

1.- NOMBRE DEL MEDICAMENTO

zolpidem cinfa 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2.- COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 10 mg de zolpidem (como zolpidem hemitartrato)
Excipientes: cada comprimido contiene 83 mg de lactosa monohidrato y 0,19 mg de sodio (como carboximetilalmidón sódico de patata).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3.- FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película (comprimidos).
Los comprimidos son de color blanco, recubiertos, cilíndricos y ranurados.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4.- DATOS CLÍNICOS

4.1.- Indicaciones terapéuticas

Tratamiento a corto plazo del insomnio.

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

4.2.- Posología y forma de administración

Posología:

El medicamento actúa rápidamente y por lo tanto debe ser tomado justo antes de acostarse o en la cama.

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. 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.

En ciertos casos, puede ser necesaria una prolongación del período máximo de tratamiento; si esto ocurre, no se realizará sin una reevaluación del estado del paciente.

Dosis

General: La dosis diaria recomendada para adultos es de 10 mg tomados inmediatamente antes de acostarse o en la cama.

Poblaciones especiales

- *Población pediátrica (menores de 18 años)*: No se ha establecido la seguridad y eficacia de zolpidem en pacientes pediátricos menores de 18 años. Por lo tanto, zolpidem no debe ser prescrito para esta población (ver sección 4.4).
- *Personas de edad avanzada*: En personas de edad avanzada o pacientes debilitados que pueden ser especialmente sensibles a los efectos de zolpidem, se recomienda una dosis de 5 mg.
- *Insuficiencia hepática*: Puesto que el aclaramiento y el metabolismo 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 esté bien tolerado.

Método de administración:

zolpidem cínfa se administra por vía oral con un poco de agua.

4.3.- Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al zolpidem o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a las benzodiazepinas o a sustancias análogas.
- Miastenia gravis.
- Insuficiencia respiratoria grave.
- Síndrome de apnea del sueño.
- Insuficiencia hepática aguda y/o grave.

4.4.- Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se deben identificar las causas del insomnio siempre que sea posible 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 desorden primario físico o psiquiátrico, y se debería reevaluar al paciente a intervalos regulares.

Tolerancia

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

Dependencia

El uso de benzodiazepinas y análogos a las benzodiazepinas como zolpidem 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; es también mayor en pacientes con historia de alteraciones psiquiátricas y/o de abuso de alcohol o drogas. Se deben controlar estos pacientes mientras se encuentren en tratamiento con hipnóticos.

Una vez que se ha desarrollado dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento producirá síndrome de abstinencia. Éste puede consistir en dolores de cabeza o dolor muscular, ansiedad extrema 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 de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones epáticas.

Insomnio de rebote:

Con la suspensión del tratamiento hipnótico puede ocurrir un síndrome transitorio por el que los síntomas que condujeron al tratamiento con una benzodiazepina o análogo de las bezodiazepinas, reaparecen de forma aumentada. Esto puede acompañarse de otras reacciones, incluyendo cambios de humor, ansiedad o trastornos del sueño e intranquilidad. Es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad del fenómeno de rebote y por ello intentar minimizar la ansiedad sobre tales síntomas si éstos ocurren cuando cesa el tratamiento. En el caso de los fármacos hipnóticos/sedantes con una duración corta de acción, el fenómeno de retirada puede llegar a manifestarse dentro del intervalo de dosis. Ya que 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 hasta su supresión definitiva.

Duración del tratamiento:

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

Amnesia

Las benzodiazepinas y análogos a las benzodiazepinas como zolpidem pueden inducir amnesia anterógrada. Esto ocurre más a menudo varias horas después de ingerir el medicamento y por consiguiente para reducir el riesgo los pacientes deben asegurarse de que podrán dormir ininterrumpidamente durante 7-8 horas (ver sección 4.8).

Otras reacciones psiquiátricas y paradójicas

Pueden producir otras reacciones psiquiátricas y paradójicas como intranquilidad, agravamiento del insomnio, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento anormal y otras alteraciones de la conducta con el uso de benzodiazepinas y análogos a las benzodiazepinas como zolpidem. Cuando esto sucede, el uso del medicamento debe ser suspendido. Estas reacciones son más frecuentes en personas de edad avanzada.

