

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zolpidem IPCA 5 mg Comprimido revestido por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Os comprimidos revestidos por película de tartarato de zolpidem 5mg contêm 5 mg de tartarato de zolpidem como substância ativa.

Excipientes com efeito conhecido: lactose monohidratada, 29,5 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película de tartarato de zolpidem: comprimidos revestidos por película brancos ou quase brancos, redondos, biconvexos, gravados com "5" num dos lados e liso no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de curta duração da insónia em adultos quando a insónia é incapacitante ou causador de extrema ansiedade ao doente.

4.2 Posologia e modo de administração

Modo de administração: via oral.

O tartarato de zolpidem atua rapidamente pelo que deve ser tomado imediatamente antes de se deitar ou já na cama.

A dose diária recomendada para adultos é de 10 mg.

Normalmente, a duração do tratamento varia entre alguns dias a duas semanas, com um máximo de quatro semanas, incluindo a diminuição gradual do medicamento quando clinicamente apropriado.

Como para todos os hipnóticos, a utilização de longa duração não é recomendada e a duração do tratamento não deve exceder as quatro semanas.

Populações Especiais

População pediátrica

A segurança e a eficácia do zolpidem em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Por essa razão, o zolpidem não deve ser utilizado nesta população (ver Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização)

Idosos

Os doentes idosos ou debilitados podem ser especialmente sensíveis ao efeito do tartarato de zolpidem, por essa razão a dose recomendada é de 5 mg. Estas doses recomendadas não devem ser excedidas.

Compromisso hepático

Uma vez que a depuração e o metabolismo do tartarato de zolpidem estão reduzidos em caso de compromisso hepática, estes doentes devem começar com uma dose de 5 mg com particular precaução para os doentes idosos. Em adultos (com idade inferior a 65 anos) a dose pode ser aumentada para 10 mg somente quando a resposta clínica for inadequada e quando o medicamento é bem tolerado.

4.3 Contraindicações

O tartarato de zolpidem está contraindicado em doentes com hipersensibilidade ao tartarato de zolpidem ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, apneia obstrutiva do sono, miastenia grave, insuficiência hepática grave e depressão respiratória aguda e/ou grave.

Crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Na ausência de informação, o tartarato de zolpidem não deve ser prescrito a crianças ou a doentes com doença psicótica.

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar tartarato de zolpidem.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase ou malabsorção glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Geral

Sempre que possível deverá ser identificada a causa da insónia. Os fatores subjacentes deverão ser tratados antes da prescrição de hipnóticos. A falha na remissão da insónia após 7 a 14 dias de tratamento poderá indicar a presença de uma perturbação psiquiátrica ou física primária, devendo estas serem avaliadas.

A informação geral relacionada com efeitos observados após a administração de benzodiazepinas ou de outros agentes hipnóticos, que deverá ser considerada pelo médico, encontra-se descrita a seguir.

Tolerância

Após utilização repetida durante algumas semanas, poderá desenvolver-se alguma perda de eficácia dos efeitos hipnóticos das benzodiazepinas e dos agentes idênticos às benzodiazepinas de curta duração.

Dependência

A utilização de benzodiazepinas ou de agentes idênticos às benzodiazepinas pode conduzir ao desenvolvimento de dependência física ou psíquica a estas substâncias. O risco de dependência aumenta com a dose e duração do tratamento, sendo mais elevada em doentes com antecedentes de abuso de álcool ou de drogas.

Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quando tratados com hipnóticos. Uma vez desenvolvida a dependência física, a interrupção repentina do tratamento será acompanhada de sintomas de privação. Estes poderão incluir cefaleias ou dores musculares, ansiedade e tensão extrema, irrequietude, confusão, irritabilidade e insónia. Em casos graves, poderão ocorrer os seguintes sintomas: desrealização, despersonalização, hiperacusia, parestesia e formigueiro nas extremidades, hipersensibilidade à luz, ao ruído e ao contacto físico, alucinações ou crises epiléticas.

