zolpidem están reducidos en pacientes que padecen insuficiencia hepática, el tratamiento deberá iniciarse con una dosis de 5 mg teniendo especial precaución en pacientes de edad avanzada. En adultos (menores de 65 años) la dosis podrá ser aumentada hasta 10 mg solo cuando la respuesta clínica sea inadecuada y el medicamento se tolere bien.

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

#### Población pediátrica

No se recomienda el uso de Zolpidem Tevagen 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 de ensayos clínicos controlados con placebo, en la sección 5.1

#### Forma de administración

Vía oral.

El producto debe tomarse con líquido.

### **4.3. Contraindicaciones**

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

Insuficiencia hepática grave.

Síndrome de apnea del sueño.

Que han experimentado previamente comportamientos complejos del sueño después de tomar zolpidem, ver sección 4.4.

Miastenia gravis.

Insuficiencia respiratoria aguda y/o grave.

Niños y adolescentes menores de 18 años.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### General

Siempre que sea posible debe identificarse la causa del insomnio. Los factores subyacentes deben tratarse antes de la prescripción del 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.

A continuación se presenta la información general acerca de los efectos observados tras la administración de benzodiazepinas u otros hipnóticos, que el médico prescriptor debe tener en cuenta.

##### 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.

##### Dependencia

El tratamiento con benzodiazepinas o compuestos similares puede provocar el desarrollo de dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y duración del tratamiento y es también mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o abuso de alcohol, sustancias o drogas. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente cuando reciban benzodiazepinas o compuestos similares.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada. Éstos pueden consistir en cefaleas o 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, delirio o convulsiones epilépticas.

##### Insomnio de rebote

Se puede producir un síndrome de carácter transitorio tras la retirada del medicamento hipnótico, caracterizado por la reaparición de los síntomas, aunque más acentuados, que dieron lugar al tratamiento con benzodiazepinas o compuestos similares. Se puede acompañar por otras reacciones incluyendo 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 retirada pueden manifestarse dentro del intervalo de dosificación, especialmente cuando 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.

##### Somnambulismo y comportamientos asociados

Se han notificado comportamientos complejos del sueño, incluyendo 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. Estos eventos pueden ocurrir después del primer uso o de cualquier uso posterior de zolpidem. Si un paciente experimenta comportamientos complejos del sueño, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Stilnox, debido al riesgo para el paciente y otros (ver sección 4.3). 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

#### Alteración psicomotriz al día siguiente

Al igual que otros medicamentos hipnóticos/sedantes, zolpidem tiene efectos depresores en el 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.

#### Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible (ver sección 4.2), pero no debe exceder 4 semanas incluyendo el periodo de retirada gradual de la medicación. 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 éste es de duración limitada.

#### Amnesia

Las benzodiazepinas o compuestos similares pueden inducir una amnesia anterógrada. Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento. Para reducir el riesgo, los pacientes se deben asegurar de que van a poder disponer de un período de 8 horas de sueño ininterrumpido (ver sección 4.8).

#### Reacciones psiquiátricas y “paradójicas”

En el uso de benzodiazepinas y compuestos similares pueden producirse reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, sonambulismo, comportamiento inadecuado, aumento del insomnio, delirio 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.

#### Riesgos de la administración concomitante con opioides

El uso concomitante de zolpidem y opioides, puede provocar sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o fármacos relacionados con opioides solo debe realizarse a aquellos pacientes en los que las opciones terapéuticas alternativas sean inadecuadas.

Si se decide prescribir zolpidem concomitantemente con opioides, se deben escoger las dosis eficaces más bajas y las duraciones mínimas del uso concomitante (ver también la recomendación general de posología en sección 4.2)

Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y sus cuidadores (cuando corresponda) de que estén al tanto de estos síntomas (ver sección 4.5).

#### Lesiones graves

Debido a sus propiedades farmacológicas, zolpidem puede producir somnolencia y un descenso del nivel de consciencia, que puede provocar caídas y consecuentemente causar lesiones graves.

#### Pacientes con síndrome QT largo

Un estudio electrofisiológico cardíaco 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.

#### Grupos especiales de pacientes

##### *Pacientes de edad avanzada o debilitados*

Deben recibir una dosis más baja: véase dosis recomendada (sección 4.2).

Debido a la acción miorrelajante hay un riesgo de caídas, y por lo tanto daño sobre todo en pacientes de edad avanzada al levantarse por la noche.

##### *Insuficiencia renal (ver sección 5.2)*

Aunque no sea necesario un ajuste de la dosis, deben ser tratados con precaución.

##### *Insuficiencia respiratoria crónica*

Se debe observar cierta precaución cuando se prescriba zolpidem ya que se ha observado que las benzodiazepinas dificultan la función respiratoria. Se debe tener en consideración que la ansiedad o la agitación están descritos como signos de una insuficiencia respiratoria descompensada.