Somnambulismo y comportamientos asociados

Se han notificado casos de somnambulismo y otros comportamientos asociados tales como conducir, cocinar, comer, llamar por teléfono o tener relaciones sexuales con amnesia para estos hechos en personas que habían tomado zolpidem y que no estaban totalmente despiertas.

El uso del alcohol y otros depresores del SNC con zolpidem, así como el uso de zolpidem a dosis que exceden la dosis máxima recomendada parece aumentar el riesgo de estos comportamientos. Se debería considerar seriamente la interrupción del tratamiento de zolpidem en pacientes que presenten estos comportamientos (ver secciones 4.5 y 4.8).

Grupos especiales de pacientes

- Personas de edad avanzada: ver la dosis recomendada en la sección 4.2.

- Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de zolpidem en pacientes pediátricos menores de 18 años. En un estudio de 8 semanas en pacientes pediátricos (con edades entre 6-17 años) con insomnio asociado a un déficit de atención/desorden de hiperactividad (ADHD), los efectos adversos inesperados más frecuentes observados durante el tratamiento con zolpidem frente a placebo fueron los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso, incluidos vértigo (23,5% vs 1,5%), dolor de cabeza (12,5% vs 9,2%) y alucinaciones (7,4% vs 0%) (ver sección 4.2.)

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

- Insuficiencia hepática: Las benzodiazepinas y análogos a benzodiazepinas están contraindicados en pacientes con insuficiencia hepática grave ya que pueden precipitar encefalopatía (ver secciones 4.2 y 4.3).

- Enfermedades psicóticas: Las benzodiazepinas y análogos de benzodiazepinas tales como zolpidem no están recomendados para el tratamiento primario de la enfermedad psicótica.

- Depresión: Aunque no se han demostrado interacciones clínicas relevantes, farmacocinéticas y farmacodinámicas con los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (ver sección 4.5), al igual que con otras benzodiazepinas, se deberá administrar zolpidem con precaución en pacientes que presentan síntomas de depresión. La tendencia al suicidio podría estar presente, por lo tanto se deberá dar la menor cantidad de zolpidem que sea factible para evitar la posibilidad de una sobredosis intencionada por parte de estos pacientes. Durante el uso de zolpidem se puede desenmascarar una depresión pre-existente. Ya que el insomnio puede ser un síntoma de la depresión, el paciente debe ser reevaluado si el insomnio persiste.

Las benzodiazepinas y análogos a benzodiazepinas no deben ser empleados solos para tratar la depresión o la ansiedad asociada a depresión (el suicidio podría precipitarse en este tipo de pacientes).

Las benzodiazepinas y análogos a benzodiazepinas deben ser utilizados con extrema precaución en pacientes con historia de abuso de alcohol o drogas.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5.- Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Alcohol:

No recomendada la ingesta concomitante de 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.

Depresores del sistema nervioso central (SNC).

El efecto depresivo central puede aumentar en caso de uso concomitante de antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, agentes antidepresivos, analgésicos narcóticos, fármacos antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes.

Sin embargo, no se ha observado interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas relevantes con el uso concomitante con los inhibidores de la recaptación de la serotonina (fluoxetina y sertralina).

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

Inhibidores CYP450:

Los preparados que inhiben ciertas enzimas hepáticas (particularmente el citocromo P450) pueden aumentar la actividad de las benzodiazepinas y análogos a benzodiazepinas como zolpidem.

Zolpidem se metaboliza a través de varios enzimas citocromo P-450 hepáticos, siendo el enzima principal CYP3A4 con la contribución de CYP1A2. El efecto farmacodinámico de zolpidem disminuye cuando se administra con rifampicina (inductor de CYP3A4). Sin embargo, cuando se administra zolpidem con itraconazol (inhibidor de CYP3A4) no se modifican significativamente los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados.

La administración concomitante de zolpidem con ketoconazol (200 mg, dos veces al día), que es un potente inhibidor de CYP 3A4, alargó la vida media de eliminación de zolpidem, aumentó el AUC total, y disminuyó el aclaramiento oral aparente al compararlo con zolpidem más placebo.