Insónia Rebound

Pode verificar-se uma síndrome transitória, em que os sintomas que conduziram ao tratamento com benzodiazepinas ou com agentes idênticos às benzodiazepinas reaparecem de uma forma mais acentuada, com a interrupção do tratamento hipnótico. Poderá vir acompanhado de outras reações, incluindo alterações de humor, ansiedade e irrequietude.

É importante que o doente esteja informado acerca do efeito rebound, para minimizar a ansiedade relativamente a estes sintomas, caso estes ocorram quando a administração do medicamento estiver a ser interrompida. Existem indícios de que, no caso das benzodiazepinas ou dos agentes idênticos às benzodiazepinas de curta duração, poderão ocorrer sintomas de interrupção dentro do intervalo de dose, especialmente quando esta é elevada.

Uma vez que existe uma maior probabilidade de que os sintomas/fenómeno rebound se desenvolvam após a interrupção abrupta do tratamento, recomenda-se a redução gradual da dose.

Duração do tratamento

A duração do tratamento deverá ser a menor possível (ver secção 4.2) e não deve exceder quatro semanas, incluindo a diminuição gradual do tratamento. Não deverá ocorrer uma extensão para além deste período sem uma reavaliação da situação.

No início da terapêutica, pode ser conveniente informar o doente de que o tratamento terá uma duração limitada.

Amnésia

As benzodiazepinas ou os agentes idênticos às benzodiazepinas podem induzir a amnésia anterógrada. Este estado ocorre normalmente algumas horas após a

ingestão do medicamento. De forma a reduzir o risco, os doentes devem assegurar-se de que terão um sono de 7-8 horas sem interrupção (ver secção 4.8).

Reações Psiquiátricas e “ paradoxais”

É conhecido que com a utilização de benzodiazepinas ou de agentes idênticos às benzodiazepinas, ocorrem reações como irrequietude, agitação, irritabilidade, agressividade, delírio, fúrias, pesadelos, alucinações, psicoses, sonambulismo e outros comportamentos noturnos inconscientes, como comer ou conduzir um carro, comportamentos inapropriados, insónia aumentada e outros efeitos comportamentais adversos. Se estas reações ocorrerem, deverá ser interrompida a utilização do medicamento. Existe maior probabilidade destas reações ocorrerem nos idosos.

Sonambulismo e comportamentos associados

Têm sido observados sonambulismo e outros comportamentos associados, tais como conduzir a dormir, preparar e comer alimentos, fazer telefonemas ou ter relações sexuais, com amnésia para o sucedido, em doentes que tomaram zolpidem e que não estavam completamente acordados. A utilização de álcool e de outros depressores do sistema nervoso central com zolpidem parece aumentar o risco de ocorrência destes comportamentos, tal como quando as doses de zolpidem excedem a dose máxima recomendada. A descontinuação do tratamento com zolpidem deverá ser fortemente considerada em doentes que manifestem tais comportamentos (ver secção 4.5 e secção 4.8).

Grupo de doentes específicos

Doentes idosos ou debilitados deverão receber uma dose mais baixa: consultar a dose recomendada (secção 4.2).

Devido ao efeito miorelaxante, existe risco de quedas e fraturas consequentes, particularmente em doentes idosos, quando se levantam durante a noite.

Apesar de não ser necessário qualquer ajuste posológico, recomenda-se precaução em doentes com insuficiência renal (ver secção 5.2).

Recomenda-se precaução na prescrição de zolpidem a doentes com insuficiência respiratória crónica uma vez que as benzodiazepinas demonstraram poder dificultar a respiração. Deverá igualmente considerar-se que a ansiedade e a agitação têm vindo a ser indicadas como sintomas de insuficiência respiratória descompensada.

As benzodiazepinas ou os agentes idênticos às benzodiazepinas não estão indicados no tratamento de doentes com insuficiência hepática grave uma vez que poderão precipitar encefalopatia.

Utilização em doentes com doença psicótica: não se recomenda a utilização de benzodiazepinas ou agentes idênticos às benzodiazepinas como tratamento primário.

