

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DAGAN 5 mg comprimidos bucodispersables EFG
DAGAN 10 mg comprimidos bucodispersables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

DAGAN 5 mg comprimidos bucodispersables contiene 5 mg de tartrato de zolpidem.

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido bucodispersable contiene:

30,00 mg de lactosa monohidrato
2,50 mg de aspartamo (E951)
0,0000135 mg de caramelo de sulfito amónico (E 150d)

DAGAN 10 mg comprimidos bucodispersables contiene 10 mg de tartrato de zolpidem.

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido bucodispersable contiene:

60,00 mg de lactosa monohidrato
5,00 mg de aspartamo (E951)
0,000027 mg de caramelo de sulfito amónico (E 150d)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Los comprimidos bucodispersables de DAGAN 5 mg son de color blanco a blanquecino, redondos, planos y biselados, marcados con «5» en una cara y lisos por la otra cara, con un diámetro de 7,0 mm ± 0,3 mm, grosor de 3,1 mm ± 0,3 mm y olor a mora.

Los comprimidos bucodispersables de DAGAN 10 mg son de color blanco a blanquecino, redondos, planos y biselados, marcados con «10» en una cara y lisos por la otra cara, con un diámetro de 10,0 mm ± 0,3 mm, grosor de 3,2 mm ± 0,3 mm y olor a mora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento a corto plazo del insomnio.

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

4.2. Posología y forma de administración

Vía de administración: oral.

Posología

La dosis diaria recomendada para adultos es de 10 mg que se tomarán por la noche inmediatamente antes de acostarse. Se debe utilizar la dosis diaria eficaz más baja de tartrato de zolpidem y no se deben superar los 10 mg.

De forma general, la duración del tratamiento puede variar desde unos pocos días hasta dos semanas, con una duración máxima de cuatro semanas si se incluye la retirada gradual del medicamento, cuando sea adecuado desde el punto de vista clínico.

Al igual que con todos los hipnóticos, no se recomienda su uso prolongado y el tratamiento no debe exceder las cuatro semanas.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se recomienda el tartrato de zolpidem para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la falta de datos que avalen el uso en este grupo de edad. Los datos disponibles de ensayos clínicos controlados con placebo se presentan en la sección 5.1.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada o pacientes debilitados que pueden ser especialmente sensibles a los efectos del tartrato de zolpidem, se recomienda una dosis de 5 mg. Esta dosis recomendada no debe sobrepasarse en este grupo de población.

Insuficiencia hepática

Puesto que el aclaramiento y el metabolismo del tartrato 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 sea bien tolerado.

Forma de administración

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

Se colocará el comprimido bucodispersable sobre la lengua y se dejará disolver hasta su disgregación sin masticarlo. La suspensión resultante se tragará con la saliva. El comprimido bucodispersable puede tomarse con o sin agua.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Síndrome de apnea del sueño
- Miastenia gravis
- Insuficiencia respiratoria aguda o grave
- Insuficiencia hepática grave
- Niños y adolescentes menores de 18 años de edad
- Enfermedad psicótica.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Duración del tratamiento

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

Puede ser útil informar al paciente, cuando comience el tratamiento, que éste será de una duración limitada.

Alteración psicomotriz al día siguiente

El riesgo de alteración psicomotriz al día siguiente, incluida la alteración de la capacidad para conducir, aumenta si:

- se administra la dosis del tartrato de zolpidem con menos de 8 horas 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 el tartrato de zolpidem en combinación con otro depresor del sistema nervioso central (SNC) o con otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas del tartrato de zolpidem, o con alcohol o drogas (ver sección 4.5).

El tartrato de zolpidem se debe administrar en una única dosis por la noche inmediatamente antes de acostarse y no se debe administrar ninguna dosis adicional durante la misma noche.

Grupos específicos de pacientes

Insuficiencia respiratoria:

Como los hipnóticos tienen la capacidad de deprimir la respiración, se debe tener precaución cuando se prescribe el tartrato de zolpidem a pacientes con la función respiratoria comprometida.

Insuficiencia hepática:

Las benzodiazepinas y análogos a las benzodiazepinas no están indicados para el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave por el riesgo asociado de encefalopatía. Ver sección 4.2.

Pacientes de edad avanzada o debilitados:

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

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

Pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2):

Aunque no es necesario un ajuste de la dosis, se debe tener precaución.

