



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

ZOLPIDEM TABLETAS RECUBIERTAS x 10 mg (ZOLPIDEM HEMITARTRATO)

1 NOMBRE DEL PRODUCTO

Zolpidem Tabletas Recubiertas x 10 mg

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta de Zolpidem 10 mg contiene:

Principio Activo:	Zolpidem hemitartrato 10.0 mg
Excipientes/ Recubrimiento:	c.s

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas para administración oral.

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Hipnótico.

Zolpidem Tabletas Recubiertas x 10 mg está indicado para el tratamiento a corto plazo del insomnio en adultos.

4.2 POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

4.2.1. GENERAL:

Zolpidem actúa rápidamente y, por lo tanto, debe tomarse inmediatamente antes de disponerse a dormir, o en la cama, por lo menos 7-8 horas, antes de la hora prevista de despertar, en una sola toma y no se debe readministrar durante la misma noche.

Use la menor dosis eficaz para el paciente.

La dosis inicial recomendada de Zolpidem Tabletas Recubiertas x 10 mg es de 5 mg para las mujeres y 5 ó 10 mg para los hombres y no se deben exceder de 10 mg. Para los pacientes geriátricos y pacientes con insuficiencia hepática: La dosis de Zolpidem Tabletas Recubiertas x 10 mg recomendada es de 5 mg para hombres y mujeres.

Zolpidem Tabletas Recubiertas 10 mg, permite la dosificación de 5mg para los casos en la que esta dosificación sea requerida.

Para la administración del medicamento en el caso de las mujeres; se recomienda fraccionar la tableta cuidadosamente por la ranura y tomar una de sus mitades; la otra mitad debe ser eliminada.

Si la dosis más baja de 5 mg de liberación inmediata no es eficaz, se puede aumentar la dosis a 10 mg para productos de liberación inmediata. Sin embargo, el uso de la dosis más alta puede aumentar el riesgo de aletargamiento al día siguiente para conducir y realizar otras actividades que requieren total atención.

Dosis más bajas de depresores del Sistema Nervioso Central pueden ser necesarias cuando se toma concomitantemente con Zolpidem Tabletas Recubiertas x 10 mg.

El efecto de Zolpidem Tabletas Recubiertas x 10 mg puede ser más lento si se toma con o inmediatamente después de una comida.

Como con todos los hipnóticos, no se recomienda el uso a largo plazo de zolpidem. El tratamiento debe ser lo más breve posible y no debe exceder las cuatro semanas. La extensión más allá del período máximo de tratamiento no debe tener lugar sin una nueva evaluación del estado del paciente, ya que el riesgo de abuso y dependencia aumenta con la duración del tratamiento.

4.2.2. POBLACIONES ESPECIALES:

Niños:

No se han establecido la seguridad y la eficacia del zolpidem en pacientes menores de 18 años de edad. Por lo tanto, no se deberá prescribir zolpidem a esta población (Ver Precauciones: Pacientes Pediátricos).

Ancianos:

-Zolpidem Tabletas Recubiertas x 10 mg (tabletas de liberación inmediata):

Los ancianos o los pacientes debilitados pueden ser especialmente sensibles a los efectos de Zolpidem; por lo tanto, se les recomienda una dosis de 5 mg y no debe exceder de una dosis de 10 mg.

Insuficiencia hepática:

- Zolpidem Tabletas Recubiertas x 10 mg (tabletas de liberación inmediata):

Puesto que la depuración y el metabolismo de Zolpidem se reducen en la insuficiencia hepática, la dosis debe comenzar con 5 mg, teniendo particular precaución en pacientes ancianos; en adultos (menores de 65 años), la dosis puede ser incrementada solo si la respuesta clínica es inadecuada y el medicamento es bien tolerado.

4.2.3. ADMINISTRACIÓN: Únicamente para uso por vía oral.

4.3 CONTRAINDICACIONES

- Zolpidem está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a Zolpidem o a cualquiera de sus ingredientes inactivos.
- Insuficiencia hepática severa
- Insuficiencia respiratoria aguda y/o severa.
- Quienes han experimentado previamente comportamientos complejos del sueño después de tomar Zolpidem.

4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Zolpidem debe ser usado con precaución en pacientes con síndrome de apnea del sueño y miastenia gravis.

Insuficiencia respiratoria:

Dado que los hipnóticos tienen la capacidad de deprimir la función respiratoria, debe tenerse precaución si Zolpidem se prescribe a pacientes con depresión de la función respiratoria (Ver Reacciones Adversas).

Riesgos por el uso concomitante con opiáceos:

El uso concomitante con benzodiazepinas o otros fármacos hipnóticos sedantes, incluido zolpidem, puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y la muerte. Debido a estos riesgos, reserve la prescripción concomitante de opiáceos y benzodiazepinas para uso en pacientes quienes las opciones de tratamiento alternativo son inadecuadas.

Si se toma la decisión de recetar zolpidem concomitantemente con opiáceos, prescriba las dosis efectivas más bajas y las duraciones mínimas del uso concomitante, y siga de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación (consulte la Sección 7 Interacciones).

Insuficiencia hepática:

Zolpidem no debe ser usado en pacientes con insuficiencia hepática severa, ya que puede contribuir a encefalopatía. Ver secciones **4.2** Posología y Modo de Administración, **4.3** Contraindicaciones, **4.10** Reacciones Adversas.

- El insomnio crónico debe ser decidido únicamente por el especialista.

La causa del insomnio debe identificarse siempre que sea posible y los factores subyacentes deben tratarse antes de prescribir un hipnótico. La no resolución del insomnio luego de un tratamiento de 7– 14 días, puede ser indicativa de la presencia de un trastorno psiquiátrico o físico primario y el paciente debe ser cuidadosamente re-evaluado a intervalos regulares.

• **Pacientes Pediátricos:**

No se han establecido la seguridad y la eficacia del zolpidem en pacientes menores de 18 años de edad. En un estudio de 8 semanas de duración en pacientes pediátricos (con edades de 6-17 años) con insomnio asociado a trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD), los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso central comprendieron los eventos adversos que con más frecuencia surgieron en relación con el tratamiento con zolpidem frente a placebo, e incluyeron mareo (23,5% vs. 1,5%), cefalea (12,5% vs. 9,2%), y alucinaciones (7,4% vs. 0%). (Véase Dosificación y administración: Poblaciones especiales: Niños).

- **Ancianos:**

Ver recomendaciones de dosificación

- **Trastornos psicóticos:**

No se recomiendan los hipnóticos, como Zolpidem, en el tratamiento primario de los trastornos psicóticos.

- **Amnesia:**

Los agentes hipnóticos/sedantes como Zolpidem pueden inducir amnesia anterógrada. Esta condición ocurre con mayor frecuencia varias horas después de haber ingerido el producto y, por lo tanto, para reducir el riesgo debe asegurarse que el paciente pueda tener un sueño ininterrumpido de 7-8 horas.

- **Suicidio y Depresión:**

Varios estudios epidemiológicos muestran una incrementada incidencia de suicidio e intento de suicidio en pacientes con o sin depresión, tratados con benzodiacepinas y otros hipnóticos, incluyendo zolpidem. Una relación causal no ha sido establecida.

Como otros medicamentos sedantes o hipnóticos, Zolpidem debe administrarse con precaución en pacientes que presentan síntomas de depresión. Pueden estar presente

tendencias suicidas, por lo tanto, debe administrarse a estos pacientes la menor cantidad de Zolpidem que sea conveniente, para evitar la posibilidad de sobredosis intencional por parte del paciente. Durante el uso de Zolpidem, puede desenmascarse una depresión preexistente. Como el insomnio puede ser un síntoma de depresión, el paciente debe ser reevaluado si persiste el insomnio.

- **Otras reacciones psiquiátricas y “paradójicas”:**

Otras reacciones psiquiátricas y “paradójicas” como inquietud, exacerbación del insomnio, agitación, irritabilidad, agresividad, ilusión, ira, pesadillas, alucinaciones, comportamiento inapropiado, delirio y otros efectos adversos del comportamiento, se sabe, pueden presentarse con el uso de compuestos sedantes / hipnóticos como Zolpidem. Si esto ocurriera, el uso de Zolpidem debe ser discontinuado. Es más probable que dichas reacciones ocurran en ancianos.

- **Sonambulismo y comportamientos asociados:**

Conductas complejas del sueño, que incluyen caminar dormido, “conducir dormido” y participar en otras actividades mientras no estén completamente despierto, pueden ocurrir después del primer uso de Zolpidem. Los pacientes pueden ser gravemente heridos o herir a otros durante conductas complejas del sueño. Tales lesiones pueden tener un desenlace fatal. Otras conductas complejas del sueño (por ejemplo: preparar y consumir alimentos, realizar llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales), también han sido reportadas. Los pacientes generalmente no recuerdan estos eventos. Reportes de poscomercialización han demostrado que los comportamientos complejos del sueño pueden ocurrir con zolpidem solo a la dosis recomendada con o sin el uso concomitante de alcohol y otros depresores del SNC. Descontinúe Zolpidem inmediatamente si un paciente experimenta comportamiento complejo del sueño.

(Ver Interacciones: Alcohol, y Reacciones Adversas; Trastornos Psiquiátricos).

- **Deterioro Psicomotor**

Al igual que otros fármacos sedantes / hipnóticos, zolpidem tiene efectos depresores del CNS

El riesgo de deterioro psicomotor, incluye deterioro de la capacidad para conducir y es incrementado si se administra Zolpidem dentro de las 7-8 horas antes del inicio de actividades que requieran atención mental o si se administran dosis mayores a las recomendadas o si se co-administra con otro depresor del sistema nervioso central, alcohol o con medicamentos que incrementen los niveles sanguíneos del Zolpidem.

- **Tolerancia:**

Cierta pérdida de eficacia de los efectos hipnóticos de los compuestos sedantes/hipnóticos como Zolpidem puede desarrollarse luego de su uso repetido durante unas pocas semanas.

- **Dependencia:**

El uso de Zolpidem, puede conducir al desarrollo de abuso y/o dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Frecuentemente se han reportado casos de dependencia en pacientes tratados con Zolpidem por más de 4 semanas. El riesgo de abuso y dependencia es también mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o de abuso de alcohol o drogas. Zolpidem debe usarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes actuales o con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Una vez se ha desarrollado dependencia física, la terminación abrupta del tratamiento puede acompañarse de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir de cefaleas o dolor muscular, ansiedad extrema y tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En casos severos, pueden presentarse los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones, delirio o convulsiones epilépticas.

- **Insomnio de rebote**

Tras la suspensión del tratamiento hipnótico, puede presentarse un síndrome transitorio en el que los síntomas que condujeron al tratamiento con sedantes/hipnóticos pueden recurrir en forma aumentada. Puede acompañarse de otras reacciones, incluyendo cambios de humor, ansiedad e inquietud. Es importante que el paciente esté advertido de la posibilidad de fenómenos de rebote, a fin de minimizar la ansiedad relacionada con tales síntomas, los cuales podrían presentarse al discontinuar la medicación.

En el caso de los agentes sedativos/hipnóticos de corta duración de acción, los fenómenos de abstinencia pueden manifestarse dentro del intervalo de las dosis.

- **Heridas severas:**

Debido a sus propiedades farmacológicas, zolpidem puede causar somnolencia y disminución en el nivel de conciencia, los pacientes, especialmente los adultos mayores, pero no exclusivamente, tienen un mayor riesgo de caídas y por consiguiente a heridas severas (ver sección de reacciones adversas).

- **Pacientes con Síndrome de Prolongación de QT:**

Un estudio cardíaco electrofisiológico, in vitro, mostró que en condiciones experimentales usando concentraciones muy altas y células madre pluripotenciales, zolpidem puede reducir las corrientes de potasio relacionadas hERG. La potencial consecuencia en pacientes con síndrome congénito de prolongación de QT es desconocida. Como medida de precaución, la relación riesgo/beneficio del tratamiento de zolpidem en pacientes con síndrome congénito conocido de prolongación de QT debe ser considerado cuidadosamente.

4.6 INTERACCIONES

- **Alcohol**

El uso concomitante con alcohol no es recomendado. El efecto sedativo puede incrementarse cuando el producto es consumido concomitantemente con alcohol. Lo anterior afecta la capacidad de conducir o manipular maquinaria.

- **Depresores del Sistema Nervioso**

El efecto depresor sobre el sistema nervioso puede ocurrir con el uso concomitante del producto con antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, agentes antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedativos. El uso concomitante de Zolpidem con estos medicamentos puede incrementar la somnolencia y el deterioro psicomotor, incluyendo deterioro de la habilidad para conducir. En el caso de los analgésicos narcóticos, puede ocurrir un aumento de la euforia lo que puede llevar a dependencia psicológica.

- **Opiáceos:**

El uso concomitante de benzodiazepinas y otros fármacos hipnóticos sedantes, como zolpidem y opioides, aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Limíte la dosis y la duración del uso concomitante de benzodiazepinas y opioides (ver Advertencias)

- **Inhibidores de la CYP450 e inductores:**

Los compuestos que inhiben el citocromo P450 pueden reforzar el efecto de algunos hipnóticos como Zolpidem. Zolpidem se metaboliza mediante varias enzimas hepáticas del citocromo P450: la principal enzima es la CYP3A4, con la contribución de la CYP1A2. El efecto farmacodinámico de Zolpidem disminuye cuando se administra con rifampicina (un inductor de CYP3A4) como rifampicina y hierba de San Juan.

Se ha encontrado que la hierba de San Juan presenta una interacción farmacocinética con zolpidem. La $C_{máx}$ promedio y el ABC disminuyeron (33.7 % y 30.0 % respectivamente) para zolpidem administrado con hierba de San Juan, comparado con

administración de zolpidem solo. La coadministración de hierba de San Juan puede decrecer los niveles sanguíneos de zolpidem, el uso concomitante no está recomendado.

Sin embargo, cuando Zolpidem se administra con itraconazol (un inhibidor de CYP3A4), no se modifican significativamente su farmacocinética y farmacodinámica. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados.

Con la coadministración de Zolpidem con ketoconazol (200mg dos veces al día), un potente inhibidor de la CYP3A4, prolonga la vida media de eliminación del Zolpidem, aumenta el área bajo la curva total y disminuye la depuración aparente oral cuando se compara Zolpidem más placebo. El área bajo la curva total para Zolpidem, cuando es co-administrado con ketoconazol, aumenta por un factor de 1.83 comparado con Zolpidem sólo. No se considera necesario un ajuste de dosis de Zolpidem, pero los pacientes deben ser advertidos de que el uso de Zolpidem con ketoconazol puede aumentar su efecto sedante.

Fluvoxamina es un fuerte inhibidor del CYP1A2 y moderado a débil del CYP2C9 y CYP3A4; la co-administración de fluvoxamina puede aumentar los niveles sanguíneos de Zolpidem, por lo que no se recomienda su uso concomitante.

Se ha observado que la Ciprofloxacina es un inhibidor moderado del CYP1A2 y CYP3A4, la coadministración de ciprofloxacina puede aumentar los niveles sanguíneos de Zolpidem; no se recomienda su uso concomitante.

- **Otros medicamentos:**

No se han observado interacciones farmacocinéticas significativas cuando Zolpidem se administra con warfarina, digoxina, ranitidina o cimetidina.

4.7 EMBARAZO

El uso de zolpidem no se recomienda durante el embarazo. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción.



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

Zolpidem cruza la placenta

Una gran cantidad de datos recopilados de los estudios de cohortes no ha demostrado evidencia de la aparición de malformaciones después de la exposición a las benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, en ciertos estudios epidemiológicos de casos y controles, se observó una mayor incidencia de labio leporino y paladar hendido con los benzodiazepinas.

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.

La administración de zolpidem durante la última fase del embarazo o durante el trabajo de parto se ha asociado con efectos en el neonato, como hipotermia, hipotonía, dificultades para alimentarse (lo que puede resultar en un aumento de peso deficiente) y depresión respiratoria, debido a la acción farmacológica del producto. Se han informado casos de depresión respiratoria neonatal severa.

Además, los niños nacidos de madres quienes toman agentes sedantes/hipnóticos crónicamente durante la última fase del embarazo, pueden desarrollar dependencia física y pueden estar en riesgo de presentar síntomas de abstinencia en el periodo posnatal. Se recomienda el monitoreo apropiado del recién nacido en el período postnatal.

Si Zolpidem se prescribe a una mujer en edad fértil, se le debe advertir que se comunique con su médico para detener el producto si tiene la intención de convertirse o sospecha que está embarazada.

4.8 LACTANCIA



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

En la leche materna aparecen pequeñas cantidades de Zolpidem. No se recomienda, por tanto, el uso de Zolpidem en madres lactantes.

4.9 EFECTO SOBRE LA HABILIDAD DE CONDUCIR Y EL USO DE MAQUINAS

Como para otros hipnóticos, los conductores de vehículos y los operarios de maquinarias deben ser advertidos del riesgo de reacciones adversas incluida somnolencia, aumento del tiempo de reacción, mareo, vértigo, visión doble o borrosa, disminución del estado de alerta, incapacidad para conducir que podría existir la mañana siguiente a la terapia con Zolpidem Tabletas Recubiertas x 10 mg.

Con el fin de minimizar este riesgo, se recomienda una noche de sueño ininterrumpido (7 – 8 h).

Adicionalmente, con Zolpidem Tabletas Recubiertas x 10 mg no se recomienda conducir o realizar otras actividades que requieran total atención al día siguiente a tomar este medicamento, debido a que el nivel de zolpidem puede seguir siendo lo suficientemente alto al día siguiente como para afectar estas actividades.

Además, la coadministración de zolpidem con alcohol y otros depresores del SNC aumentan el riesgo de las reacciones adversas descritas. Los pacientes deben ser advertidos de no consumir alcohol u otras sustancias psicoactivas cuando reciban zolpidem.

4.10 REACCIONES ADVERSAS

La siguiente escala de frecuencia CIOMS es utilizada cuando sea aplicable: Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 1 y $< 10\%$; No común $\geq 0,1$ y $< 1\%$; raro $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$ y muy raro $< 0,01\%$.

No conocido: No puede ser estimado basado en los datos disponibles.

Existe evidencia de la relación existente entre la dosis y los efectos adversos asociados con el uso de Zolpidem, en particular respecto a algunos eventos sobre el SNC. Como se recomienda en la sección 4.2, estos efectos serían, teóricamente, menores si Zolpidem se toma poco antes de ir a dormir, o en la cama. Tales efectos se presentan con mayor frecuencia en pacientes ancianos.



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

APLICA A ZOLPIDEM TABLETAS RECUBIERTAS X 10 mg (TABLETAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA):

- Alteraciones del Sistema Inmune:

No conocidas: Edema angioneurótico.

-Alteraciones Psiquiátricas:

Comunes: Alucinaciones, agitación, pesadillas, depresión.

Poco comunes: Estado confusional, irritabilidad, inquietud, agresión, sonambulismo (ver Sonambulismo y comportamientos asociados), estado de ánimo eufórico

Raras: trastorno de la libido.

Muy raro: engaño, dependencia (síntomas de abstinencia o efectos de rebote pueden ocurrir después de la interrupción del tratamiento)

No conocidos: ira, comportamiento anormal, conductas complejas del sueño y delirio.

La mayoría de estos efectos psiquiátricos indeseables, están relacionados con reacciones paradójicas.

-Alteraciones del Sistema Nervioso:

Comunes: Somnolencia, cefalea, mareo, exacerbación del insomnio, desordenes cognitivos como amnesia anterógrada (los efectos amnésicos pueden estar asociados con comportamiento inapropiado).

No común: parestesia, temblor. trastorno en la atención, trastorno del habla

Raros: Depresión del nivel de conciencia, disturbios en la atención, problemas del habla.

- Alteraciones Visuales:

Poco común: Diplopía.

Muy raro: discapacidad visual.

-Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

Muy raros: depresión respiratoria (ver Advertencias)

- Alteraciones Gastrointestinales:

Comunes: Diarrea, náuseas, vómito, dolor abdominal.

- Alteraciones Hepatobiliares:

Poco conocidos: Elevación de las enzimas hepáticas,

Raros: lesión del hígado tipo hepatocelular, colestática o mixta. Ver sección 4.2 Posología y modo de Administración, 4.3 Contraindicaciones, 4.4 Advertencias

- Alteraciones en la Nutrición y Metabolismo

No común: desorden del apetito.

- Alteraciones de la Piel y del tejido subcutáneo:

Poco conocidos: sarpullido, prurito, hiperhidrosis.

Raros: urticaria.

- Alteraciones Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo:

Comunes: Dolor de espalda

No común. Artralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor de cuello, Debilidad muscular.

- Infecciones e infestaciones:

Comunes: infección respiratoria alta, infección respiratoria baja.

-Alteraciones generales:

Comunes: Fatiga.

Raros: Alteraciones de la marcha, tolerancia al medicamento, caídas (predominantemente en pacientes ancianos y cuando Zolpidem no se toma de acuerdo con las recomendaciones de prescripción) (ver Precauciones).



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

No conocidos: tolerancia a las drogas

-Desórdenes psiquiátricos:

Comunes: ansiedad, retraso psicomotor, desorientación.

Poco frecuentes: inquietud, agresión, sonambulismo, depresión, alucinación, incluyendo alucinación visual e hipnagógica, apatía, atracones, estado confusional, despersonalización, estado de ánimo deprimido, desinhibición, estado de ánimo eufórico, cambios de humor, pesadilla, síntomas de estrés.

Raras: trastorno de la libido.

Muy raro: engaño, dependencia (síntomas de abstinencia o efectos de rebote pueden ocurrir después de la interrupción del tratamiento).

Desconocido: ira, comportamiento anormal.

La mayoría de estos efectos indeseables psiquiátricos están relacionados con reacciones paradójicas.

4.11 SOBREDOSIFICACION

4.11.1 SIGNOS Y SÍNTOMAS:

En casos de sobredosis con Zolpidem solo o con otros depresores del SNC (incluido alcohol), han sido reportados deterioro del estado de conciencia hasta el coma, y sintomatología más severa, incluyendo desenlaces fatales.

4.11.2 MANEJO:

Deben emplearse medidas de soporte general y tratamiento sintomático. Si no es factible vaciar el estómago, puede administrarse carbón activado para reducir la absorción. Deben evitarse los medicamentos sedantes, incluso si se presenta excitación. Puede considerarse el uso de flumazenil si se observan síntomas serios. Sin embargo, la administración de flumazenil podría contribuir a la aparición de síntomas neurológicos (convulsiones). Zolpidem no es dializable.



5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Zolpidem es un agente hipnótico modulador de la actividad del receptor GABA A selectivo para el subtipo omega 1. El Zolpidem es una imidazopiridina hipnótica que se une de manera preferencial al subtipo omega 1 (o BZ1). Los estudios experimentales han revelado un efecto sedante a dosis inferiores a las dosis necesarias para lograr un efecto anticonvulsivo, miorelajante o ansiolítico. Estos efectos se pueden explicar mediante una acción agonista selectiva sobre el complejo del receptor macromolecular GABA-omega (BZ1 y BZ2) que modula la apertura del canal de cloro.

En el hombre, el Zolpidem acorta el tiempo de adormecimiento, reduce el número de despertares nocturnos, aumenta la duración total del sueño y mejora la calidad del mismo. Estos efectos están asociados con un perfil electroencefalográfico característico, diferente del de las benzodiacepinas.

Los estudios de registro del sueño nocturno han demostrado que el Zolpidem generalmente preserva los porcentajes de tiempo de cada estadio del sueño. A las dosis recomendadas, el Zolpidem no influye sobre la duración total del sueño paradójico (sueño REM). La preservación del sueño profundo (estadios III y IV – sueño de ondas lentas) puede explicarse por la unión selectiva omega-1 de Zolpidem. Todos los efectos identificados de Zolpidem son revertidos por el antagonista benzodiacepínico flumazenil.

5.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Zolpidem de liberación inmediata posee tanto una rápida absorción, como inicio de acción hipnótica. La concentración plasmática pico se alcanza entre las 0,5 y 3 horas. Luego de la administración oral, Zolpidem presenta una biodisponibilidad del 70%, debido a un moderado metabolismo de primer paso.

A las dosis terapéuticas su farmacocinética es lineal y no se modifica por administración repetida. La unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 92%. El Zolpidem se elimina en forma de metabolitos inactivos (metabolismo hepático), principalmente en la orina (56%) y en las heces (37%) y no interfieren con la unión de Zolpidem a las proteínas del

plasma. No posee un efecto inductor sobre las enzimas hepáticas. La semivida de eliminación plasmática es corta, en promedio, de 2,4 horas ($\pm 0,2$ h) con una duración de acción de hasta 6 horas. En el anciano se observa una disminución de la depuración hepática. La concentración pico aumenta cerca de 50% sin que se presente una prolongación significativa de la semivida (3 horas en promedio). En los pacientes con insuficiencia renal, bajo diálisis o no, se observa una disminución moderada de la depuración. Los otros parámetros cinéticos no se modifican. Zolpidem ha demostrado en ensayos no ser dializable.

Zolpidem de liberación prolongada exhibe características de absorción bifásicas que resultan en una absorción rápida inicial a nivel del tracto gastrointestinal de manera similar al Zolpidem de liberación inmediata y luego provee concentraciones plasmáticas extendidas tres horas luego de su administración. Un estudio en 24 voluntarios sanos hombres fue realizado para obtener los perfiles de concentración-tiempo luego de la administración de una sola dosis de Zolpidem de liberación prolongada de 12.5mg comparada con una sola dosis de Zolpidem liberación inmediata de 10mg. La vida media de eliminación observada con la forma de liberación prolongada fue similar a aquella obtenida con la forma de liberación inmediata. En adultos y pacientes adultos mayores tratados con Zolpidem liberación prolongada no se observó evidencia de acumulación luego de la administración diaria hasta por dos semanas.

Luego de la administración de una sola dosis de Zolpidem de liberación prolongada 12.5mg en sujetos varones normales, la concentración plasmática máxima (C_{max}) de Zolpidem fue 134 ng/mL (68.9-197ng/mL) en un tiempo máximo (T_{max}) de 1.5 horas. El área bajo la curva promedio fue 740ng•h/mL (295-1359 ng•h/mL). Un estudio de efectos de los alimentos en 45 sujetos sanos comparó la farmacocinética de Zolpidem de liberación prolongada cuando era administrado en ayuno o luego de 30 minutos de una comida. Los resultados demostraron que con la comida el área bajo la curva promedio y el C_{max} disminuyeron 23% y 30%, respectivamente, mientras que el T_{max} promedio se aumentó de 2 a 4 horas. La vida media no se modificó. Estos resultados sugieren que, para una más rápida conciliación del sueño, Zolpidem de liberación prolongada no debe ser administrado con o luego de las

comidas. La unión a proteínas total fue $92.5 \pm 0.1\%$ y permaneció estable, independientemente de la concentración entre los rangos de 40 a 790 ng/mL. Zolpidem de liberación prolongada, es convertido a metabolitos inactivos que se eliminan primariamente por vía renal. Cuando Zolpidem de liberación prolongada fue administrado como una sola dosis de 12.5mg en sujetos varones adultos sanos, la vida media de eliminación fue 2.8 horas (1.62-4.05 h).

Poblaciones especiales.

Adultos mayores: En 24 sujetos sanos (≥ 65 años) luego de una sola dosis de Zolpidem de liberación prolongada, se obtuvieron C_{max} de Zolpidem de 70.6ng/mL (35.0-161.0 ng/mL) en un T_{max} de 2 horas. El área bajo la curva media fue 413 ng•h/mL (124-1190 ng•h/mL) y la vida media de eliminación fue 2.9 horas (1.59-5.50 horas). Alteraciones de la función hepática: Zolpidem de liberación prolongada no ha sido estudiado en pacientes con alteraciones de la función hepática (Ver 4.2 POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION, 4.2.2 Poblaciones especiales). Alteraciones de la función renal: Zolpidem de liberación prolongada no ha sido estudiado en pacientes con alteraciones de la función renal. La farmacocinética de Zolpidem de liberación inmediata fue estudiada en 11 pacientes con falla renal terminal (depuración de creatinina media = 6.5 ± 1.5 mL/min) en tratamiento con hemodiálisis tres veces por semana, a quienes se les administró Zolpidem tartrato 10 mg por vía oral al día por 14 o 21 días. No se observaron diferencias estadísticamente significativas para el C_{max} , T_{max} , vida media y área bajo la curva entre el primer y último día de la administración del medicamento luego de realizar ajustes para las concentraciones de base. En el día 1, el C_{max} fue 172 ± 29 ng/mL (46-344 ng/mL). Luego de dosis repetidas por 14 o 21 días, el C_{max} fue 203 ± 32 ng/mL (28-316 ng/mL). En el día 1, el T_{max} fue 1.7 ± 0.3 horas (0.5-3.0 horas); luego de dosis repetidas el T_{max} fue 0.8 ± 0.2 (0.5-2.0 horas). Esta variación se atribuyó a la observación que el muestreo del último día comenzó 10 horas luego de la dosis previa, en vez de 24 horas. Lo anterior resultó en concentraciones residuales del medicamento y un período más corto para alcanzar la concentración sérica máxima. En el día 1, la vida media fue 2.4 ± 0.4 horas (0.4-5.1 horas). Luego de dosis repetidas, la vida



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

media fue 2.5 ± 0.4 horas (0.7-4.2 horas). El área bajo la curva fue 796 ± 159 ng•h/mL luego de la primera dosis y 818 ± 170 ng•h/mL luego de dosis repetidas. Zolpidem no fue dializable. No se observó acumulación del medicamento luego del día 14 o 21. La farmacocinética de Zolpidem no fue significativamente diferente en pacientes con alteraciones de la función renal. No se requirió ajuste de la dosis en pacientes con alteraciones de la función renal. Sin embargo, como una precaución general, estos pacientes deben ser monitoreados de manera estricta y continua.

6. PRESENTACIONES Y NUMERO DE REGISTRO SANITARIO:

Zolpidem Tabletas Recubiertas 10 mg (tabletas de liberación inmediata): Caja x 10 tabletas. Reg. Sanitario INVIMA 2016M-0005626-R1

REVISIÓN LOCAL

Marzo 2021

REFERENCIA

CCDS V10 LRC 31 Marzo 2.015.

CCDS V11 LRC 24 Marzo 2.016

CCDS V12 LRC 11 Agosto 2016

CCDS V13 LRC 24 Noviembre 2016

CCDS V 14 LRC 28 Julio 201

CCDS V 15 LRC 29 Noviembre 2017. Revisión Septiembre 2018

CCDS V16 LRC Agosto 2019

CCDS V16.1 LRC Octubre 2019

CCDS V17 LRC Julio 2020

INVIMA – Revisión de oficio Res. 2021006003 DE 1 de Marzo de 2021 - Comunicado 3000-2091-20 Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

INVIMA, Acta No 13 de 2020, numeral 3.1.9.8.