Depressão

As benzodiazepinas e os agentes idênticos às benzodiazepinas não devem ser utilizados isoladamente no tratamento de depressão ou ansiedade associada à

depressão (nestes doentes o suicídio pode ser precipitado). O zolpidem deve ser administrado com precaução em doentes que apresentem sintomas de depressão. Poderão manifestar-se tendências suicidas. Devido à possibilidade de sobredosagem intencional por parte do doente, dever-lhe-á ser dada a menor quantidade possível do medicamento. Poderá desmascarar-se uma depressão preexistente durante a utilização de zolpidem. Dado que a insónia pode ser um sintoma de depressão, o doente deverá ser reavaliado, se a insónia persistir.

Utilização em doentes com antecedentes de abuso de drogas ou de álcool: as benzodiazepinas ou agentes idênticos às benzodiazepinas deverão ser utilizados com extrema precaução em doentes com antecedentes de abuso de álcool ou de drogas. Estes doentes deverão ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com zolpidem uma vez que existe risco de habituação e de dependência psicológica.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não se recomenda: administração concomitante com álcool.

O efeito sedativo poderá ser maior quando utilizado em combinação com álcool. Tal poderá afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Tenha em atenção: associação com depressores do SNC.

Poderá ocorrer um aumento do efeito depressivo central nos casos de utilização concomitante com antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedativos, agentes antidepressivos, analgésicos narcóticos, antiepiléticos, anestésicos e anti-histamínicos sedativos.

O tartarato de zolpidem parece interagir com a sertralina. Esta interação pode causar um aumento da sonolência. Foram igualmente notificados casos isolados de alucinações visuais.

No caso dos analgésicos narcóticos, poderá também ocorrer um aumento da euforia, levando a uma maior dependência psicológica.

O zolpidem é metabolizado por algumas enzimas da família do citocromo P450. A enzima principal é a CYP3A4, mas a CYP1A2 também está envolvida.

A rifampicina induz o metabolismo do zolpidem, resultando numa redução de aproximadamente 60% nas concentrações plasmáticas máximas e numa possível diminuição da eficácia. Poderão igualmente esperar-se efeitos semelhantes com outros fortes indutores das enzimas do citocromo P450.

Os compostos que inibem as enzimas hepáticas (particularmente a CYP3A4) poderão aumentar as concentrações plasmáticas e aumentar a atividade do zolpidem. No entanto, quando o zolpidem é administrado com cetoconazol (200 mg, duas vezes por dia), um potente inibidor da CYP3A4, a AUC aumenta em 83%. Não é necessário efetuar um ajuste posológico de rotina, porém, o doente deverá ser informado sobre o potencial aumento do efeito sedativo quando zolpidem e cetoconazol são utilizados concomitantemente.

Outros: não foram observadas interações farmacocinéticas significativas na coadministração de zolpidem com a varfarina, digoxina, ranitidina ou cimetidina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Apesar dos estudos em animais não demonstrarem efeitos teratogênicos ou embriotóxicos, não foi estabelecida a segurança na gravidez. Como com todos os medicamentos, o tartarato de zolpidem deve ser evitado durante a gravidez, especialmente no primeiro trimestre.

Se o medicamento for prescrito a uma mulher em idade fértil, esta deve ser aconselhada a contactar o seu médico sobre a interrupção do medicamento se pretender ou suspeitar que está grávida.

Se, por imperativo médico, o tartarato de zolpidem for administrado durante a última fase da gravidez, ou durante o trabalho de parto, é possível que ocorram efeitos tais como hipotermia, hipotonia e depressão respiratória moderada no recém-nascido, devido à ação farmacológica do medicamento.

Os recém-nascidos cujas mães tomaram cronicamente benzodiazepinas ou agentes idênticos às benzodiazepinas nas últimas fases da gravidez, podem ter desenvolvido dependência física e podem ter algum risco de desenvolver sintomas de privação no período pós-natal.

O tartarato de zolpidem é excretado no leite materno em pequenas quantidades. Desta forma, não se recomenda a utilização de tartarato de zolpidem em mães que estejam a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Zolpidem IPCA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados.

