

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ZOLPIDEM

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Hipnóticos y sedantes

Código ATC: N05CF.02

3.1. Farmacodinamia

El Zolpidem es un agente imidazopiridina-derivado no benzodiazepínico con actividad hipnótico-sedante, empleado para el tratamiento del insomnio.

Se cree que interactúa en el sistema nervioso central (SNC) con el sitio activo del complejo receptor GABA_A (ácido gamma aminobutírico tipo-A), conocido también como receptor de benzodiazepina o sitio omega, aumentando los efectos inhibitorios del GABA sobre el proceso de excitación neuronal y de transmisión del impulso nervioso. En modelos animales el Zolpidem exhibe una marcada selectividad por el sitio omega-1 (o receptor benzodiazepina-1) del complejo, con escasa o casi nula afinidad por otros sitios de unión (omega-2 y omega-3 o receptores benzodiazepina-2 y benzodiazepina-3, respectivamente), por lo cual minimiza o no produce los efectos ansiolíticos, miorelajantes y anticonvulsivos característicos de las benzodiazepinas, aunque preserva la actividad inductora de sueño profundo (fases 3 y 4), como lo demuestra la experiencia clínica en pacientes insomnes con el uso de dosis hipnóticas.

3.2. Farmacocinética

Luego de su administración por vía oral el Zolpidem se absorbe rápido en el tracto gastrointestinal, generando concentraciones plasmáticas pico en un lapso variable entre 0.5 y 2 horas (según la formulación del producto) y un efecto que persiste por 6 horas. Su biodisponibilidad absoluta es de 70% y se reduce significativamente por la presencia de alimentos.

Se une a proteínas plasmáticas en un 92% y exhibe un volumen de distribución de 0.54 L/kg. Se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna y atraviesa la placenta.

Es metabolizado en el hígado vía citocromo P450, principalmente por CYP3A4 y en menor medida por CYP1A2, dando lugar a productos inactivos que se excretan en un 56% por la orina y 37% en las heces.

Su una vida media de eliminación es de aproximadamente 2.4 horas y se incrementa de manera considerable en ancianos y en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con disfunción renal los parámetros farmacocinéticos no se alteran. La eliminación del Zolpidem en mujeres es más lenta que en los hombres.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

El Zolpidem resultó negativo en las diversas pruebas realizadas para evaluar mutagenicidad, que incluyeron: test de Ames, ensayo *in vitro* en células de linfoma de ratón, ensayo *in vitro* de síntesis no programada de ADN en hepatocitos de rata, ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos y ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón.

Los estudios de carcinogenicidad en ratones expuestos por 2 años a dosis orales de Zolpidem hasta 50 veces superiores a las recomendadas en humanos no revelaron potencial tumorigénico. En ratas, sin embargo, con dosis 20 y 100 veces superiores a las usadas en humanos hubo evidencia de tumores renales (lipomas y liposarcomas), aunque con una incidencia similar a la observada en los controles históricos que permite considerar la posibilidad de una reacción espontánea no vinculada al fármaco.

En estudios de reproducción la administración oral de Zolpidem a ratas y conejos durante el período de organogénesis en dosis 5 veces superiores a las usadas en humanos no produjo teratogenicidad ni trastornos de la fertilidad. Con dosis mayores, sin embargo, se observó osificación fetal incompleta e incremento de las pérdidas post-implantación en conejos y defectos de la osificación craneal en las ratas.

4. INDICACIONES

Tratamiento de corta duración del insomnio.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos: 10 mg por las noches, antes de acostarse.

Ancianos: Dosis inicial de 5 mg y ajuste posterior a 10 mg, en caso necesario, según respuesta clínica y tolerancia del paciente.

La duración del tratamiento debe ser tan corta como sea posible y, en todo caso, no mayor de 4 semanas incluyendo el período de reducción gradual de la dosis.

5.2. Dosis máxima diaria

10 mg/día.

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia renal: No se requieren ajustes de dosificación.

Insuficiencia hepática: En insuficiencia de intensidad leve a moderada se recomienda dosis inicial de 5 mg y ajuste posterior a 10 mg, en caso necesario, según respuesta clínica y tolerancia del paciente. En insuficiencia severa el uso está contraindicado.

Ancianos: Dosis inicial de 5 mg y ajuste posterior a 10 mg, en caso necesario, según respuesta clínica y tolerancia del paciente.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua por las noches inmediatamente antes de acostarse, al menos 2 horas después de una comida y previendo un período de sueño no menor de 8 horas.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Frecuencia no conocida: Anemia, hiperhemoglobinemia, anemia macrocítica, leucopenia, linfadenopatía, púrpura, trombosis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómito, dispepsia, dolor abdominal, diarrea, constipación, hipo.
Raras: Boca seca.

