

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Edluar 5 mg comprimidos sublinguales
Edluar 10 mg comprimidos sublinguales

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Edluar 5 mg:
Cada comprimido sublingual contiene 5 mg de tartrato de zolpidem.

Edluar 10 mg:
Cada comprimido sublingual contiene 10 mg de tartrato de zolpidem.

Excipiente(s) con efecto conocido

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido sublingual.

Edluar 5 mg:
Comprimido blanco, redondo, aplanado, con bordes biselados, de aproximadamente 7,5 mm de diámetro, con la inscripción V marcada en una cara.

Edluar 10 mg:
Comprimido blanco, redondo, aplanado, con bordes biselados, de aproximadamente 7,5 mm de diámetro, con la inscripción X marcada en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento a corto plazo del insomnio en adultos.
Los medicamentos hipnóticos/sedantes están indicados únicamente cuando el trastorno es grave, incapacitante o somete al individuo a un malestar extremo.

4.2. Posología y forma de administración

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible y no debe exceder las 4 semanas, incluyendo el periodo de retirada gradual del medicamento.

Una prolongación del periodo máximo de tratamiento no debe llevarse a cabo sin una reevaluación del estado del paciente, ya que el riesgo de abuso y dependencia se incrementa con la duración del tratamiento (ver sección 4.4).

Posología

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 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.

La dosis total de zolpidem no debe ser superior a 10 mg en ningún paciente.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) o debilitados

Los pacientes de edad avanzada o debilitados pueden ser especialmente sensibles a los efectos de zolpidem, por lo que se recomienda una dosis de 5 mg. No se deben superar estas dosis recomendadas.

Insuficiencia hepática

El paciente con insuficiencia hepática no elimina el medicamento con la misma rapidez como los pacientes con función hepática normal (Ver sección 5.2)

Por lo tanto, la dosificación se debe iniciar con 5 mg en estos pacientes, prestando especial atención a los pacientes de edad avanzada. En el adultos (menores de 65 años), la dosificación se puede aumentar a 10 mg sólo si la respuesta clínica es inadecuada y el medicamento es bien tolerado. La insuficiencia hepática grave es una contraindicación.

(Ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia respiratoria crónica

En pacientes con insuficiencia respiratoria crónica se recomienda una dosis mas baja (ver sección 4.4 en “Grupos específicos de pacientes”)

Población pediátrica

Zolpidem no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la falta de datos que apoyen su uso en este grupo de edad. En la sección 5.1 se incluye la evidencia disponible de ensayos clínicos controlados con placebo.

Forma de administración

Vía sublingual.

Zolpidem actúa rápidamente y, por lo tanto, debe tomarse inmediatamente antes de acostarse o una vez en la cama. El comprimido debe colocarse debajo de la lengua y mantenerlo ahí hasta que se haya disuelto. Etluar no se debe tomar con las comidas o inmediatamente después de las mismas (ver sección 5.2).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al tartrato de zolpidem o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia hepática grave.

Apnea obstructiva del sueño.

Miastenia grave.

Insuficiencia respiratoria aguda y/o grave.

Pacientes con historia clínica de comportamiento complejo del sueño después de haber tomado zolpidem (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

Siempre que sea posible, se debe identificar la causa del insomnio. Antes de prescribir un hipnótico, se deben tratar los factores subyacentes. Si después del tratamiento durante 7 a 14 días el insomnio no remite, puede indicar la presencia de un trastorno psiquiátrico primario o físico y el paciente debe ser cuidadosamente reevaluado a intervalos regulares.

Más adelante se describe información general relativa a los efectos observados tras la administración de benzodiazepinas u otros medicamentos hipnóticos, que el médico prescriptor debe tener en consideración.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible (ver sección 4.2), y no debe exceder de cuatro semanas, incluido el proceso de retirada gradual. No se debe prolongar el tratamiento más allá de estos periodos sin una reevaluación del estado del paciente.

Puede ser conveniente informar al paciente, al iniciar el tratamiento, de que su duración será limitada y explicar exactamente cómo se reduce gradualmente la dosis cuando el tratamiento se detiene.

Advertencias

Insuficiencia respiratoria

Se debe tener precaución al prescribir zolpidem a pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, ya que se ha demostrado que las benzodiazepinas alteran la función respiratoria (ver sección 4.8).

Riesgo por el uso concomitante de opioides

El uso concomitante de zolpidem y opioides puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de zolpidem con opiáceos debe reservarse a los pacientes para los que no son posibles otras opciones de tratamiento. Si se decide prescribir zolpidem concomitantemente con opioides, se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible (Véase también la recomendación general de la dosis en la sección 4.2).

Se deben observar de cerca los signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación en los pacientes. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores (cuando proceda) para que estén atentos a estos síntomas (ver sección 4.5).

Precauciones

Psicosis

Los hipnóticos como el zolpidem no se recomiendan para el tratamiento primario de la psicosis.

Amnesia

Las benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada. Habitualmente, esta afección se produce varias horas después de haber ingerido el producto. 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).

Depresión

Las benzodiazepinas y análogos de benzodiazepinas, tales como el zolpidem, no se deben utilizar sin un tratamiento apropiado de la depresión o de la ansiedad asociada a la depresión (se puede producir una precipitación del suicidio en estos pacientes). Zolpidem se debe administrar con precaución en pacientes que muestran síntomas de depresión. La tendencia al suicidio puede estar presente. Debido a la posibilidad de que el paciente ingiera intencionadamente una sobredosis, estos pacientes deben recibir la menor cantidad posible de medicamento. Durante el uso de zolpidem se puede desenmascarar una depresión pre existente. Puesto que el insomnio puede ser un síntoma de depresión, el paciente debe ser reevaluado en caso de persistir el insomnio.

Pensamientos suicidas/intentos de suicidio/suicidio y depresión

Varios estudios epidemiológicos muestran una mayor incidencia de intentos de suicidio y suicidio en pacientes con o sin depresión, tratados con benzodiacepinas u otros hipnóticos, incluyendo zolpidem. Sin embargo, no se pudo demostrar una relación causal.

Uso en pacientes con antecedentes de abuso de drogas o alcohol: las benzodiacepinas y análogos de benzodiacepinas se deben utilizar con extrema precaución en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas. Estos pacientes deben ser vigilados cuidadosamente durante la administración de zolpidem, puesto que se encuentran en riesgo de desarrollar tolerancia y dependencia psicológica.

Deterioro psicomotor al día siguiente

Al igual que otros sedantes/hipnóticos, el zolpidem tiene efectos depresores del SNC. El riesgo de deterioro psicomotor al día siguiente, incluyendo el deterioro de la capacidad de conducir, aumenta si:

- *zolpidem se toma menos de 8 horas antes de realizar actividades que requieran alerta mental (ver sección 4.7);*
- *se toma una dosis superior a la recomendada;*
- *zolpidem se administra conjuntamente con otros depresores del SNC o con otros medicamentos que aumentan los niveles de zolpidem en sangre, con alcohol o drogas ilegales (ver sección 4.5).*

Zolpidem debe tomarse en una sola toma inmediatamente al acostarse y no debe volver a administrarse durante la misma noche.

Reacciones psiquiátricas y “paradójicas”

Durante el empleo de benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas se sabe que se producen reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, accesos de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, incremento del insomnio, delirio y otras reacciones adversas sobre la conducta. En caso de aparecer, se debe interrumpir el uso del producto. Estas reacciones aparecen con mayor probabilidad en pacientes de edad avanzada.

Sonambulismo y conductas asociadas

Se ha informado de comportamientos complejos del sueño incluyendo episodios de sonambulismo y otros comportamientos asociados tales como “conducir dormido”, preparar y consumir comidas, realizar llamadas telefónicas o mantener relaciones sexuales, con amnesia para dichos episodios. Este comportamiento puede ocurrir después de la primera dosis o de las dosis posteriores de zolpidem. El uso del alcohol y otros depresores del SNC con zolpidem parece incrementar el riesgo de estos comportamientos, al igual que el empleo de zolpidem a dosis superiores a la dosis máxima recomendada. En los pacientes que presenten estos comportamientos se debe considerar seriamente la supresión del tratamiento con zolpidem (ver secciones 4.5 y 4.8), ya que podría suponer un riesgo para el paciente y otras personas.

Tolerancia

Después del uso repetido durante algunas semanas puede desarrollarse una cierta pérdida de eficacia de los efectos hipnóticos de las benzodiazepinas de corta acción y de los análogos de benzodiazepinas.

Dependencia

El uso de zolpidem puede llevar al abuso y/o a la dependencia física o psicológica. El riesgo de dependencia puede aumentar con la dosis y la duración del tratamiento. El riesgo de abuso y dependencia también es mayor en pacientes con enfermedades psiquiátricas previas y/o abuso de alcohol o drogas. Zolpidem debe utilizarse con la máxima precaución en pacientes con un existente o anterior abuso de alcohol o drogas.

Estos pacientes deben ser sometidos a una estricta supervisión durante la administración de hipnóticos. También se puede producir dependencia a dosis terapéuticas y/o en personas que no exhiban ningún factor de riesgo individualizado. Una vez que se haya desarrollado la dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento irá acompañada por síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir en cefaleas o dolores musculares, ansiedad extrema y tensión, inquietud, confusión, irritabilidad e insomnio.

En casos graves, pueden producirse los siguientes síntomas: alteraciones de la percepción de la realidad, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones, delirio o convulsiones epilépticas.

Insomnio de rebote

Tras la retirada del agente hipnótico puede producirse un síndrome transitorio, en el que los síntomas que dieron lugar al tratamiento con benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas reaparecen de forma aumentada. Esto puede acompañarse de otras reacciones, como cambios de humor, ansiedad e intranquilidad.

Es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de fenómenos de rebote, minimizando de este modo la ansiedad causada por la aparición de estos síntomas en caso de aparecer durante la retirada del medicamento.

Existen indicios de que, en el caso de las benzodiazepinas y análogos de benzodiazepinas de corta duración de acción, pueden manifestarse fenómenos de abstinencia dentro del intervalo de dosificación, en especial cuando la dosificación es elevada.

Dado que el riesgo de síntomas de abstinencia/fenómenos de rebote es mayor después de finalizar el tratamiento bruscamente, se recomienda reducir la dosis de forma gradual.

Lesiones graves

Debido a sus propiedades farmacológicas, el zolpidem puede causar somnolencia y una disminución del nivel de conciencia, lo que puede provocar caídas y, en consecuencia, lesiones graves (ver sección 4.8).

Grupos especiales de pacientes

El paciente de edad avanzada o pacientes debilitados debe recibir una dosis menor: ver la posología recomendada (sección 4.2).

Debido a los efectos miorrelajante y sedante, existe riesgo de caídas y las consiguientes lesiones, sobre todo en pacientes de edad avanzada cuando se levantan por la noche.

Aunque no es necesario realizar ajustes de dosis, se debe actuar con precaución en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Las benzodiazepinas y los análogos de benzodiazepinas no están indicados en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave, puesto que pueden precipitar la aparición de una encefalopatía.

Pacientes con síndrome de QT largo

Como precaución de seguridad, la relación beneficio-riesgo del tratamiento con zolpidem debe sopesarse cuidadosamente en los pacientes con síndrome de QT largo congénito conocido.

Debido a que un estudio electrofisiológico cardíaco in vitro ha demostrado que zolpidem tiene el potencial de causar prolongación QT, no se pueden excluir posibles consecuencias en pacientes con síndrome QT largo.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Es necesario actuar con precaución cuando se utilicen otros medicamentos psicoactivos.

La coadministración de relajantes musculares puede potenciar el efecto relajante muscular y el riesgo de caídas, especialmente en pacientes ancianos y a dosis más altas (ver sección 4.4).