Os condutores de veículos e os operadores de máquinas devem ser avisados que, tal como com outros hipnóticos, pode existir um risco de sonolência na manhã seguinte ao tratamento. De forma a minimizar este risco, recomenda-se um período de descanso de 7 a 8 horas entre a toma do tartarato de zolpidem e ir conduzir.

4.8 Efeitos indesejáveis

Quando aplicável, utiliza-se a seguinte taxa de frequência CIOMS:

Muito frequentes 10%

Frequentes 1 e < 10%

Pouco frequentes 0,1 e < 1%

Raros 0,01 e < 0,1%

Muito raros < 0,01%

Desconhecidos: não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis.

Existem indícios de que existe uma relação entre a dose e os efeitos adversos associados ao uso de tartarato de zolpidem, principalmente para determinados efeitos no SNC e gastrointestinais. Conforme recomendado na secção 4.2, em teoria estes estarão diminuídos, se se tomar o tartarato de zolpidem imediatamente antes de se ir deitar ou já na cama. Estes ocorrem com mais frequência em doentes idosos.

Doenças do sistema imunitário

Desconhecidas: edema angioneurótico

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: alucinações, agitação, pesadelos

Pouco frequentes: estado de confusão, irritabilidade

Desconhecidos: irrequietude, agressão, delírios, fúria, psicoses, comportamento desajustado, sonambulismo (ver secção 4.4), dependência (podem ocorrer sintomas de privação ou efeito rebound com a descontinuação do tratamento, perturbação da libido)

A maioria destes efeitos indesejáveis do foro psiquiátrico está relacionada com reações paradoxais

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: sonolência, cefaleia, tonturas, insónia exacerbada, amnésia anterógrada (os efeitos amnésicos podem estar associados a comportamento desajustado)

Desconhecidos: depressão do nível de consciência

Afeções oculares

Pouco frequentes: diplopia

Doenças gastrointestinais

Frequentes: diarreia

Afeções hepatobiliares

Desconhecidos: aumento das enzimas hepáticas

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Desconhecidos: erupção cutânea, prurido, urticaria, hiperhidrose

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Desconhecidos: fraqueza muscular

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: Fadiga

Desconhecidos: perturbação da marcha, tolerância ao medicamento, quedas (predominantemente nos doentes idosos e quando o tartarato de zolpidem não tenha sido tomado de acordo com as recomendações de prescrição)

4.9 Sobredosagem

Sinais e Sintomas:

Em casos de sobredosagem envolvendo a utilização de tartarato de zolpidem, individualmente ou em associação com outros agentes depressores do SNC (incluindo álcool), foram notificados sintomas de diminuição da consciência que variaram de sonolência a coma incluindo desfechos fatais.

Tratamento:

Devem ser utilizadas medidas gerais sintomáticas e de suporte. Caso não exista qualquer vantagem em esvaziar o estômago, deverá ser utilizado carvão ativado de forma a reduzir a absorção. A utilização de medicamentos sedativos deverá ser evitada mesmo que ocorra excitação.

Poderá ser considerada a utilização de flumazenilo no caso de se observarem sintomas graves.

Sabe-se que o flumazenilo tem uma semivida de eliminação de cerca de 40 a 80 minutos. Os doentes devem ser mantidos sob observação rigorosa devido a esta curta duração de ação; poderão ser necessárias mais doses de flumazenilo. No entanto, a administração de flumazenilo pode contribuir para o aparecimento de sintomas neurológicos (convulsões).

A utilidade da diálise no tratamento da sobredosagem não foi determinada. A utilização da diálise em doentes com falência renal que recebiam doses terapêuticas de zolpidem não demonstrou qualquer redução dos níveis de zolpidem.

No tratamento da sobredosagem de qualquer medicamento, deverá ter-se em conta que poderão ter sido ingeridos vários medicamentos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.1 - Sistema nervoso central. Psicofármacos. Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos

Código ATC: N05CF02

(agente hipnótico modulador do recetor GABA-A seletivo para o recetor subtipo omega-1)

O tartarato de zolpidem é uma imidazopiridina que se liga preferencialmente ao subtipo de recetor omega-1 (também conhecido como subtipo de benzodiazepina-1) que corresponde aos recetores GABA-A que contêm a subunidade alfa-1, enquanto as benzodiazepinas não seletivas se ligam tanto ao subtipo omega-1 como ao omega-2. A modulação do canal do íão cloreto através deste recetor leva a efeitos sedativos específicos demonstrados pelo tartarato de zolpidem. Estes efeitos são revertidos pelo flumazenilo, antagonista das benzodiazepinas.