##### *Insuficiencia hepática*

Las benzodiazepinas y compuestos similares no están indicados en pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que pueden provocar encefalopatía.

Insuficiencia / insuficiencia hepática leve a moderada: ver recomendaciones posológicas (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.8).

##### *Enfermedades psicóticas:*

Las benzodiazepinas y compuestos similares no están recomendados para el tratamiento de base.

### Depresión y suicidio:

Algunos estudios epidemiológicos sugieren un aumento de la incidencia de ideación suicida, intento de suicidio y suicidio en pacientes con y sin depresión, y tratados con benzodiazepinas y otros hipnóticos, incluyendo zolpidem. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal.

A pesar de que no se han demostrado interacciones clínicas, farmacocinéticas ni farmacodinámicas relevantes con los inhibidores de la recaptación de la serotonina, 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.

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).

Durante el uso de zolpidem puede revelarse una depresión preexistente. Ya que el insomnio puede ser un síntoma de depresión, si el insomnio persiste debe reevaluarse al paciente.

### Antecedentes de abuso de alcohol o drogas:

Las benzodiazepinas y compuestos similares deben utilizarse con precaución extrema en aquellos pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas. Éstos pacientes deben estar bajo estrecha vigilancia cuando reciban zolpidem ya que tienen riesgo de habituación y dependencia psicológica.

### Excipientes

Zolpidem Tevagen contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto; esto es, 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. Esto afecta a la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

### Depresores del sistema nervioso central.

Se debe prestar especial atención a la administración de zolpidem en combinación con otros depresores del sistema nervioso central (SNC), (ver sección 4.4).

Se puede producir una potenciación del efecto depresor central al administrar concomitantemente antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, relajantes musculares, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes (ver sección 4.8 y sección 5.1). 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.

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

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

#### Inductores e inhibidores del CYP450

Zolpidem in vitro es metabolizado por ciertos enzimas de la familia del citocromo P450.

El enzima principal es el CYP3A4 con una contribución parcial de CYP1A2.

La rifampicina induce el metabolismo de zolpidem, resultando en una reducción de aproximadamente un 60 % de la concentración plasmática máxima y posiblemente una disminución de la eficacia. Con otros inductores fuertes de los enzimas del citocromo P450, como carbamazepina, fenitoína y la Hierba de San Juan, podrían proveerse efectos similares.

La administración concomitante de la Hierba de San Juan puede disminuir los niveles en sangre de zolpidem, por lo que no se recomienda el uso concomitante.

Los compuestos que inhiben los enzimas hepáticos (en particular el CYP3A4) 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 y ketoconazol, que es un potente inhibidor de la CYP3A4, prolonga la vida media de zolpidem. La exposición total de zolpidem aumentó en un 83 % y el aclaramiento oral aparente disminuyó. No es necesario realizar un ajuste de dosis de rutina, pero el paciente debe estar informado sobre el aumento potencial en el efecto sedante cuando se utilizan de forma concomitante ketoconazol y zolpidem. Se puede considerar una reducción de la dosis de zolpidem cuando se introduce un tratamiento con ketoconazol.

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

#### Otros fármacos

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

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil

Si el producto se prescribe a una mujer que pudiera quedarse embarazada durante el tratamiento, se le recomendará que a la hora de planificar un embarazo o de detectar que está embarazada, contacte con su médico para proceder a la retirada del tratamiento.

#### Embarazo



No hay datos o estos son limitados sobre el uso de zolpidem en mujeres embarazadas.

Zolpidem atraviesa la placenta.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Una gran cantidad de datos de mujeres embarazadas obtenidos de estudios cohortes (más de 1000 desenlaces del embarazo) para benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas no han demostrado evidencia de la aparición de malformaciones después de la exposición a benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, algunos estudios caso-control, notificaron un aumento de la incidencia de labio leporino y de paladar hendido con el uso de benzodiazepinas durante el embarazo.

Se han descrito casos de movimiento fetal reducido y variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal después de la administración de benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas durante el segundo y/o tercer trimestre del embarazo. La administración de zolpidem durante la última fase del embarazo o durante el parto, se ha asociado con efectos en el neonato, como hipotermia, hipotonía, dificultades en la alimentación (“síndrome hipotónico del recién nacido”), y depresión respiratoria debidos a la acción farmacológica del medicamento. Se han notificado casos graves de depresión respiratoria neonatal.

Los niños nacidos de madres que toman benzodiazepinas o compuestos similares de forma crónica durante el último periodo del embarazo pueden desarrollar síntomas de retirada en el periodo postnatal como consecuencia de una dependencia física. Se recomienda una monitorización adecuada del recién nacido en el período postnatal.

#### Lactancia

Zolpidem pasa en cantidades mínimas a la leche materna. Por lo tanto, zolpidem no debe administrarse a las madres durante la lactancia, ya que no se han estudiado los efectos en el recién nacido.

No se recomienda el uso de zolpidem durante el embarazo especialmente en el primer trimestre.

#### Fertilidad

No hay datos sobre la fertilidad para zolpidem.

### **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 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 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, el estado de alerta reducido, la confusión, la fatiga, el dolor de cabeza, los mareos, la debilidad muscular, la ataxia y la visión doble son efectos secundarios que ocurren principalmente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen nuevamente con el uso repetido. También se informan otros efectos secundarios, como molestias gastrointestinales, cambios en la libido y reacciones cutáneas.

Hay indicios de que la aparición de efectos secundarios que se han relacionado con el uso de zolpidem depende de la dosis; esto se aplica particularmente a algunos efectos secundarios experimentados en relación con el sistema nervioso central.

Los siguientes datos de frecuencia son la base para la evaluación de los efectos adversos:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

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

Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raros ( $< 1/10.000$ )

No conocidos (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Hay evidencia de una relación de dosis para los efectos adversos asociados con el uso de zolpidem tartrato, particularmente para ciertos episodios del SNC y gastrointestinales.

Estos efectos indeseables ocurren de forma más frecuente en pacientes ancianos.

Estos efectos parecen estar relacionados con la sensibilidad individual y aparecen más frecuentemente tras una hora de la toma del medicamento si el paciente no se va a la cama o no se duerme inmediatamente (ver sección 4.2).

### Infecciones e infestaciones

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

### Trastornos del sistema inmunológico

*No conocidos:* edema angioneurótico

### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

*Poco frecuentes:* trastorno del apetito.

### Trastornos psiquiátricos

*Frecuentes:* alucinaciones<sup>3</sup>, agitación<sup>3</sup>, pesadillas<sup>3</sup>, depresión<sup>2</sup> (ver sección 4.4),

*Poco frecuentes:* Estado de confusión, irritabilidad, inquietud, agresión, sonambulismo (ver sección 4.4), estado de ánimo eufórico

*Raras:* trastorno de la libido

*Muy raras:* delirio, dependencia psicológica, el uso (incluso a dosis terapéuticas) puede provocar dependencia física: la interrupción del tratamiento puede provocar fenómenos de abstinencia o rebote (ver sección 4.4).

*Frecuencia no conocida:* abuso<sup>4</sup>, reacciones paradójicas a medicamentos<sup>3</sup>, comportamiento anormal<sup>3</sup>, psicosis<sup>3</sup>, delirio (ver sección 4.4).

La mayoría de estas reacciones adversas psiquiátricas están relacionadas con reacciones paradójicas.

### Trastornos del sistema nervioso

*Frecuentes:* somnolencia, adormecimiento durante el día siguiente, insensibilidad emocional, reducción del estado de alerta, cefalea, mareo, ataxia, insomnio exacerbado, trastorno cognitivo<sup>1</sup>, amnesia<sup>1</sup>

*Poco frecuentes:* parestesia, temblor, alteración de la atención, trastorno del habla.

*Frecuencia no conocida:* nivel deprimido de la conciencia.

#### Trastornos oculares

*Poco Frecuentes:* diplopía, visión borrosa

*Muy raras:* discapacidad visual

#### Trastornos del oído y del laberinto:

*Frecuentes:* vértigo.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

**Muy raras: depresión respiratoria (ver sección 4.4)**

#### Trastornos gastrointestinales:

*Frecuentes:* diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal

#### Trastornos hepatobiliares

*Poco frecuentes:* enzimas hepáticas elevadas

*Raras:* lesión hepatocelular, colestásica, o mixta (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

*Poco frecuentes:* erupción cutánea, prurito, hiperhidrosis

*Raras:* urticaria

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

*Frecuentes:* dolor de espalda.

*Poco frecuentes:* artralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor en el cuello, debilidad muscular

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

*Frecuentes:* Fatiga

*Raras:* alteración de la marcha

*Frecuencia no conocida:* tolerancia a medicamentos, caídas (predominantemente en pacientes ancianos y cuando el zolpidem tartrato no se tomó según la recomendación de la prescripción).

#### <sup>1</sup>Amnesia

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

#### <sup>2</sup>Depresión

La depresión preexistente puede desenmascarse con el uso de benzodiazepinas o sustancias similares a las benzodiazepinas (ver sección 4.4).

#### <sup>3</sup>Reacciones psiquiátricas y “paradójicas”

Reacciones tales como inquietud, agitación, irritabilidad, agresión, delirio, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento anormal y otros trastornos del comportamiento pueden ocurrir cuando se usan

benzodiazepinas o sustancias similares a las benzodiazepinas. En casos raros, estas reacciones pueden ser bastante graves. La posibilidad de estas reacciones es mayor en los ancianos.