Alcohol

Zolpidem no debe ser administrado en combinación con alcohol. Cuando el medicamento se utiliza en combinación con alcohol se puede producir un incremento del efecto sedante, lo que afecta a la capacidad para conducir o usar máquinas.

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/relajantes musculares, agentes 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.

Por lo tanto, se debe actuar con precaución cuando se use zolpidem en combinación con otros depresores del SNC (ver secciones 4.8 y 5.1).

Opioides

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

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

Inductores e inhibidores del CYP450

La enzima principal es CYP3A4, pero también interviene CYP1A2. Las sustancias que inhiben el citocromo P450 pueden aumentar la concentración plasmática y potenciar el efecto del zolpidem.

Rifampicina induce el metabolismo de zolpidem, dando como resultado una reducción de aproximadamente 60% de las concentraciones plasmáticas máximas y, posiblemente, un descenso de la eficacia. Cabe esperar efectos similares con otros inductores potentes de enzimas citocromo P450, tales como carbamacepina, fenitoína y hierba de San Juan; no se recomienda el uso concomitante.

Se ha observado una reacción farmacocinética entre la hierba de San Juan y el zolpidem. La media del C_{max} y el AUC se redujo (un 33,7 y un 30,0% menos, respectivamente) para el zolpidem cuando se administró el zolpidem solo. La administración conjunta de la hierba de San Juan puede reducir los niveles de zolpidem en la sangre. No se recomienda el uso concomitante.

Puede producirse interacción con zumo de pomelo (inhibidor de las enzimas de citocromo P450).

Los compuestos que inhiben las enzimas hepáticas (en particular, CYP3A4) pueden incrementar las concentraciones en plasma y potenciar la actividad de zolpidem. La administración concomitante de ciprofloxacino puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zolpidem, por lo que no se recomienda su uso combinado.

Sin embargo, cuando se administra zolpidem con ketoconazol (200 mg, dos veces al día), que es un potente inhibidor de CYP3A4, se prolonga la semivida de eliminación de zolpidem, incrementando el AUC total y reduciendo el aclaramiento, en comparación con zolpidem y placebo. El AUC durante la administración concomitante con ketoconazol aumenta en 83% en comparación con zolpidem solo. No es necesario ajustar por sistema la dosis de zolpidem, pero el paciente debe estar informado de que el uso de zolpidem junto con ketoconazol puede aumentar el efecto sedante.

Otros fármacos:

No se han observado interacciones farmacocinéticas significativas al administrar zolpidem con haloperidol, clorpromazina, itraconazol, digoxina o ranitidina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de zolpidem durante el embarazo.

Los estudios en animales no indican efectos directos o perjudiciales con respecto a la toxicidad para la reproducción.

Zolpidem atraviesa la placenta.

Si se prescribe zolpidem a una mujer en edad fértil, se le debe advertir de que se ponga en contacto con su médico si pretende quedarse embarazada o sospecha que pueda estarlo, con el fin de interrumpir la administración del producto.

Una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas (más de 1.000 embarazos) recopilados a partir de estudios de cohortes, no mostraron indicios de un aumento de la incidencia de malformaciones tras la exposición a las benzodiacepinas o análogos a las benzodiacepinas durante el primer trimestre de embarazo. Sin embargo, en algunos estudios de casos y controles se observó un aumento de la incidencia de labio leporino y paladar hendido con el uso de benzodiacepinas durante el embarazo.

Se han descrito casos de reducción de los movimientos fetales y de variabilidad de la frecuencia cardiaca fetal tras la administración de benzodiacepinas durante el segundo y/o tercer trimestre del embarazo.

Si se administra zolpidem durante la última fase del embarazo o durante el parto, atendiendo a razones clínicas apremiantes, cabe esperar la aparición de efectos en el recién nacido tales como hipotermia, hipotonía (síndrome del lactante flácido), dificultades de alimentación y moderada depresión respiratoria, causadas por la acción farmacológica del producto. Se han notificado casos de depresión respiratoria neonatal grave.

Los niños nacidos de madres que han tomado benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas de manera crónica durante las últimas fases del embarazo pueden desarrollar síntomas de abstinencia en el periodo post-natal, como consecuencia de una dependencia física. Se recomienda un control postnatal adecuado del recién nacido.

Lactancia

Zolpidem pasa a la leche materna en pequeñas cantidades. Por lo tanto, las madres no deben usar zolpidem durante la lactancia.

Fertilidad

La administración oral de dosis de zolpidem de 4, 20 y 100 mg de base/kg, o aproximadamente 5, 24 y 120 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) sobre la base de mg/m² a ratas antes y durante el apareamiento, y continuada en las hembras hasta el día 25 del post-parto, tuvo como consecuencia ciclos irregulares de celo y prolongados intervalos pre-coitales, pero no provocó un descenso de la fertilidad. No se han registrado efectos sobre otros parámetros de fertilidad. La dosis que no produjo efectos fue de 20 mg de base/kg/día (aproximadamente 24 veces la MRHD sobre una base de mg/m²).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Edluar 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

Las reacciones adversas al medicamento se recogen en la tabla que aparece más adelante, usando los criterios siguientes:

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).

La relación entre la dosis y las reacciones asociadas con el uso de zolpidem está demostrada, especialmente en el caso de ciertas reacciones del SNC. En teoría, deberían ser menores si zolpidem se toma inmediatamente antes de acostarse. Se producen con frecuencia en pacientes de edad avanzada.

| Clasificación por órganos del sistema | Frecuencia | | | | |
|---|---|--|------------------------|----------|--|
| | Frecuente | Poco frecuente | Rara | Muy rara | No conocida |
| Infecciones e infestaciones | Infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores | | | | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | | Angiodema |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | | Pérdida de apetito | | | |
| Trastornos psiquiátricos | Alucinaciones, agitación, pesadillas, insensibilidad emocional, depresión | Confusión, irritabilidad, inquietud, agresividad, sonambulismo (véase el | Trastorno de la libido | | Delirios, ataques de ira, psicosis, conducta anormal, dependencia (síntomas de abstinencia, o efectos de rebote, que pueden aparecer después de suspender el |

| | | | | | |
|---|--|---|-------------------------------|--|--|
| | (véase el apartado 4.4) | apartado 4.4 "Sonambulismo y comportamientos asociados"), comportamientos de sueño complejos (por ejemplo, caminar durante el sueño (véase la sección 4.4)), estado de ánimo eufórico | | | tratamiento, delirio (ver sección 4.4) La mayoría de los efectos secundarios psiquiátricos están relacionados con reacciones paradójicas. |
| Trastornos del Sistema Nervioso | Somnolencia, cefaleas, mareo, aumento del insomnio, trastornos cognitivos tales como amnesia anterógrada: (los efectos amnésicos se pueden asociar con conducta inapropiada), somnolencia durante el día siguiente | Ataxia, parestasia, temblor, reducción del estado de alerta, trastorno del habla | Nivel de conciencia deprimido | | |
| Trastornos oculares | Diplopía | Visión borrosa | Discapacidad visual | | |
| Trastornos del oído y laberinto | Vértigo | | | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | Depresión respiratoria (ver sección 4.4) | Depresión respiratoria (ver sección 4.4) |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal | | | | |
| Trastornos hepatobiliares | | Enzimas hepáticas | Lesión hepática hepatocelular | | |

| | | | | | |
|--|---------------------|---|--|--|----------------------------|
| | | elevadas | r o mixta (ver secciones 4.2 4.3 y 4.4) | | |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Reacciones cutáneas | Erupción, prurito, hiperhidrosis | Urticaria | | |
| Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo | Dolor de espalda | Debilidad muscular, artralgia, mialgia, espasmo muscular, dolor de cuello | | | |
| Trastornos generales y condiciones del lugar de administración | Fatiga | | Reacciones paradójicas, trastornos de la marcha, caídas (sobre todo en pacientes de edad avanzada y cuando el zolpidem no se tomó de acuerdo con la recomendación de prescripción) (véase la sección 4.4) | | Tolerancia del medicamento |

Amnesia

Durante las dosificaciones terapéuticas puede producirse amnesia anterógrada, aumentando el riesgo con dosis mayores. Con el fin de reducir el riesgo, el paciente debe asegurarse de que podrá dormir sin interrupciones durante 8 horas. Los efectos amnésicos pueden asociarse con una conducta inapropiada (ver sección 4.4).

Depresión

Durante el uso de benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas puede ponerse de manifiesto una depresión pre-existente (ver sección 4.4).

Reacciones psiquiátricas y “paradójicas”

Durante el uso de benzodiazepinas y análogos de benzodiazepinas pueden producirse reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, accesos de ira, pesadillas, agravamiento del insomnio, alucinaciones, psicosis, conducta inapropiada y otras reacciones adversas del comportamiento. Estas reacciones aparecen con mayor probabilidad en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

Dependencia

El uso (incluso a dosis terapéuticas) puede dar lugar a dependencia física: la interrupción del tratamiento puede tener como resultado fenómenos de abstinencia o de rebote (ver sección 4.4).

Puede aparecer dependencia psíquica. Se han comunicado episodios de abuso entre politoxicómanos.

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 están involucrados zolpidem solo o con otros agentes depresores del SNC (incluido el alcohol), la alteración de la conciencia va desde somnolencia hasta el coma, habiéndose informado de resultados mortales.

Existen datos de individuos que se han recuperado completamente de sobredosis de hasta 400 mg de zolpidem, es decir, 40 veces la dosis recomendada.

Tratamiento

Se deben usar medidas sintomáticas y de apoyo generales. Cuando esté indicado, se debe proceder al lavado gástrico inmediato. Se deben administrar líquidos intravenosos según sea necesario. Si el vaciado del contenido gástrico no es beneficioso, se debe administrar carbón activado para reducir la absorción. Se debe considerar la vigilancia de las funciones respiratoria y cardiovascular en unidades de cuidados intensivos. No se deben emplear sedantes incluso en el caso en que el paciente presente excitación.

Se puede considerar el uso de flumazenilo cuando se observen síntomas graves. La administración de flumazenilo puede contribuir a la aparición de síntomas neurológicos (convulsiones). Debe considerarse la monitorización de las funciones respiratorias o cardiovasculares.

En el tratamiento de la sobredosis con cualquier medicamento, se debe tener en consideración que el paciente puede haber tomado múltiples medicamentos.

Debido al alto volumen de distribución y a la unión a proteínas de zolpidem, la hemodiálisis y la diuresis forzadas no son medidas eficaces.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hipnóticos y Sedantes, Fármacos relacionados con benzodiazepinas

Código ATC: N05CF02

Zolpidem es una imidazopiridina que se une selectivamente a los receptores omega-1, que se encuentran en la subunidad alfa-1 del complejo de receptores GABA-A.

Las benzodiazepinas se unen de forma no selectiva a los tres receptores omega, pero el zolpidem se une específicamente al receptor omega-1. La modulación del canal de aniones de cloruro a través de este receptor conduce a los efectos sedantes específicos del zolpidem. Este efecto se produce normalmente con

las benzodiazepinas, que no son selectivas para los receptores omega-1. El mantenimiento de un sueño profundo (estadios 3 y 4 – sueño de ondas lentas) en los seres humanos también puede explicarse por la unión selectiva del zolpidem a los receptores omega-1.

Los estudios experimentales han indicado que tiene efectos sedantes a dosis inferiores a las necesarias para proporcionar efectos anticonvulsivos, de relajación muscular o ansiolíticos. Estos efectos pueden ser contrarrestados por el flumazenilo, un antagonista de las benzodiazepinas.

Zolpidem ha demostrado ser eficaz en el tratamiento a corto plazo del insomnio, que se caracteriza por dificultades para iniciar el sueño.

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 de 5 mg.

En general, los comprimidos sublinguales de zolpidem a la dosis de 10 mg reducen el periodo de latencia hasta lograr un sueño persistente en aproximadamente diez minutos con respecto a los comprimidos convencionales que contienen 10 mg.