Em animais: a ligação seletiva do tartarato de zolpidem aos recetores omega-1 pode explicar a ausência virtual em doses hipnóticas de efeitos miorelaxante e anticonvulsivante em animais, que surgem normalmente com as benzodiazepinas que não são seletivas para os recetores omega-1.

No ser humano: o tartarato de zolpidem diminui a latência do sono e o número de despertares, e aumenta a duração e a qualidade do sono. Esses efeitos estão associados a um perfil de EEG característico, diferente do das benzodiazepinas. Em estudos que mediram a percentagem de tempo gasto em cada fase do sono, normalmente o tartarato de zolpidem demonstrou preservar estágios do sono. Na dose recomendada, o tartarato de zolpidem não tem influência sobre a duração do sono paradoxal (REM). A preservação do sono profundo (estágios 3 e 4 - sono de ondas lentas) pode ser explicada pela ligação seletiva do tartarato de zolpidem ao omega-1. Todos os efeitos identificados de tartarato de zolpidem podem ser revertidos pelo flumazenilo, antagonista das benzodiazepinas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O tartarato de zolpidem possui uma rápida absorção e início do efeito hipnótico. Apresenta uma biodisponibilidade de 70% após administração oral e demonstra uma farmacocinética linear no intervalo da dose terapêutica. A concentração plasmática máxima é atingida entre 0,5 a 3 horas.

A semivida de eliminação é curta, com uma média de 2,4 horas ($\pm 0,2$ h) e uma duração da ação até 6 horas.

A ligação às proteínas é de $92,5\% \pm 0,1\%$. O efeito de primeira passagem no fígado é de aproximadamente 35%. A administração repetida não demonstrou modificar a ligação às proteínas, indicando uma falta de competição entre o zolpidem e os seus metabolitos para locais de ligação.

Em adultos, o volume de distribuição é de $0,54 \pm 0,02$ L/kg, diminuindo para $0,34 \pm 0,05$ L/kg nos muito idosos.

Todo os metabolitos são farmacologicamente inativos e são eliminados na urina (56%) e nas fezes (37%).

Em ensaios, o zolpidem demonstrou ser não dialisável.

Em doentes idosos e em doentes com compromisso hepático, as concentrações plasmáticas estão aumentadas. Em doentes com insuficiência renal, quer estejam

em diálise ou não, observa-se uma redução moderada na depuração. Os outros parâmetros farmacocinéticos permanecem inalterados.

O tartarato de zolpidem é metabolizado por várias enzimas hepáticas do citocromo P-450, sendo a principal enzima a CYP3A4 com a contribuição da CYP1A2. Uma vez que a CYP3A4 desempenha uma tarefa importante no metabolismo do tartarato de zolpidem, devem ser consideradas possíveis interações com drogas que sejam substratos ou indutores a CYP3A4.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos pré-clínicos foram apenas observados com doses bastante acima dos níveis de exposição máxima humana tendo, assim, pouca relevância para o uso clínico. Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Lactose monohidratada

Celulose microcristalina

Amido de milho pré-gelificado

Carboximetilamido sódico (Tipo A)

Sílica coloidal anídrica e

Estearato de magnésio

Revestimento:

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 6000 e

Talco

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/folha de alumínio de 7 ou 14 comprimidos em embalagens de cartão contendo 7, 14, 28, 56 ou 84 comprimidos.

Igualmente embalados em recipientes para comprimidos em HDPE com uma tampa de enroscar em embalagens de 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipca Produtos Farmaceuticos
Unipessoal Lda
Rua Jose Nogueira Vaz
Lote 104-Lj Esq 2625-099 Póvoa de Santa Iria,
Portugal
Telefone: +351 219 531437 / 219 569745
Fax: + 351 219 594073

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO