

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zolpidem Aurovitas 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película de 10 mg 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 o blanquecino, ovalados, biconvexos, con la marca “E” en una cara y “80” en la otra, con una ranura entre el “8” y el “0”. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Zolpidem está indicado para el tratamiento a corto plazo del insomnio en adultos.

Las benzodiazepinas y análogos de las benzodiazepinas sólo están indicados 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. 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, no se recomienda el uso a largo plazo 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 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 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 superar los 10 mg en ningún paciente.

#### *Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) o pacientes debilitados*

Los pacientes de edad avanzada o los pacientes 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, sólo cuando la respuesta clínica sea inadecuada y el medicamento sea bien tolerado. En caso de insuficiencia hepática grave el medicamento está contraindicado (ver sección 5.2).

#### *Población pediátrica*

No se recomienda el uso de zolpidem en niños y adolescentes menores de 18 años 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.

#### *Insuficiencia respiratoria crónica*

En pacientes con insuficiencia respiratoria crónica se recomienda una dosis más baja (ver sección 4.4 “Grupos especiales de pacientes”).

#### Forma de administración

Zolpidem Aurovitas se administra por vía oral.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a tartrato de zolpidem 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, 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, y se debe reevaluar detenidamente al paciente a intervalos regulares.

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. 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 dependencia de medicamentos, alcohol, sustancias o de abuso de drogas.

Se debe controlar estrechamente 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 irá acompañada por síntomas de abstinencia. Éstos pueden consistir en cefaleas 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

Tras la retirada del medicamento hipnótico se puede producir un síndrome de carácter transitorio caracterizado por la reaparición de los síntomas, aunque más acentuados, que dieron lugar al tratamiento con una benzodiazepina o un análogo de benzodiazepinas. Esto puede acompañarse de otras reacciones, incluyendo cambios de humor, ansiedad e intranquilidad.

Es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir la medicación. Existen indicios de que, en el caso de las benzodiazepinas y análogos de benzodiazepinas con corta duración de acción, los fenómenos de retirada pueden manifestarse dentro del intervalo de dosificación, especialmente cuando la dosis es elevada.

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

##### Pacientes con síndrome QT largo

Un estudio electrofisiológico cardíaco *in vitro* mostró que zolpidem puede producir prolongación del intervalo QT, por lo que no se pueden excluir posibles consecuencias para pacientes con síndrome de QT largo.

### 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 se debe realizar sin reevaluar el estado del paciente.

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, incluyendo 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 medicamentos 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 generalmente ocurre transcurridas varias horas tras la administración del medicamento. Para reducir el riesgo, los pacientes se deben asegurar de que van a poder disponer de un periodo de 8 horas de sueño ininterrumpido (ver sección 4.8).

### Reacciones psiquiátricas y “paradójicas”

Con el uso de benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas se pueden producir reacciones como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, 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, como conducción en estado de sonambulismo, cocinar y comer, llamar por teléfono o tener relaciones sexuales, con amnesia del episodio, en pacientes que habían tomado zolpidem y que no estaban completamente 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 debe 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 una dosis más baja: ver la dosis recomendada (sección 4.2).

Debido al efecto miorrelajante y sedante existe riesgo de caídas y lesiones consecuentes, 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).

Se debe tener precaución cuando se prescriba zolpidem a pacientes con insuficiencia respiratoria crónica ya que se ha observado que las benzodiazepinas afectan al estímulo respiratorio.

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

#### Población pediátrica

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

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

#### 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 se debe administrar 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 se puede desenmascarar una depresión preexistente. Dado que el insomnio puede ser un síntoma de depresión, se debe reevaluar al paciente si el insomnio persiste.

Uso en pacientes con antecedentes de abuso de drogas o alcohol: las benzodiazepinas y análogos de benzodiazepinas deben utilizarse 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.

#### Riesgo del uso concomitante de opioides

El uso concomitante de zolpidem y opioides puede dar lugar a sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos sedantes, como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados como zolpidem, con opioides se debe reservar para los pacientes para los que no es posible un tratamiento alternativo. Si se decide 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 hacer un estrecho seguimiento de los pacientes por si apareciesen signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Es este sentido, es muy recomendable informar a los pacientes y a sus cuidadores (cuando corresponda) de que estén atentos a estos síntomas (ver sección 4.5).

#### Tendencias suicidas

Diversos estudios epidemiológicos muestran un aumento de la incidencia de suicidio y de intento de suicidio en pacientes con y sin depresión, tratados con benzodiazepinas y o hipnóticos, incluyendo zolpidem. Sin embargo, no se ha demostrado una relación causal.

No se han observado interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas clínicamente relevantes con el uso concomitante con ISRS (ver sección 4.5).

#### Lesiones graves

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

#### 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 producir una potenciación del efecto depresor central al administrar concomitantemente con antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes/relajantes musculares, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos con efectos sedantes. Por tanto, 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, incluyendo bupropión, desipramina, fluoxetina, sertralina y venlafaxina.

Fluvoxamina es un inhibidor potente del CYP1A2 y un inhibidor de leve a moderado del CYP2C9 y del CYP3A4. 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.

Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar zolpidem en combinación con otros depresores del SNC (ver secciones 4.8 y 5.1).

#### Inductores e inhibidores del CYP450

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

Rifampicina induce el metabolismo de zolpidem, dando lugar a 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, como carbamazepina, fenitoína y la hierba de San Juan. La hierba de San Juan ha demostrado interactuar

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), como el zumo de pomelo, 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 (200 mg, dos veces al día), 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 forma rutinaria, pero el paciente debe estar informado sobre el posible aumento en el efecto sedante cuando ketoconazol y zolpidem se utilizan de forma concomitante. Se puede considerar una reducción de la dosis de zolpidem cuando se introduce un tratamiento con ketoconazol.

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

La administración simultánea de relajantes musculares puede potenciar el efecto relajante muscular y el riesgo de caídas, especialmente en personas de edad avanzada y a dosis más altas (ver sección 4.4).

#### 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 medicamentos relacionados como zolpidem con opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo sobre el SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4).

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

#### Embarazo

Zolpidem atraviesa la placenta.

Una gran cantidad de datos de mujeres embarazadas obtenidos de estudios 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 o análogos de benzodiazepinas durante el segundo y/o tercer trimestre del embarazo.

No existen datos suficientes para evaluar la seguridad de zolpidem durante el embarazo y la lactancia. Aunque los estudios en animales no han mostrado efectos teratogénos 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.

Si se prescribe zolpidem 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 zolpidem 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 dosis altas.

### **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**

Las reacciones adversas al fármaco se presentan en la siguiente tabla 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 ( $< 1/10.000$ ) y 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, especialmente en los casos de algunos efectos sobre el SNC. Teóricamente estos efectos deben ser menores si zolpidem se administra inmediatamente antes de acostarse. Dichas reacciones ocurren con más frecuencia en pacientes de edad avanzada.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia				
	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio inferior				
Trastornos del sistema inmunológico					Trastornos angineuróticos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Trastorno del apetito			
Trastornos psiquiátricos*	Alucinaciones, agitación, pesadillas, agravamiento del insomnio, depresión	Confusión, irritabilidad, euforia, intranquilidad, agresividad, sonambulismo (andar dormido o conducir dormido)	Cambios en la libido	Delirios, dependencia	Ataques de ira, psicosis, comportamiento anormal, abuso
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, cefalea, mareo, amnesia, adormecimiento durante el día siguiente, estado de alerta reducido	Parestesia, temblor, déficit de atención, trastornos del habla	Reducción de la vigilancia, ataxia		
Trastornos oculares		Visión doble, visión borrosa	Visión reducida		
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo				

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Depresión respiratoria (ver sección 4.4)	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal				
Trastornos hepatobiliares		Enzimas hepáticas elevadas	Daño hepático hepatocelular, colestásico o mixto		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea, prurito, hiperhidrosis	Urticaria		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Artralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor de cuello y debilidad muscular			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga		Alteración de la marcha, caídas (principalmente en pacientes de edad avanzada y cuando zolpidem no se ha tomado de acuerdo a las recomendaciones prescritas)		Tolerancia al medicamento

\*La mayoría de estas reacciones adversas psiquiátricas están relacionadas con reacciones paradójicas (ver sección 4.4).

#### *Amnesia*

Se puede producir 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 8 horas. Los efectos amnésicos pueden estar asociados con comportamiento inapropiado (ver sección 4.4).

#### *Depresión*

La utilización de benzodiazepinas y análogos a las benzodiazepinas puede desenmascarar una depresión preexistente (ver sección 4.4).

### *Reacciones psiquiátricas y “paradójicas”*

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

### *Dependencia*

El uso (incluso a dosis terapéuticas) puede dar lugar 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](http://www.notificaram.es).

## **4.9. Sobredosis**

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

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

Deben emplearse medidas sintomáticas y de soporte generales, junto con medidas para reducir la absorción, como el lavado gástrico (sólo dentro de la hora después de la ingesta y en caso de casos potencialmente graves) y el carbón activado. Si fuera necesario deben administrarse fluidos intravenosos. 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.

#### Mecanismo de acción

Zolpidem, una imidazopiridina, es un agente hipnótico análogo a las benzodiazepinas. En estudios experimentales se ha demostrado que posee efectos sedantes a dosis más bajas que las requeridas para ejercer efecto anticonvulsivante, miorrelajante o ansiolítico. Estos efectos están relacionados con una acción agonista específica en los receptores centrales pertenecientes al complejo del receptor macromolecular GABA<sub>A</sub>- $\omega$  (BZ<sub>1</sub> y BZ<sub>2</sub>) que modula la apertura del canal del ion cloro. Estos efectos son revertidos por el antagonista de las benzodiazepinas flumazenilo. Zolpidem actúa principalmente sobre los subtipos de receptor  $\omega_1$  (BZ<sub>1</sub>). Se desconoce la importancia clínica.

Estudios en animales: la unión selectiva de zolpidem a las subunidades omega-1 puede explicar la ausencia virtual, a dosis hipnóticas, de efectos miorrelajantes y anticonvulsivos en animales, que normalmente presentan 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 se asocian a un perfil de EEG característico de zolpidem. En los estudios en los que se midió el porcentaje de tiempo transcurrido en cada fase del sueño, zolpidem ha demostrado, en general, que preserva las etapas del sueño. A la dosis recomendada, zolpidem no influye en 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 sólo se observaron pruebas convincentes de la eficacia con la dosis de 10 mg de zolpidem.

En un estudio aleatorizado doble ciego en el que participaron 462 voluntarios sanos de edad no avanzada con insomnio transitorio, la dosis de 10 mg de zolpidem redujo el periodo medio de tiempo hasta el sueño en 10 minutos frente al placebo, mientras que con la dosis de 5 mg de zolpidem la reducción fue de 3 minutos.

En un estudio aleatorizado doble ciego en el que participaron 114 pacientes de edad no avanzada con insomnio crónico, la dosis de 10 mg de zolpidem redujo el periodo medio de tiempo hasta el sueño en 30 minutos frente al placebo, mientras que con la dosis de 5 mg de zolpidem esta reducción fue de 15 minutos.

En algunos pacientes, podría ser eficaz una dosis más baja, como 5 mg.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de zolpidem en pacientes pediátricos menores de 18 años. Un estudio aleatorizado controlado con placebo en 201 niños con edades entre 6-17 años con insomnio asociado con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) no logró demostrar la eficacia de 0,25 mg/kg/día de zolpidem (con un máximo de 10 mg/día) comparado con placebo. Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento con zolpidem frente a placebo

fueron los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso e incluían mareo (23,5% frente a 1,5%), dolor de cabeza (12,5% frente a 9,2%) y alucinaciones (7,4% frente a 0%) (ver sección 4.2 y sección 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%. Muestra una farmacocinética lineal en el intervalo de dosificación terapéutico. El nivel plasmático terapéutico se encuentra entre 80 y 200 ng/ml.

### Distribución

El volumen de distribución en adultos es de 0,54 l/kg y se reduce a 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 tras su 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 eliminan en la orina (56%) y en las heces (37%).

Durante los ensayos, zolpidem no ha mostrado ser dializable.

### Poblaciones especiales

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 datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos de acuerdo a los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Los efectos preclínicos únicamente se observaron con dosis muy por encima de los niveles de exposición máximos en humanos, siendo por tanto de escasa significación para su empleo clínico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

*Núcleo del comprimido:*

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina (PH-101)

Carboximetilalmidón sódico (Tipo A) (procedente de patata)

Estearato de magnesio

*Recubrimiento del comprimido:*

Hipromelosa

Macrogol 400

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**

Zolpidem Aurovitas comprimidos recubiertos con película está disponible en envases blíster de PVC/PVdC-Aluminio y frascos de HDPE con cierre de rosca de polipropileno.

Tamaños de envase:

*Blíster:* 7, 8, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60 y 100 comprimidos recubiertos con película.

*Frasco:* 30, 100, 250 y 500 comprimidos recubiertos con película.

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**

Aurovitas Spain, S.A.U.

Avda. de Burgos, 16-D

28036 Madrid

España

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

83.381

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

Fecha de la primera autorización: Agosto 2018

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

07/2022