Zolpidem igualmente estimula el mantenimiento del sueño. No se han observado diferencias en los parámetros de eficacia de mantenimiento del sueño (vigilia tras el inicio del sueño y duración total del sueño) entre los comprimidos sublinguales y los comprimidos convencionales de vía oral.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de zolpidem no se han establecido en niños menores de 18 años. Un estudio aleatorizado controlado con placebo en 201 niños, de 6 a 17 años, con insomnio asociado con el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) no demostró la eficacia del zolpidem 0,25 mg/kg/día (con un máximo de 10 mg/día) en comparación con el placebo. Los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso fueron los acontecimientos adversos más frecuentes observados tras el tratamiento con zolpidem frente a placebo e incluían mareos (23,5% frente a 1,5%), cefalea (12,5% frente a 9,2%), y alucinaciones (7,4% frente a 0%) (ver sección 4.2).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tanto la absorción como la aparición del efecto hipnótico de zolpidem son rápidas. Después de la administración oral, la biodisponibilidad es de 70%. A dosis terapéuticas, muestra una cinética lineal. El nivel plasmático terapéutico es de entre 80 y 200 ng/ml. Con el comprimido sublingual de Edluar las concentraciones máximas en plasma se alcanzan entre 0,25 y 3,5 horas después de la administración. El tiempo medio para la C_{max} fue similar en comparación con un comprimido convencional. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas tempranas a los 5-15 minutos fueron mayores con Edluar.

Los valores medios de AUC y C_{max} se redujeron en 12% y 34%, respectivamente, en tanto que el tiempo (t_{max}) mediano se prolongó desde 1,0 a 1,75 horas cuando Edluar se administró después de una comida rica en grasas. La vida media no resultó alterada (ver sección 4.2).

Distribución

El volumen de distribución en el adulto es de 0,54 l/kg y disminuye a 0,34 l/kg en personas de edad avanzada.

La unión a proteínas es de 92%. El metabolismo de primer paso en el hígado corresponde aproximadamente a 35%. Se ha demostrado que la administración repetida no modifica la unión a proteínas, lo que indica la ausencia de competición entre zolpidem y sus metabolitos por los puntos de unión.

Eliminación

La vida media de eliminación es corta. El valor medio de la vida media de eliminación de zolpidem después de la administración fue de 2,85 horas (5 mg) y 2,65 horas (10 mg). La duración de acción de zolpidem es de hasta 6 horas.

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

En los ensayos, se ha demostrado que zolpidem no es dializable.

Poblaciones especiales

En pacientes con insuficiencia renal, incluidos los tratados con diálisis, se observa una moderada reducción del aclaramiento. El resto de parámetros farmacocinéticos permanecen inalterados.

En pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia hepática, la biodisponibilidad de zolpidem está aumentada. Se reduce el aclaramiento y se prolonga la vida media de eliminación (aproximadamente 10 horas).

Dado que la concentración plasmática de zolpidem en los ancianos y en los pacientes con insuficiencia hepática es superior a la normal, puede ser necesario ajustar la dosis para estos grupos de pacientes (ver secciones 4.2 y 4.3).

En pacientes con cirrosis hepática se ha observado un incremento de 5 veces del AUC y un aumento de 3 veces de la vida media.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Solamente se han observado efectos preclínicos a dosificaciones muy superiores a los niveles máximos de exposición en el ser humano y, por lo tanto, son de escaso significado en el uso clínico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol (E421)
Celulosa microcristalina silicificada (mezcla de celulosa microcristalina y sílice coloidal anhidra)
Sílice coloidal anhidra
Croscarmelosa de sodio
Sacarina sódica
Estearato de magnesio.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

10, 14, 20, 28, 30, 60, 100 y 150 comprimidos sublinguales en blisters de aluminio/aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublín 15
Dublín
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Edluar 5 mg: 76724
Edluar 10 mg: 76723

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

Fecha de la primera autorización: 3 Marzo 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{11/2023}