Uso en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción:

Se debe tener precaución extrema en aquellos pacientes con antecedentes de drogadicción o alcoholismo. Estos pacientes deben estar bajo estrecha vigilancia cuando reciban tartrato de zolpidem u otro hipnótico ya que tienen riesgo de habituación y dependencia psicológica.

Enfermedad psicótica:

Los hipnóticos como el tartrato de zolpidem no están recomendados para el tratamiento primario de las enfermedades psicóticas.

Uso en la depresión:

A pesar de que no se han demostrado interacciones clínicas, farmacocinéticas ni farmacodinámicas relevantes con los inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS), al igual que con otros hipnóticos o sedantes, se debe administrar tartrato de zolpidem con precaución en pacientes que manifiesten síntomas de depresión. La tendencia al suicidio podría estar presente, por lo tanto se deberá dar la menor cantidad de tartrato de zolpidem que sea factible para evitar la posibilidad de una sobredosis intencionada por parte de estos pacientes. Una depresión preexistente puede desenmascarse durante el uso del tartrato de zolpidem. Se debe evaluar de nuevo al paciente si persiste el insomnio, ya que este puede ser síntoma de depresión. A continuación se presenta la información general que el médico prescriptor debe tener en cuenta, acerca de los efectos observados tras la administración de benzodiazepinas u otros hipnóticos.

Tolerancia:

Después de un uso continuado durante algunas semanas puede detectarse una cierta pérdida de eficacia de los efectos hipnóticos de las benzodiazepinas y análogos de corta acción, como el tartrato de zolpidem.

Dependencia:

El uso de benzodiazepinas o análogos a las benzodiazepinas como el tartrato de zolpidem puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento y es también mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o abuso de alcohol o drogas.

Estos pacientes deben ser vigilados cuidadosamente cuando reciben hipnóticos.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir en dolores de cabeza o dolor muscular, ansiedad acusada y tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En casos graves pueden aparecer los siguientes síntomas: alteración de la percepción de la realidad, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones epilépticas.

Insomnio de rebote:

Tras la retirada del tratamiento con un hipnótico puede producirse un síndrome de carácter transitorio, caracterizado por la reaparición de los síntomas que dieron lugar a la instauración del tratamiento con benzodiazepinas o análogos a las benzodiazepinas, pero de forma aumentada. Se puede acompañar por otras reacciones como cambios en el humor, ansiedad e intranquilidad.

Es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de un fenómeno de rebote, lo que minimizará su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al cesar el tratamiento. Dado que el riesgo de aparición de un cuadro de abstinencia o rebote se ha demostrado que es mayor después de finalizar el tratamiento bruscamente, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual si está clínicamente indicado.

Existen indicios de que, en el caso de las benzodiazepinas y análogos a las benzodiazepinas con acción de corta duración, los síntomas de abstinencia pueden manifestarse dentro del intervalo de dosificación, especialmente cuando la dosis son altas.

Amnesia:

Las benzodiazepinas o análogos a las benzodiazepinas como el tartrato de zolpidem pueden inducir amnesia anterógrada. Esto ocurre más a menudo varias horas tras la toma del medicamento. Para disminuir el riesgo asociado, los pacientes deben asegurarse de que van a poder dormir de forma ininterrumpida durante 8 horas (ver sección 4.8).

Otras reacciones psiquiátricas y «paradójicas»:

Se sabe que el uso de benzodiazepinas y análogos a las benzodiazepinas está asociado a la aparición de reacciones tales como intranquilidad, empeoramiento del insomnio, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento anormal y otros efectos adversos de la conducta. En caso de que esto ocurra 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, como «conducir estando somnoliento», cocinar y comer, realizar llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales, con amnesia para estos hechos, en pacientes que habían tomado tartrato de zolpidem y no estaban totalmente despiertos. El consumo de alcohol y de otros depresores del SNC con el tartrato de zolpidem, así como el uso del tartrato de zolpidem a dosis que exceden la dosis máxima recomendada, parece aumentar el riesgo de estos comportamientos. Se debería considerar seriamente la interrupción del tartrato de zolpidem en los pacientes que presenten estos comportamientos (por ejemplo, conducir estando somnoliento) debido al riesgo que ello representa para estos pacientes y para los demás (ver secciones 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción” y 4.8 “Reacciones adversas”).