#### <sup>4</sup>Dependencia

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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: <https://www.notificaram.es>

### **4.9. Sobredosis**

#### Síntomas

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

En los casos moderados, los síntomas incluyen: somnolencia, confusión mental y letargia. En casos más graves, los síntomas pueden incluir ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, casos de deterioro de la consciencia hasta el coma y una sintomatología más grave incluyendo un desenlace mortal.

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

#### Tratamiento

Deben emplearse medidas sintomáticas y de soporte generales. Cuando proceda debe realizarse un lavado gástrico inmediato. Si fuera necesario deberían administrarse fluidos intravenosos. Si el vaciado gástrico no aporta ninguna ventaja, deberá administrarse carbón activado para reducir la absorción. Debe considerarse la monitorización de las funciones respiratoria y cardiovascular. Debe evitarse el empleo de sedantes, incluso si se produce excitación.

Cuando se observen síntomas graves puede considerarse la utilización de flumazenilo.

La administración de flumazenilo puede contribuir a la aparición de síntomas neurológicos (convulsiones). En el tratamiento de la sobredosis de cualquier medicamento, se debe tener en cuenta la posibilidad de que el paciente haya ingerido múltiples productos.

La hemodiálisis y la diuresis inducida no son medidas eficaces debido al elevado volumen de distribución y de unión a proteínas plasmáticas de zolpidem. Los estudios de hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal que han recibido dosis terapéuticas han demostrado que zolpidem no es dializable.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: 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 más baja como 5 mg.

#### *Población pediátrica*

La seguridad y eficacia de zolpidem no ha sido establecida en niños 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 demostró eficacia de zolpidem 0,25 mg/kg/día (con un máximo de 10 mg/día) en comparación con el placebo. Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso comprenden los efectos adversos observados más frecuentes derivados del tratamiento con zolpidem frente al placebo, e incluyen 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).

### 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. El nivel plasmático terapéutico se encuentra en el intervalo de 80 y 200 ng/ml. La concentración plasmática máxima se alcanza entre 0,5 y 3 horas tras la administración.

La variabilidad interindividual es alta, (el CV % en el AUC es 60-70 % y para la Cmax 40-50 %).

### 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.

### Eliminación

La semivida de eliminación es corta, con una media de 2,4 horas y una duración de acción de hasta 6 horas.

Todos los metabolitos son farmacológicamente inactivos y se eliminan en la orina (56 %) y en las heces (37 %).

Durante los ensayos, zolpidem no ha mostrado ser dializable.

El aclaramiento es de aproximadamente 300 ml/min.

### Poblaciones especiales

En pacientes con insuficiencia renal, se observa una moderada disminución del aclaramiento (independientemente de que sean dializados). Los otros parámetros farmacocinéticos permanecen inalterados.

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

En pacientes de edad avanzada se ha observado un aclaramiento reducido, aproximadamente 100 ml/min. La concentración plasmática máxima se encuentra aumentada en aproximadamente un 80 % sin un aumento significativo de la semivida de eliminación (alrededor de 3 horas) en un grupo de pacientes de edades 81-95 años.

En pacientes con insuficiencia hepática la biodisponibilidad de zolpidem se encuentra aumentada en un 80 % y la semivida de eliminación está aumentada desde 2,4 horas en individuos sanos a 9,9 horas en pacientes con insuficiencia hepática.

Se ha observado que el AUC en pacientes con cirrosis hepática es 5 veces superior y la vida media es 3 veces superior.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los efectos preclínicos únicamente se observaron con dosis muy por encima de los niveles de exposición máximos en humanos y siendo por tanto de escasa significación para su empleo clínico.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

*Núcleo del comprimido:*

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina (E460)  
Glicolato sódico de almidón Tipo A  
Hipromelosa (E464)  
Estearato de magnesio (E572)

*Recubrimiento:*

Hipromelosa  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogl 400.

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.  
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Comprimido de 5 mg:

10, 14, 15, 20, 28, 30, 50x1, 90, 100 comprimidos recubiertos con película envasado en blisters de PVC/PE/PVDC-Al o en blisters de PVC/PVDC-Al.

Comprimido de 10 mg:

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50x1, 90, 100 comprimidos recubiertos con película envasado en blisters de PVC/PE/PVDC-Al o en blisters de PVC/PVDC-Al.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Teva Pharma S.L.U.  
C/ Anabel Segura nº 11 Edificio Albatros B, 1ª planta  
Alcobendas 28108 Madrid

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Zolpidem Tevagen 5 mg comprimidos recubiertos con película: 75795

Zolpidem Tevagen 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 75798

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

Abril 2012

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

noviembre2022