El AUC total de zolpidem durante el tratamiento conjunto con ketoconazol se incrementó en un factor de 1,83 en comparación con el tratamiento de zolpidem solo.

No se considera necesario el ajuste sistemático de la dosis pero se deberá advertir que el uso de zolpidem con ketoconazol puede aumentar los efectos sedantes.

Otros medicamentos:

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

4.6.- Embarazo y lactancia

Embarazo:

No existen suficientes datos sobre zolpidem para evaluar su seguridad durante el embarazo.

Al igual que ocurre con todos los medicamentos, zolpidem debe evitarse durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre.

Si el medicamento se prescribe 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 zolpidem se administra durante la última fase del embarazo o durante el parto, se pueden esperar efectos en el neonato como hipotermia, hipotonía y moderada depresión respiratoria, debido a la acción farmacológica del medicamento.

Por otra parte, los niños nacidos de madres que toman benzodiazepinas o análogos a las benzodiazepinas de forma crónica durante las últimas fases del embarazo, pueden desarrollar dependencia física y puede existir algún riesgo de desarrollar síntomas de abstinencia en el periodo postnatal.

Lactancia:

No existen suficientes datos sobre zolpidem para evaluar su seguridad durante la lactancia.

Debido a que las benzodiazepinas y análogos a las benzodiazepinas se excretan por la leche materna, no debe administrarse zolpidem a las madres durante la lactancia.

4.7.- Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

La capacidad para conducir o utilizar máquinas puede verse adversamente alterada debido a sedación, amnesia, alteración de la concentración y de la función muscular.

Si la duración del sueño es insuficiente, la posibilidad de alteración del estado de alerta puede aumentar (ver sección 4.5).

Los conductores y los operarios deberán estar alertas ya que al igual que otros hipnóticos, existe un posible riesgo de somnolencia a la mañana siguiente de la administración del medicamento. Con el fin de minimizar el riesgo se recomienda dormir toda la noche (o haber tenido un periodo de descanso) entre 7-8 h.

4.8.- Reacciones adversas

Se ha utilizado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia de las reacciones adversas:

- muy frecuentes: $\geq 1/10$
- frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$
- poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
- raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
- muy raras: $< 1/10.000$
- frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Está demostrada la relación entre los efectos adversos y la dosis de zolpidem utilizada, particularmente en los casos de algunos efectos sobre el SNC. Tal y como se recomienda en la sección 4.2, teóricamente estos efectos deberían ser menores si zolpidem se administra inmediatamente antes de acostarse o una vez acostado. Las reacciones adversas ocurren con más frecuencia en pacientes ancianos y son las siguientes:

Trastornos del sistema nervioso:

- Frecuentes: somnolencia, cefalea, mareo, agravamiento del insomnio, amnesia anterógrada (puede aparecer utilizando dosis terapéuticas. Este riesgo aumenta con dosis más altas). La aparición de amnesia puede asociarse con un comportamiento inapropiado (ver sección 4.4).
- Frecuencia no conocida: disminución del estado de alerta.

Trastornos psiquiátricos:

- Frecuentes: alucinaciones, agitación, pesadillas.
- Poco frecuentes: confusión, irritabilidad.
- Frecuencia no conocida: intranquilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, psicosis, comportamiento anormal, somnambulismo (ver sección 4.4), dependencia (la supresión del tratamiento puede provocar fenómenos de retirada o rebote (ver sección 4.4), cambios en la libido. La mayoría de estos efectos adversos están relacionados con reacciones paradójicas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- Frecuentes: fatiga.
- Frecuencia no conocida: disbasia, tolerancia al producto, caídas (preferentemente en personas de edad avanzada y cuando zolpidem no se ha tomado de acuerdo con las recomendaciones prescritas).

Trastornos oculares:

- Poco frecuentes: diplopía.

Trastornos gastrointestinales:

- Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

- Frecuencia no conocida: debilidad muscular.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Frecuencia no conocida: prurito, erupciones cutáneas, urticaria, sudoración excesiva.

Trastornos del sistema inmunológico:

- Frecuencia no conocida: angioedema.

Trastornos hepato biliares:

- Frecuencia no conocida: aumento de las enzimas hepáticas.

Depresión

La utilización de benzodiazepinas y análogos a las benzodiazepinas puede desenmascarar una depresión existente. Ya que el insomnio puede ser un síntoma de la depresión, el paciente debe ser reevaluado si el insomnio persiste.

4.9.- Sobredosis

Signos y síntomas

En casos de sobredosis en los que están involucrados zolpidem solo o con otros depresores del SNC (incluyendo alcohol), se han notificado casos que van desde la alteración de la consciencia hasta el coma y 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 de la sobredosis

Tras la sobredosis con benzodiazepinas orales o análogos a las benzodiazepinas, se deben emplear medidas sintomáticas generales y de apoyo, inducir el vómito (antes de una hora) si el paciente está consciente o realizar lavado gástrico con protección de las vías respiratorias si el paciente está inconsciente. Si no se produce mejoría con el vaciado del estómago, se administrará carbón activado para reducir la absorción. Se realizará especial supervisión de las funciones respiratoria y cardiovascular en cuidados intensivos. No se deben emplear sedantes incluso en el caso en que el paciente presente excitación.

Flumazenilo puede utilizarse como antídoto cuando se hayan observados síntomas graves. Sin embargo, la administración de flumazenilo puede contribuir a la aparición de síntomas neurológicos (convulsiones). Zolpidem no se puede dializar.

5.- PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1.- Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hipnóticos y sedantes. Fármacos relacionados con las benzodiazepinas. Código ATC: N05CF02

Zolpidem, una imidazopiridina, es un agente hipnótico similar a las benzodiazepinas.

Se ha demostrado en estudios experimentales que posee efectos sedantes a dosis más bajas que las requeridas para ejercer efecto anticonvulsivante, miorelajante o ansiolítico. Estos efectos están relacionados con una acción agonista específica en los receptores centrales pertenecientes al complejo del receptor macromolecular GABA-omega (BZ₁ y BZ₂), que modula la apertura del canal del ion cloro. Zolpidem actúa principalmente sobre los subtipos de receptor omega (BZ₁). La importancia clínica de este hecho no es conocida.

5.2.- Propiedades farmacocinéticas

- Absorción

Tras la administración oral, la biodisponibilidad de zolpidem es de alrededor del 70%, alcanzando el máximo de concentración plasmática entre 0,5 y 3 horas tras la ingesta.

- Distribución

A dosis terapéuticas, la farmacocinética es lineal. El grado de unión a proteínas plasmáticas es de alrededor del 92%. La vida media plasmática de eliminación es aproximadamente de 2,4 horas (0,7-3,5 h). El volumen de distribución en adultos es de $0,54 \pm 0,02$ l/kg.

- Excreción

Zolpidem se excreta en forma de metabolitos inactivos (metabolismo hepático), principalmente en orina (56%) y en heces (37%). No tiene efecto inductor sobre los enzimas hepáticos.

En personas de edad avanzada el aclaramiento está reducido. El pico de concentración plasmática está aumentado aproximadamente el 50% sin una prolongación significativa de la vida media (alrededor de 3 horas). El volumen de distribución disminuye a $0,34 \pm 0,05$ l/kg en las personas de edad muy avanzada.

En pacientes con insuficiencia renal, tanto dializados como no, existe una moderada reducción del aclaramiento. Los otros parámetros farmacocinéticos no se afectan.

- Biodisponibilidad

En pacientes con insuficiencia hepática, la biodisponibilidad del zolpidem está aumentada, el aclaramiento está reducido y la vida media de eliminación prolongada (aproximadamente 10 horas).

6.- DATOS FARMACÉUTICOS

6.1.- Lista de excipientes

Núcleo: Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, carboximetilalmidón sódico de patata (tipo A), talco y estearato de magnesio
Recubrimiento: hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio y talco.

6.2.- Incompatibilidades

No procede.

6.3.- Periodo de validez

3 años.

6.4.- Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación.

6.5.- Naturaleza y contenido del recipiente

Envases con 30 y 500 (E.C.) comprimidos recubiertos con película, en blisters de PVC/aluminio.

6.6.- Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a la normativa local.

7.- TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS CINFA, S.A.
Olaz-Chipi, 10 – Polígono Areta
31620 Huarte-Pamplona (Navarra)

8.- NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65.400

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

Mayo de 2003

10.- FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2011