

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zolpidem Aurobindo 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 87,6 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película, de color blanco a blanquecino, biconvexos, ovalados, con la marca “E” en una cara y “80” con una ranura entre “8” y “0” en la otra cara.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento a corto plazo del insomnio. 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

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Generalmente, la duración del tratamiento puede variar desde unos pocos días hasta dos semanas, con una duración máxima de 4 semanas incluyendo la retirada gradual del medicamento. El proceso de retirada gradual del tratamiento debe ser individualizado.

Al igual que con todos los hipnóticos, el uso a largo plazo no está recomendado y el ciclo de tratamiento no debe superar las 4 semanas. En algunos casos, puede ser necesario prolongar el tratamiento más allá del periodo máximo; si esto ocurre, no se debe realizar sin una reevaluación previa del estado del paciente.

Posología

Adultos

Zolpidem actúa rápidamente y, por lo tanto, se debe tomar inmediatamente antes de acostarse o una vez acostado.

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.

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

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

Los pacientes con insuficiencia hepática no eliminan el fármaco tan rápidamente como los pacientes con una función hepática normal; por lo tanto, en estos pacientes se debe iniciar el tratamiento con una dosis de 5 mg, teniendo una especial precaución en el caso de pacientes de edad avanzada. En adultos (menores de 65 años) se podrá aumentar la dosis a 10 mg, solo cuando la respuesta clínica sea inadecuada y el fármaco sea bien tolerado. En caso de insuficiencia hepática grave el medicamento está contraindicado (ver sección 5.2).

Insuficiencia respiratoria crónica

En pacientes con insuficiencia respiratoria crónica se recomienda una dosis menor (ver sección 4.4, Grupos especiales de pacientes).

Niños y adolescentes

Los niños y adolescentes menores de 18 años no deben recibir tratamiento con zolpidem debido a la falta de datos que avalen el uso en este grupo de edad. La evidencia disponible procedente de ensayos clínicos controlados con placebo se presenta en la sección 5.1.

Forma de administración

Zolpidem se administra por vía oral.

4.3. Contraindicaciones

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

Insuficiencia hepática grave.

Síndrome de apnea del sueño.

Miastenia gravis.

Insuficiencia respiratoria aguda y/o grave.

Niños y adolescentes menores de 18 años.

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

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. Si después de 7-14 días de tratamiento no remite el insomnio, 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

Tras su uso repetido durante algunas semanas se puede desarrollar cierta pérdida de eficacia a los efectos hipnóticos de las benzodiazepinas de corta acción y de análogos de benzodiazepinas.

Dependencia

El uso de benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas puede conducir al desarrollo de dependencia física y psíquica a estos medicamentos. Los casos de dependencia se han notificado con mayor frecuencia en pacientes tratados con zolpidem tartrato durante más de 4 semanas. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento y es también mayor en pacientes con historia de dependencia de medicamentos, alcohol, sustancias o de abuso de drogas.

Se debe controlar cuidadosamente a estos pacientes mientras se encuentren en tratamiento con hipnóticos. La dependencia también puede producirse a dosis terapéuticas, y/o en sujetos que no muestren un factor de riesgo individualizado. Una vez se haya desarrollado dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento podría acompañarse por el síndrome de abstinencia. Este puede consistir en dolores de cabeza o dolor muscular, ansiedad extrema y tensión, inquietud, confusión, irritabilidad e insomnio. En casos graves pueden aparecer los siguientes síntomas: alteración 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 o convulsiones epilépticas.

Insomnio de rebote

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

Es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad del fenómeno de rebote, lo que minimiza la ansiedad sobre tales síntomas si éstos aparecen al suspender el tratamiento.

En el caso de las benzodiazepinas y análogo de benzodiazepinas con una duración corta de acción, el fenómeno de retirada puede llegar a manifestarse dentro del intervalo de dosis, especialmente cuando la dosis es elevada.