Frecuencia no conocida: Disfagia, trastornos del gusto, espasmo esofágico, salivación, tenesmo.

Trastornos hepato-biliares

Frecuencia no conocida: Aumento de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: Hiperglicemia.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Infección del tracto urinario.

Raras: Cistitis, incontinencia urinaria.

Frecuencia no conocida: Aumentos del nitrógeno uréico sanguíneo

Trastornos cardiovasculares

Poco frecuentes: Palpitaciones, aumentos de presión arterial.

Raras: Hipertensión, hipotensión postural, edema, dolor de pecho, síncope, taquicardia.

Frecuencia no conocida: Arritmias.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Somnolencia, ataxia, cefalea, mareos, agitación, euforia, pesadillas, amnesia anterógrada, alucinaciones.

Poco frecuentes: Irritabilidad, labilidad emocional, confusión, ansiedad, sueño (al día siguiente), trastornos del habla, dificultad para la concentración.

Raras: Pensamientos anormales, disfasia, hipotonía, histeria, manía, neuropatía, ataques de pánico.

Frecuencia no conocida: Inquietud, agresividad, ira, delirio, psicosis, trastornos de conducta, sonambulismo, despersonalización, tolerancia, dependencia, síndrome de abstinencia, efecto rebote, depresión, disminución de la libido, disminución del nivel de consciencia, ideación suicida.

Trastornos respiratorios

Frecuentes: Infección del tracto respiratorio alto y bajo.

Raras: Bronquitis, tos, disnea, rinitis, broncoespasmo, epistaxis, laringitis, neumonía.

Frecuencia no conocida: Depresión respiratoria.

Trastornos músculo-esqueléticos

Frecuentes: Mialgia, artralgia, dolor de espalda.

Poco frecuentes: Calambres.

Raras: Artrosis, debilidad muscular, ciática, tendinitis

Trastornos del oído y laberinto

Frecuentes: Vértigo.

Poco frecuentes: Tinitus.

Raras: Otitis.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Diplopía, visión borrosa, astenopia.

Raras: Conjuntivitis, glaucoma, lagrimeo, escleritis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Mastalgia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: Prurito, erupción, urticaria, hiperhidrosis, fotosensibilidad.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Angioedema, shock anafiláctico.

Trastornos generales

Frecuentes: Fatiga/astenia.

Poco frecuentes: Caídas, síntomas gripe-similares.

Raras: Piernas inquietas, pirexia.

Frecuencia no conocida: Infección herpética.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La coadministración de Zolpidem con fármacos depresores del SNC (como: analgésicos narcóticos, benzodiazepinas, antipsicóticos, antihistamínicos de primera generación, antidepresivos) o con bebidas alcohólicas puede resultar en un efecto depresor aditivo.

Fármacos inhibidores de la isoenzima CYP3A4 como el ketoconazol pueden disminuir el metabolismo hepático del Zolpidem y, como resultado, aumentar sus concentraciones plasmáticas y la posibilidad de reacciones adversas. Por el contrario, inductores de la CYP3A4 como la rifampicina podrían reducir los niveles séricos del Zolpidem y comprometer su eficacia terapéutica.

Un estudio clínico en voluntarios sanos demostró que el ciprofloxacino prolonga la vida media del Zolpidem e incrementa sus niveles séricos en un 46%.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Dado que el insomnio puede ser la consecuencia de un trastorno físico o psiquiátrico subyacente, antes de iniciar un tratamiento sintomático con Zolpidem se debe examinar cuidadosamente al paciente y descartar su presencia. Si tras una terapia por 7-10 días no se logra un control adecuado del cuadro clínico, se debe reevaluar la condición y considerar la posibilidad de una patología cuyo manejo podría implicar otras medidas terapéuticas.

La capacidad para realizar actividades que requieren concentración y habilidad psicomotora (como conducir vehículos y operar maquinarias) puede verse afectada al día siguiente de usar el Zolpidem cuando el tiempo transcurrido entre su administración y el desarrollo de la actividad es menor de 8 horas. El riesgo en tal sentido es mayor con las formulaciones de liberación controlada y en mujeres debido a que en ellas la depuración del Zolpidem es más lenta que en los hombres. Los



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

pacientes deben ser advertidos de ello, así como de la importancia de procurar un período de sueño nocturno de al menos 8 horas posterior a la dosificación.