Lesiones graves:

Debido a sus propiedades farmacológicas, zolpidem puede producir somnolencia y disminución del nivel de consciencia, lo que puede provocar caídas y en consecuencia, lesiones graves.

Advertencia sobre Excipientes:

Este medicamento contiene 2,5 mg/5 mg (en Dagan 5 mg/10 mg respectivamente) de aspartamo en cada comprimido.

El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN).

No hay datos clínicos o preclínicos disponibles que permitan evaluar el uso de aspartamo en lactantes por debajo de 12 semanas de edad.

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 puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene sulfitos.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No recomendado

Ingesta concomitante de alcohol.

El efecto sedante puede ser aumentado cuando el producto se utiliza en combinación con alcohol. Esto afecta a la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Tener en cuenta

Combinación con depresores del sistema nervioso central (SNC):

Puede potenciarse el efecto depresor del SNC si se usa en combinación con antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos con efectos sedantes. Por lo tanto, el uso concomitante del tartrato de zolpidem con estos medicamentos 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 el tartrato de zolpidem junto con antidepresivos, incluidos bupropión, desipramina, fluoxetina, sertralina y venlafaxina.

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

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

Inhibidores e inductores del CYP450:

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

Los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (en particular, el citocromo P450) pueden aumentar la actividad de las benzodiazepinas y análogos a benzodiazepinas.

El tartrato de zolpidem se metaboliza a través de varias enzimas citocromo P450 hepáticas, siendo el CYP3A4 el principal con la contribución del CYP1A2. El efecto farmacodinámico del tartrato de zolpidem disminuye cuando se administra con rifampicina (un inductor del CYP3A4). Sin embargo, cuando el tartrato de zolpidem se administró con itraconazol (inhibidor del CYP3A4), sus efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos no se modificaron de forma significativa. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados. La administración conjunta del tartrato de zolpidem y ketoconazol (200 mg, dos veces al día), un potente inhibidor del CYP3A4, prolongó la vida media de eliminación del tartrato de zolpidem, aumentó el AUC total y disminuyó el aclaramiento oral aparente al compararlo con el tartrato de zolpidem más placebo. El AUC total del tartrato de zolpidem durante el tratamiento conjunto con el ketoconazol se incrementó en un factor de 1,83, en comparación con el tratamiento con el tartrato de zolpidem solo. No se

considera necesario el ajuste sistemático de la dosis del tartrato de zolpidem pero se debe advertir a los pacientes que el uso conjunto del tartrato de zolpidem con ketoconazol puede aumentar los efectos sedantes.

Puesto que el CYP3A4 juega un papel importante en el metabolismo del tartrato de zolpidem, deben tenerse en cuenta las posibles interacciones con fármacos que son sustratos o inductores del CYP3A4.

Otros medicamentos:

No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas al administrar el tartrato de zolpidem con warfarina, haloperidol, clorpromazina, digoxina, ranitidina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos disponibles, o estos son limitados, sobre el uso del tartrato de zolpidem en mujeres embarazadas. Aunque los estudios en animales han demostrado una ausencia de efectos teratogénos o embriotóxicos, la seguridad en el embarazo no ha sido confirmada. Al igual que con todos los fármacos, el tartrato de zolpidem debe evitarse durante el embarazo y especialmente en el primer trimestre.

Si el medicamento es prescrito a una mujer en edad fértil, se le debe advertir que contacte con su médico para suspender el tratamiento si pretende quedarse embarazada o si sospecha que lo está.

Si, por estricta exigencia médica, se administra el tartrato de zolpidem durante una fase tardía del embarazo, o durante el parto, es previsible que puedan aparecer efectos en el neonato como hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada por la acción farmacológica del producto. Se han notificado casos de depresión respiratoria neonatal grave cuando se ha utilizado el tartrato de zolpidem con otros depresores del SNC al final del embarazo.

Los niños nacidos de madres que tomaron benzodiazepinas o análogos a las benzodiazepinas de forma crónica durante el último periodo del embarazo, pueden desarrollar dependencia física y puede existir algún riesgo de desarrollar síntomas de retirada en el periodo postnatal.

Lactancia

Debido a que se excretan pequeñas cantidades de tartrato de zolpidem con la leche materna, no se recomienda su administración a madres lactantes.

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 al tratamiento (ver sección 4.8). Con el fin de minimizar este riesgo, se recomienda un periodo de reposo de al menos 8 horas entre la administración del tartrato de zolpidem y la conducción, el uso de maquinaria o la realización de cualquier trabajo que tenga lugar en altura.

Se han observado casos de alteración de la capacidad para conducir y comportamientos como «conducir estando somnoliento» en pacientes tratados en monoterapia con dosis terapéuticas de tartrato de zolpidem. Además, la combinación del tartrato de zolpidem con alcohol u otros depresores del SNC aumenta el riesgo de 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 el tartrato de zolpidem.

4.8. Reacciones adversas

Se han utilizado, cuando procede, los criterios CIOISM para la clasificación de la frecuencia de las reacciones adversas al medicamento:

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 tartrato de zolpidem utilizada, particularmente en los casos de algunos efectos de tipo gastrointestinal y sobre el SNC. Tal y como se recomienda en la sección 4.2, teóricamente estos efectos deberían ser menores si el tartrato de zolpidem se administra inmediatamente antes de acostarse o una vez acostado.

Las reacciones adversas ocurren con más frecuencia en pacientes de edad avanzada.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: edema angioneurótico.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: alucinaciones, agitación, pesadillas.

Poco frecuentes: estado confusional, irritabilidad.

Frecuencia no conocida: inquietud, agresividad, delirios, ataques de ira, psicosis, comportamiento anormal, sonambulismo (ver sección 4.4), dependencia (la supresión del tratamiento puede provocar síntomas de abstinencia o rebote), trastorno de la libido, depresión (ver sección 4.4), euforia.

La mayoría de estos efectos adversos están relacionados con reacciones paradójicas.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: somnolencia, cefalea, mareo, agravamiento del insomnio, trastornos cognitivos como amnesia anterógrada: (los efectos amnésicos pueden asociarse con un comportamiento inadecuado).

Poco frecuentes: parestesia, temblor.

Frecuencia no conocida: disminución del nivel de consciencia, alteración de la atención, trastorno del habla.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: diplopía, visión borrosa.

Muy raras: discapacidad visual.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: depresión respiratoria (ver sección 4.4).

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: aumento de las enzimas hepáticas, lesión hepatocelular, colestásica o mixta (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuente: trastorno del apetito.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: dolor de espalda.

Poco frecuentes: mialgia, espasmos musculares.

Frecuencia no conocida: debilidad muscular.

Infecciones e infestaciones:

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fatiga.

Frecuencia no conocida: alteración de la marcha, tolerancia al medicamento, caída (preferentemente en pacientes de edad avanzada y cuando zolpidem no se ha tomado de acuerdo con las recomendaciones prescritas) (ver sección 4.4).

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

Signos y síntomas:

En casos de sobredosis en los que está involucrado tartrato de zolpidem solo o con otros depresores del SNC (incluyendo el alcohol), se han notificado alteraciones de la consciencia desde la somnolencia hasta el coma, y sintomatologías más graves, llegando incluso a la 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 conciencia hasta el coma, y una sintomatología más grave incluyendo un desenlace mortal.

Tratamiento:

Se deben emplear medidas sintomáticas generales y de apoyo. Si no se produce mejoría con el vaciado del estómago, se administrará carbón activado para reducir la absorción. Se debe evitar la administración de sedantes incluso en el caso en que el paciente presente excitación.

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

La vida media de eliminación del flumazenilo conocida es de 40 a 80 minutos. Se mantendrá a los pacientes en estrecha observación dada la corta duración de la acción del fármaco; es posible que sean necesarias más dosis de flumazenilo. Sin embargo, la administración de flumazenilo puede contribuir a la aparición de síntomas neurológicos (convulsiones).

Zolpidem no es dializable.

No se ha determinado el valor de diálisis en el tratamiento de una sobredosis. La diálisis en pacientes con insuficiencia renal que han recibido dosis terapéuticas de tartrato de zolpidem ha demostrado que no reduce sus niveles.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hipnóticos y sedantes, código ATC: N05CF02

(Hipnótico modulador del receptor GABA-A con acción selectiva sobre el subtipo de receptor omega-1).

Mecanismo de acción

El tartrato de zolpidem es una imidazopiridina que se une preferentemente al subtipo de receptor omega-1 (también conocido como subtipo benzodiazepina-1), que corresponde a los receptores del GABA-A que contienen la subunidad alfa-1, mientras que las demás benzodiazepinas se unen de forma no selectiva tanto a los subtipos de receptores omega-1 como a los omega-2. La modulación del canal del ion cloro a través de este receptor conlleva los específicos efectos sedantes que muestra el tartrato de zolpidem. La benzodiazepina antagonista, el flumazenilo, es capaz de revertir estos efectos.

En los seres humanos: el tartrato de zolpidem disminuye la latencia del sueño y el número de despertares, aumentando la duración y la calidad del sueño. Estos efectos están asociados a un perfil de EEG característico, diferente al correspondiente a las benzodiazepinas. En los estudios que midieron el porcentaje de tiempo empleado en cada fase del sueño, el tartrato de zolpidem demostró en general preservar las fases del sueño. A la dosis recomendada, el tartrato de 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) puede ser explicada por la unión selectiva del tartrato de zolpidem al subtipo de receptor omega-1. El antagonista de las benzodiazepinas flumazenilo, es capaz de revertir todos los efectos identificados del tartrato de zolpidem.

Eficacia clínica

Los estudios aleatorizados sólo aportaron evidencia convincente de eficacia con la dosis de 10 mg de tartrato 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 tartrato 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 tartrato 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.

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia del tartrato de zolpidem no ha sido confirmada en niños menores de 18 años. Un estudio aleatorizado controlado con placebo realizado en 201 niños de edades comprendidas entre 6 y 17 años y con insomnio asociado al trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), no demostró la eficacia de una dosis de 0,25 mg/kg/día (con un máximo de 10 mg/día) de tartrato de zolpidem en comparación con placebo. Los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso comprenden los efectos adversos observados con más frecuencia derivados del tratamiento con el tartrato de zolpidem frente a placebo e incluyen mareo (23,5% frente al 1,5%), cefalea (12,5% frente al 9,2%) y alucinaciones (7,4% frente al 0%) (ver secciones 4.2 y 4.3).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

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

Distribución:

El grado de unión a proteínas es del $92,5\% \pm 0,1\%$. El metabolismo hepático de primer paso es aproximadamente del 35%. La administración de dosis repetidas no modifica el grado de unión a las proteínas plasmáticas, indicando la ausencia de competición entre el tartrato de zolpidem y sus metabolitos por los sitios de unión.

El volumen de distribución en adultos es de $0,54 \pm 0,02$ l/kg y en pacientes de edades muy avanzadas disminuye a $0,34 \pm 0,05$ l/kg.

Biotransformación:

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

El tartrato de zolpidem se metaboliza a través de varios enzimas citocromo P450 hepáticos, siendo el CYP3A4 el principal con la contribución del CYP1A2. Puesto que el CYP3A4 juega un papel importante en el metabolismo del tartrato de zolpidem, deben tenerse en cuenta las posibles interacciones con fármacos que son sustratos o inductores del CYP3A4.

Eliminación:

La semivida de eliminación es corta, con una media de 2,4 horas ($\pm 0,2$ h) y una duración de acción de hasta 6 horas.

Durante los ensayos, el tartrato de zolpidem ha mostrado no ser dializable.

Poblaciones especiales:

En pacientes de edad avanzada y en aquellos con insuficiencia hepática, las concentraciones plasmáticas están aumentadas. En pacientes con insuficiencia renal, tanto si se encuentran o no dializados, se observa una moderada disminución del aclaramiento. Los otros parámetros farmacocinéticos permanecen inalterados.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polacrilina potásica

Manitol

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Sílice coloidal anhidra

Aspartamo (E951)

Estearato de magnesio

Sabor de grosella negra: comprende las sustancias saborizantes, maltodextrina de maíz (procedente de almidón de maíz), triacetato de glicerilo, citrato de trietilo, caramelo de sulfito amónico (E150d).

6.2. Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de temperatura para su conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster aluminio-aluminio:

Componentes de la lámina de blíster - Lámina de base: PVC-OPA-Aluminio-PVC; lámina de la cubierta: Aluminio-PVC

5 mg: envases de 14, 28, 30 y 56 comprimidos bucodispersables.

10 mg: envases de 28 y 30 comprimidos bucodispersables.

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

Meiji Pharma Spain, S.A.

Avda. de Madrid, 94

28802 Alcalá de Henares, Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

DAGAN 5 mg comprimidos bucodispersables EFG: 83.190

DAGAN 10 mg comprimidos bucodispersables EFG: 83.189

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

Junio 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2020