Dado que el riesgo de aparición de un fenómeno de retirada/rebote es mayor después de finalizar el tratamiento bruscamente, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual.

Duración del tratamiento

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

Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada y explicarle exactamente cómo disminuir la dosis gradualmente para interrumpir el tratamiento.

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

Reacciones psiquiátricas y “paradójicas”

Con el uso de benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas pueden producirse reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, sonambulismo, comportamiento anormal, aumento del insomnio 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.

Sonambulismo y comportamientos asociados

Se han notificado casos de sonambulismo y otros comportamientos asociados tales como conducción sonámbula, cocinar y comer, llamar por teléfono o tener relaciones sexuales, con amnesia para estos hechos, 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. El uso de alcohol y otros depresores del SNC con zolpidem, así como el uso de zolpidem a dosis que exceden la dosis máxima recomendada parece aumentar el riesgo de estos comportamientos. Se debería considerar seriamente la interrupción del tratamiento con zolpidem en pacientes que presenten estos comportamientos (ver secciones 4.5 y 4.8).

Grupos especiales de pacientes

Los pacientes de edad avanzada o debilitados deben recibir la menor dosis posible: ver la dosis recomendada (sección 4.2).

Debido a la acción miorrelajante y sedante existe un riesgo de caída y daño consecuente, sobre todo en pacientes de edad avanzada al levantarse por la noche.

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

Población pediátrica

Zolpidem no se debe prescribir a este grupo de población (ver sección 4.2).

Puesto que las benzodiazepinas tienen la capacidad de deprimir la respiración, se debe tener precaución cuando se prescribe zolpidem a pacientes con insuficiencia respiratoria crónica. También se debe tener en

consideración que la ansiedad o la agitación están descritos como signos de una insuficiencia respiratoria descompensada.

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

Uso en pacientes con enfermedades psicóticas: Las benzodiazepinas y análogos de benzodiazepinas no están recomendados para el tratamiento inicial.

Tendencias suicidas

Algunos estudios epidemiológicos sugieren un aumento de la incidencia de suicidio e intento de suicidio en pacientes con o sin depresión y tratados con benzodiazepinas o hipnóticos, incluyendo zolpidem. No obstante, no se ha establecido una relación causal.

Aunque no se han demostrado interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas clínicamente relevantes con los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (ver sección 4.5), al igual que con otros medicamentos sedantes/hipnóticos, zolpidem se debe administrar con precaución en pacientes que presentan síntomas de depresión.

Depresión

Las benzodiazepinas y análogos de benzodiazepinas 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). Zolpidem debe administrarse con precaución en pacientes que manifiesten síntomas de depresión. Estos pueden presentar tendencias suicidas. Dada la posibilidad de sobredosis intencionada por parte de estos pacientes, se les debe proporcionar la mínima cantidad posible del medicamento. 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.

Uso en pacientes con antecedentes de abuso de drogas o alcohol: las benzodiazepinas y análogos de benzodiazepinas se deben utilizar con precaución extrema en aquellos pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas. Estos pacientes deben estar bajo estrecha vigilancia cuando reciban zolpidem ya que tienen riesgo de habituación y dependencia psicológica.

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.

Riesgo del 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 medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados como zolpidem con opioides debe reservarse para los pacientes para los que las opciones de un tratamiento alternativo no son posibles. Si se toma la decisión de

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

Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, es muy recomendable informar a los pacientes y sus cuidadores (cuando corresponda) de que sean conscientes de estos síntomas (ver sección 4.5).

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento 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; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se debe tener precaución cuando se utilicen otros medicamentos psicoactivos.

No se debe tomar zolpidem en combinación con alcohol. El efecto sedante puede aumentar cuando el medicamento se utiliza en combinación con alcohol. Esto afecta a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Combinación con depresores del SNC

Se puede potenciar el efecto depresor del SNC si se usa en combinación con antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepressivos, 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, incluyendo 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 antidepressivos, incluyendo 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 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

Los compuestos que inhiben el citocromo P450 pueden aumentar la actividad de algunos hipnóticos como zolpidem.