El uso concomitante de Zolpidem con fármacos depresores del SNC (como: opiáceos, benzodiazepinas, antidepresivos, antipsicóticos, antihistamínicos de 1ra. generación) o con bebidas alcohólicas puede resultar en un efecto depresor aditivo. Los pacientes deben ser informados al respecto.

Dado que se han reportado casos de ideación suicida durante el tratamiento con Zolpidem, se recomienda usar con precaución extrema en pacientes con antecedentes o presencia de síndrome depresivo.

Debido al riesgo de depresión respiratoria asociado al uso del producto, se recomienda usar con precaución en pacientes con función respiratoria comprometida (asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica), así como en aquellos con apnea del sueño o miastenia gravis. Si la condición es grave, el uso está contraindicado.

El uso de Zolpidem puede conducir al desarrollo de tolerancia y dependencia (física y psicológica), en especial en individuos con historia de desórdenes psiquiátricos y/o de abuso de drogas, incluido el alcohol. Por ello, su empleo en tales casos requiere precaución extrema y la evaluación periódica de los pacientes.

En pacientes que reciben Zolpidem por periodos mayores a 2 semanas, la interrupción brusca del tratamiento puede provocar síndrome de abstinencia con manifestaciones como: cefalea, ansiedad, irritabilidad, trastornos de personalidad, náuseas, calambres musculares, sudoración, hipersensibilidad al ruido, a la luz y al contacto físico, temblor y convulsiones, entre otras. Así mismo, se ha descrito la posibilidad de insomnio de rebote acompañado con ansiedad, cambios de humor e intranquilidad, que en ocasiones conduce al paciente a reanudar el tratamiento. En tal sentido, y al objeto de minimizar la posibilidad tales complicaciones, se recomienda -una vez controlado el insomnio- reducir lenta y gradualmente la dosificación del Zolpidem hasta su retiro definitivo.

Como los riesgos asociados al uso del producto, en especial los efectos sobre el SNC aumentan con el uso prolongado (superior a 2-3 semanas), la duración del tratamiento debe ser tan corta como sea posible y, en todo caso, no mayor de 4 semanas incluyendo el período de reducción gradual de la dosis.

Si durante el tratamiento se presentan alteraciones de conducta, psicosis, agresividad, ira, comportamiento bizarro, sonambulismo, delirio, alucinaciones o, en general, manifestaciones que pudiesen comprometer la seguridad del paciente y/o la de su entorno familiar o social, se debe suspender el tratamiento.

La eficacia y seguridad del Zolpidem en menores de 18 años no ha sido establecida.



8.2. Embarazo

Aunque no se ha evidenciado teratogenicidad en ensayos experimentales con Zolpidem, no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. En neonatos cuyas madres reciben fármacos hipnóticos-sedantes durante las últimas semanas del embarazo existe la posibilidad de desarrollar hipotonía, dependencia física y síndrome de abstinencia post-natal. Con Zolpidem específicamente se han descrito casos graves de depresión respiratoria neonatal.

No se administre embarazo o cuando se sospeche de su existencia

8.3. Lactancia

Dado que el Zolpidem se distribuye en la leche materna y ante la posibilidad de alguna complicación en el neonato asociado al efecto depresor del fármaco sobre el SNC, se debe evitar su empleo durante la lactancia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al Zolpidem o a los excipientes de la formulación.

Insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia respiratoria aguda y/o severa.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia.

Menores de 18 años.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosis de Zolpidem puede provocar: hipotonía, hipotensión, depresión del SNC (con manifestaciones que pueden comprender, según la cantidad ingerida, desde somnolencia hasta coma) y depresión respiratoria. Se han reportado casos graves con desenlace fatal.

10.2. Tratamiento

En casos de ingestión masiva reciente (menos de 60 minutos) practicar medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, mas carbón activado). Tratamiento sintomático y de soporte con vigilancia constante de la función cardíaca y respiratoria.

En casos graves el flumazenilo puede resultar de utilidad para revertir el efecto depresor sobre el SNC del Zolpidem, aunque se ha reportado que podría contribuir a la aparición de síntomas neurológicos, como convulsiones.

La diálisis es inefectiva para remover el fármaco absorbido.

11. TEXTOS DE EMPAQUES Y ETIQUETAS

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Este producto puede causar somnolencia. Durante su administración evítense actividades que impliquen coordinación y estados de alerta mental.

El uso por tiempo prolongado puede causar dependencia.

Durante el tratamiento no ingiera bebidas alcohólicas.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

PRECAUCIONES:

En conductores de vehículos y operadores de maquinarias

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Menores de 18 años.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA Y RECIPE ARCHIVADO