Zolpidem es metabolizado por ciertas enzimas de la familia del citocromo P450. El enzima principal es el CYP3A4, aunque también participa el CYP1A2.

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. Efectos similares pueden esperarse también con otros inductores fuertes de los enzimas del citocromo P450.

El efecto farmacodinámico de zolpidem disminuye cuando se administra con un inductor del CYP3A4 como rifampicina y la Hierba de San Juan.

La Hierba de San Juan ha demostrado interaccionar farmacocinéticamente con zolpidem. La C_{max} media y el AUC disminuyeron (33,7% y 30,0% más bajo, respectivamente) cuando se administró zolpidem con la Hierba de San Juan en comparación con la administración de zolpidem solo. 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 del 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 potencial aumento 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.

Sin embargo, cuando zolpidem se administró con itraconazol (un inhibidor del CYP3A4) no se modificaron significativamente sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados.

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

Otros fármacos

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

Opioides

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

La combinación de zolpidem y relajantes musculares puede aumentar el efecto relajante muscular.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen suficientes datos para evaluar la seguridad de zolpidem durante el embarazo y la lactancia. Aunque estudios en animales han demostrado una ausencia de efectos teratógenos o embriotóxicos, la seguridad en el embarazo no ha sido establecida en humanos. Por lo tanto, zolpidem no debe ser utilizado durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre.

Zolpidem atraviesa la placenta.

Una gran cantidad de datos de mujeres embarazadas obtenidos de estudios de cohortes (más de 1.000 desenlaces del embarazo) 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 durante el segundo y/o tercer trimestre del embarazo.

Si zolpidem se prescribe a una mujer en edad fértil, se le recomendará que a la hora de plantearse un embarazo o si detecta que esté embarazada, contacte con su médico para proceder a la retirada del tratamiento.

Si, por estricta exigencia médica, zolpidem es administrado durante la última fase del embarazo o durante el parto, se pueden esperar efectos en el neonato, como hipotermia, hipotonía, dificultades en la alimentación (“síndrome hipotónico del recién nacido”) y depresión respiratoria moderada, debido a la acción farmacológica del medicamento. Se han notificado casos graves de depresión respiratoria neonatal.

Los niños nacidos de madres que toman benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas 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 periodo postnatal.

Lactancia

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

Fertilidad

Los estudios realizados en animales no han revelado efectos adversos sobre la fertilidad masculina o femenina. Los efectos observados se limitaron a ciclos de celo irregulares e intervalos precoitales prolongados a altas dosis.

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 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 de 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 están en tratamiento con zolpidem.

4.8. Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas al fármaco se presentan en la tabla a continuación, utilizando la siguiente convención:

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).

Está demostrada la relación entre los efectos adversos y la dosis de zolpidem utilizada, particularmente en los casos de algunos efectos sobre el SNC. Teóricamente estos efectos deberían ser menores si zolpidem se administra inmediatamente antes de acostarse. Dichas reacciones ocurren más frecuentemente en pacientes de edad avanzada.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia			
	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio inferior			
Trastornos del sistema inmunológico				Trastornos angioneuróticos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Trastorno del apetito		

Trastornos psiquiátricos	Alucinaciones, agitación, pesadillas, insensibilidad emocional, confusión	Irritabilidad, estado de ánimo eufórico, comportamientos complejos del sueño	Libido disminuida	Intranquilidad, agresividad, delirio, ira, psicosis, comportamiento anormal, sonambulismo (ver sección 4.4), dependencia (pueden aparecer síntomas de retirada o efecto rebote después de la interrupción del tratamiento), depresión
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, cefalea, mareo, insomnio aumentado, trastornos cognitivos tales como amnesia anterógrada: los efectos amnésicos pueden estar asociados con un comportamiento inapropiado), adormecimiento durante el día siguiente, estado de alerta reducido	Ataxia, parestesia, temblor, alteración de la atención, trastorno del habla		Nivel de consciencia disminuido
Trastornos oculares	Visión doble, discapacidad visual	Visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal			
Trastornos hepatobiliares			Daño hepático hepatocelular, colestásico o mixto	Enzimas hepáticas elevadas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas			Erupción cutánea, prurito, urticaria, hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Debilidad muscular, artralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor de cuello		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga		Reacciones paradójicas	Alteración de la marcha, tolerancia a medicamentos, caídas (predominantemente en pacientes de edad avanzada y cuando zolpidem no se tomó de acuerdo a las recomendaciones prescritas)

Estos fenómenos ocurren predominantemente al inicio del tratamiento o en pacientes de edad avanzada y generalmente desaparecen con la administración repetida.

Amnesia

Puede producirse amnesia anterógrada con dosis terapéuticas, el riesgo aumenta a dosis más altas. Para reducir el riesgo los pacientes deben asegurarse de que van a poder dormir de forma ininterrumpida durante 7-8 horas. Los efectos amnésicos pueden estar asociados con comportamiento inapropiado (ver sección 4.4).

Depresión

Durante el uso de benzodiazepinas y análogos de benzodiazepinas puede revelarse una depresión preexistente (ver sección 4.4).

Reacciones psiquiátricas y “paradójicas”

Con el uso de benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas pueden producirse reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, aumento del insomnio, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros efectos adversos sobre la conducta. Estas reacciones son más probables en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

Dependencia

El uso (incluso a dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física: la interrupción del tratamiento puede provocar fenómenos de retirada o rebote (ver sección 4.4).

Puede producirse dependencia psicológica. Se han comunicado casos de abuso en 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: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

En informes de sobredosis con zolpidem solo o con otros depresores del SNC (incluyendo el alcohol) se notificaron casos de depresión de la consciencia que varía desde la somnolencia hasta el coma y fallecimientos. En los casos menos graves, los síntomas incluyen somnolencia, confusión y letargia. En casos más graves, los síntomas pueden incluir ataxia, hipotensión, hipotonía muscular, depresión respiratoria y, en casos raros, coma. En casos muy raros, se han notificado un desenlace mortal.

Deben emplearse medidas sintomáticas y de soporte generales. Cuando proceda debe realizarse un lavado gástrico inmediato. Si fuera necesario deberían administrarse fluidos intravenosos. En 1 hora después de la ingesta, si el paciente está consciente se debe usar un emético, de lo contrario, se debe realizar un lavado gástrico protegiendo las vías respiratorias. 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 en la unidad de cuidados intensivos. 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 sustancias.

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

Zolpidem no es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hipnóticos y sedantes, Fármacos relacionados con las 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 efectos anticonvulsivos, miorrelajantes o ansiolíticos. Estos efectos están relacionados con una acción agonista específica en los receptores centrales pertenecientes al complejo del receptor macromolecular “GABA_A- ω ” (BZ₁ y BZ₂) que modula la apertura del canal del ion cloruro. Estos efectos son revertidos por el antagonista de las benzodiazepinas flumazenilo. Zolpidem actúa principalmente sobre los subtipos de receptor ω_1 (BZ₁). Se desconoce la importancia clínica de este hecho.

Estudios en animales: la unión selectiva de zolpidem a las subunidades omega-1 puede explicar la ausencia virtual a dosis hipnóticas de los efectos miorrelajantes y anticonvulsivos en animales que normalmente muestran las benzodiazepinas que no son selectivas para las subunidades omega-1.

Uso en humanos: zolpidem disminuye la latencia del sueño y el número de despertares, aumenta la duración y la calidad del sueño. Estos efectos están asociados a un perfil de EEG característico, diferente al de las benzodiazepinas. En los estudios que midieron el porcentaje de tiempo empleado en cada fase del sueño, zolpidem demostró en general preservar las fases del sueño. A la dosis recomendada, zolpidem no afecta a la duración del sueño paradójico (REM). La preservación de las fases de sueño profundo (fases 3 y 4 - sueño de ondas lentas) se podría explicar por la unión selectiva de zolpidem al subtipo de receptor omega-1. El antagonista de las benzodiazepinas flumazenilo es capaz de revertir todos los efectos identificados de zolpidem.

Durante los ensayos aleatorizados solo 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% frente a 1,5%), cefalea (12,5% frente a 9,2%) y alucinaciones (7,4% frente a 0%) (ver secciones 4.2 y 4.3).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Zolpidem presenta tanto una rápida absorción como un rápido inicio de la acción hipnótica. Tras la administración oral, la biodisponibilidad es del 70%, alcanzando la concentración plasmática máxima entre 0,5 y 3 horas tras la administración oral. 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. Sin embargo, concentraciones plasmáticas tempranas a los 5-15 minutos fueron mayores con zolpidem.

Cuando zolpidem se administró tras una comida rica en grasas, el AUC media y la C_{max} media disminuyeron en un 12% y un 34%, respectivamente, mientras que el t_{max} medio se prolongó de 1,0 a 1,75 horas. La semivida permaneció inalterada (ver sección 4.2).

Distribución

El volumen de distribución en adultos es de 0,54 l/kg y desciende hasta 0,34 l/kg en pacientes de edad avanzada.

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. La semivida de eliminación media de zolpidem 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 eliminan en la orina (56%) y en las heces (37%). No tiene efecto inductor sobre las enzimas hepáticas.

Durante los ensayos, zolpidem no ha mostrado ser dializable.

Poblaciones especiales

El aclaramiento alcanza los 300 ml/min. En pacientes de edad avanzada se ha observado un aclaramiento reducido a 100 ml/min. En pacientes con edades comprendidas entre 81 y 95 años, las concentraciones plasmáticas máximas aumentaron un 80%, sin un aumento significativo de la semivida. En pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes sometidos a diálisis, se observa una moderada disminución del aclaramiento. Los otros parámetros farmacocinéticos permanecen inalterados.

En pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia hepática, la biodisponibilidad de zolpidem está aumentada. El aclaramiento se reduce y la semivida de eliminación aumenta (aproximadamente 10 horas).

En pacientes con cirrosis hepática se ha observado que el AUC es 5 veces superior y la semivida 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. Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Zolpidem mostró una toxicidad aguda extremadamente baja en el animal de experimentación. Numerosas pruebas de toxicidad subaguda y crónica (hasta 52 semanas) realizadas en ratas Sprague-Dawley y monos *Cynomolgus* (*Macaca fascicularis*) a dosis cientos de veces superiores a las recomendadas para la dosis diaria en humanos, no revelaron anomalías patológicas significativas ni alteraciones significativas en los parámetros hematológicos, bioquímicos y urinarios.

Los estudios de reproducción (rata, conejo) y las numerosas pruebas de mutagénesis y carcinogenicidad realizadas tanto *in vivo* como *in vitro*, no mostraron ningún efecto teratogénico y/o embriotóxico, ni actividad genotóxica, clastogénica y carcinogénica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Carboximetilalmidón sódico de patata (tipo A)

Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa

Macrogol

Dióxido de titanio (E171)

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

Blíster de PVC/PVdC-aluminio: 7, 10, 14, 20, 30 y 500 comprimidos recubiertos con película.

Frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) sellados con cierre de polipropileno de rosca continua: 30, 100 y 500 comprimidos recubiertos con película.

Los frascos PEAD contienen rayón como absorbente para rellenar el espacio del frasco.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Laboratorios Aurobindo, S.L.U.

C/ Hermosilla 11, 4ªA

28001 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78.482

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

Fecha de la primera autorización: febrero 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2022