

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ADORMIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 MG**

FOLLETO DE INFORMACION PROFESIONAL

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS DEPARTAMENTO, REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
08 ENE 2014
Ref: M7497368/13 Registro: F-9523/11 Profesional:

ADORMIX® 5 y 10 mg Comprimidos recubiertos
Zolpidem tartrato

CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA

Hipnótico, Benzodiazepínico relacionados.

Código ATC: N05C F02

COMPOSICIÓN: Cada comprimido recubierto de Adormix® contiene: tartrato de zolpidem 5 ó 10 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, hipromelosa, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, dióxido de titanio, macrogel e-s. Según última fórmula aprobada en Registro sanitario actualizado.

INDICACIONES

Adormix® está indicado para el tratamiento del insomnio, por un periodo de hasta un mes.

POSOLOGÍA Y MODO DE USO

General

Adormix® actúa rápidamente por lo tanto debe tomarse inmediatamente antes de acostarse o en la cama.

Al igual que con todos los hipnóticos, no se recomienda el uso prolongado de zolpidem y un periodo de tratamiento no debería exceder las cuatro semanas. En ciertos casos la extensión más allá del máximo periodo de tratamiento puede ser necesaria; si ello sucede, se debe reevaluar la condición del paciente.

La dosis diaria recomendada en adultos es de 10 mg.

Poblaciones especiales

Niños: en ausencia de información, zolpidem no debe ser indicado en población pediátrica menor de 18 años de edad.

Ancianos o pacientes debilitados: pueden ser especialmente sensibles a los efectos del zolpidem, en estos sujetos se recomienda una dosis de 5 mg. La dosis total diaria de zolpidem no debe exceder de 10 mg en esta población.

Pacientes con insuficiencia hepática: debido a que el clearance y el metabolismo de zolpidem están disminuidos en la insuficiencia hepática, en estos pacientes se debe comenzar con una dosis de 5 mg con especial precaución en los pacientes ancianos. En adultos (menores de 65 años) la dosis puede aumentarse a 10mg sólo cuando la respuesta clínica sea inadecuada y la droga sea bien tolerada.

Modo de uso

Administración por vía oral únicamente.

CONTRAINDICACIONES

Adormix® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al tartrato de zolpidem u otros componentes de la fórmula, insuficiencia respiratoria aguda y/o severa e insuficiencia hepática severa.

ADVERTENCIAS

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

Insuficiencia Respiratoria: debido a que los hipnóticos tienen la capacidad de deprimir la vía aérea, se deben tomar precauciones al prescribir zolpidem a pacientes con compromiso de la función respiratoria. (ver reacciones adversas).

Insuficiencia Hepática: Ver recomendaciones de dosis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ADORMIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 MG

PRECAUCIONES

La causa del insomnio deberá identificarse cada vez que sea posible y tratarse los eventuales factores antes de prescribir un hipnótico. El fracaso en la remisión del insomnio luego de 7 a 14 días de tratamiento puede indicar la presencia de enfermedad psiquiátrica primaria y/o trastorno físico, y el paciente debería ser cuidadosamente re evaluado a intervalos regulares.

Insomnio de rebote: La suspensión de un tratamiento hipnótico puede llevar a un síndrome transitorio, en que reaparece de manera exagerada el insomnio que motivó el tratamiento con hipnóticos/sedantes. Se puede acompañar de otros síntomas como alteración del humor, ansiedad y agitación. Es importante informar al paciente de la posibilidad de aparición del fenómeno de rebote, por lo tanto minimizar la ansiedad sobre aquellos síntomas que pueden ocurrir al discontinuar el producto.

En el caso de hipnóticos/sedantes de corta duración, el fenómeno de suspensión se puede manifestar dentro del intervalo de dosis.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido la seguridad y la eficacia del zolpidem en niños menores de 18 años de edad. En un estudio de 8 semanas de duración en niños (con edades de 6-17 años) con insomnio asociado a trastorno de déficit atencional e hiperactividad (TDAH), los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso central comprendieron los eventos adversos que con mayor frecuencia surgieron en relación al 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%). (Ver Sección "Posología y Modo De Uso": Poblaciones especiales: Niños).

Ancianos: Ver Sección "Posología y Modo De Uso".

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 se presenta más a menudo varias horas después de haber ingerido el producto, y por lo tanto, para reducir el riesgo de los pacientes, debe asegurarse que el paciente pueda tener un sueño ininterrumpido de 7-8 horas.

Depresión:

Aunque no se haya demostrado interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas clínicamente significativas con los ISRS (Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), al igual que con otros fármacos sedantes/hipnóticos, Zolpidem debe administrarse con precaución en pacientes que presentan síntomas de depresión. Pueden estar presentes 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. Una depresión preexistente puede ser desenmascarada durante el uso de zolpidem. Debido a que el insomnio puede ser un síntoma de depresión, el paciente debe ser reevaluado si el insomnio persiste

Otras reacciones psiquiátricas y paradójicas:

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

Sonambulismo y comportamientos asociados:

Caminar dormido y otros comportamientos asociados tales como "conducir dormido", preparar y consumir alimentos, realizar llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales, con amnesia para el evento, han sido reportados en pacientes que han tomado Zolpidem y sin estar completamente despiertos.

El uso concomitante de alcohol y otros depresores del SNC junto con Zolpidem, parece incrementar el riesgo de tales comportamientos, así como también el uso de Zolpidem a dosis que exceden la dosis máxima recomendada.

La discontinuación de Zolpidem debe ser fuertemente considerada para pacientes que reportan tales comportamientos. (Ver Interacciones: Alcohol y Reacciones Adversas: Trastornos Psiquiátricos).

Tolerancia: Alguna pérdida de eficacia de los efectos hipnóticos de medicamentos sedantes/hipnóticos como el zolpidem, puede desarrollarse luego de su uso continuo por unas cuantas semanas

Dependencia:

El uso de compuestos sedantes/hipnóticos como Zolpidem, pueden llevar al desarrollo de dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; es también mayor en pacientes con antecedentes de trastornos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ADORMIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 MG

psiquiátricos y/o de abuso de alcohol o drogas. Estos pacientes deben someterse a una cuidadosa vigilancia cuando reciben hipnóticos.

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

INTERACCIONES

Alcohol: No se recomienda el uso concomitante con alcohol. Puede ocurrir aumento del efecto sedativo en el uso concomitante con alcohol. Eso afecta la capacidad para conducir autos y utilizar maquinaria

Depresores del SNC: El aumento del efecto central depresivo puede ocurrir en casos de uso concomitante con antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, agentes antidepresivos, analgésicos narcóticos, drogas antiepilépticas, anestésicos y antihistamínicos sedantes.

Sin embargo, en el caso de los agentes antidepresivos ISRS (fluoxetina y sertralina), no se han observado interacciones farmacodinámicas o farmacocinética clínicamente significativas.

En el caso de los analgésicos narcóticos, un aumento en la euforia puede ocurrir llevando a un incremento en la dependencia psicológica.

Compuestos que inhiben el citocromo P450 pueden aumentar la actividad de algunos hipnóticos como zolpidem. Zolpidem es metabolizado por varias enzimas hepáticas del citocromo P450, siendo la principal enzima CYP3A4 con contribución de CYP2C9. El efecto farmacodinámico de zolpidem disminuye cuando es administrado con rifampicina (un inductor de CYP3A4). Sin embargo cuando zolpidem fue administrado con itraconazol (un inhibidor del CYP3A4) su farmacocinética y farmacodinamia no fueron significativamente modificadas. La relevancia clínica de estos resultados no ha sido establecida. La coadministración de zolpidem con ketoconazol (200mg dos veces al día), potente inhibidor del CYP3A4, prolongó la vida media de eliminación de zolpidem, aumentó el ABC total, y disminuyó el clearance oral aparente al comparar zolpidem más placebo. El ABC total de zolpidem aumentó modestamente, cuando fue coadministrado con ketoconazol, aumentó en un factor 1,83 al compararlo con zolpidem solo. No se considera necesario un ajuste rutinario de dosis de zolpidem, pero los pacientes deben ser advertidos que el uso de zolpidem con ketoconazol puede aumentar los efectos sedantes.

Otras sustancias: Cuando zolpidem fue administrado con warfarina, digoxina, ranitidina o cimetidina, no se observó interacción significativa sobre la farmacocinética de zolpidem.

USO EN EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de zolpidem en el embarazo.

Sobre el uso de zolpidem, en pacientes embarazadas casi no hay información o es muy limitada. Los estudios en animales no señalan efectos dañinos directos o indirectos con respecto al desarrollo de toxicidad reproductiva.

Si el producto es prescrito a una mujer con potencial de embarazarse, debe ser aconsejada de contactar a su médico para ser advertida de suspenderlo si pretende embarazarse o sospecha que lo está.

Si por razones médicas se administra zolpidem durante el último periodo del embarazo o durante el parto, se puede esperar efectos en el neonato tales como hipotermia, hipotonía, y depresión respiratoria moderada, como producto de la acción farmacológica del producto.

Más aun, niños nacidos de madres que tomaron en forma crónica agentes hipnóticos/sedantes durante las últimas etapas del embarazo, pueden desarrollar dependencia física y pueden tener algún riesgo de síntomas de privación en el periodo post natal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ADORMIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 MG

Ha sido reportados casos de depresión respiratoria neonatal severa cuando se administró zolpidem con otros depresores del sistema nervioso central en la fase tardía del embarazo.

Lactancia

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

CAPACIDAD PARA CONDUCIR AUTOS Y UTILIZAR MAQUINARIA

Los conductores de vehículos y operadores de maquinarias, deben ser advertidos, que al igual que otros hipnóticos, existe la posibilidad de somnolencia en la mañana posterior a la terapia. Para minimizar este riesgo se recomienda tener una noche de sueño completa (7-8 horas).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas informadas se enumeran y clasifican conforme a la escala de frecuencia de CIOMS es usada cuando sea aplicable: Muy frecuentes $\geq 10\%$; Frecuentes ≥ 1 y $< 10\%$; Infrecuentes ≥ 0.1 y $< 1\%$; Raras ≥ 0.01 y $< 0.1\%$ y Muy raras $< 0.01\%$. No conocido (No pueden ser estimados basado en datos disponibles.)

Hay evidencia de efectos adversos dosis relacionados con el uso de zolpidem, especialmente para ciertos eventos del SNC. Como se recomienda en "Posología y Modo De Uso", deberían, en teoría, ser menor si se toma zolpidem inmediatamente antes de acostarse o en la cama. Ellos ocurren con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada.

Trastornos del sistema inmunológico

No conocida: edema angioneurótico.

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: alucinaciones, agitación, pesadillas

Infrecuente: estado de confusión, irritabilidad

No conocida: inquietud, agresividad, delusión, enojo, comportamiento anormal, sonambulismo (ver precauciones: Sonambulismo y comportamientos asociados), dependencia (síndrome de privación, o efecto rebote puede ocurrir una vez discontinuado el tratamiento), trastornos de la libido, depresión (ver Precauciones).

La mayoría de estas reacciones psiquiátricas están relacionadas con reacciones paradójicas.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: cefalea; somnolencia, mareos, insomnio exacerbado, amnesia anterógrada (efectos amnésicos pueden estar asociados con comportamiento inapropiado);

No conocida: disminución del nivel de conciencia.

Trastornos oculares

Infrecuente: diplopia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

No conocido: depresión respiratoria (ver Advertencias)

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: diarrea, náuseas; vómitos, malestar abdominal

Trastornos hepato biliares

No conocido: enzimas hepáticas elevadas

Trastornos de Piel y tejido subcutáneo

No conocido: rash, prurito, urticaria; hiperhidrosis

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ADORMIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 MG

Trastornos Músculo esquelético y del tejido conectivo

No conocido: debilidad muscular

Infecciones e infestaciones

Frecuente: infección tracto respiratorio superior, infección tracto respiratorio inferior

Trastornos generales y problemas del sitio de administración

Frecuente: fatiga

No conocido: trastorno en el caminar, tolerancia a la droga, caídas (predominantemente en pacientes ancianos y cuando zolpidem no fue tomado de acuerdo con las recomendaciones).

SOBREDOSIS

Signos y síntomas: En casos de sobredosis con zolpidem solo o con otros agentes depresores del SNC (incluido el alcohol), se ha reportado deterioro del estado de conciencia hasta el coma, y sintomatología más grave, incluidos desenlaces mortales.

Manejo

Tratamiento recomendado: se deben tomar las medidas generales sintomáticas y de soporte junto con lavado gástrico inmediato cuando sea apropiado. Se administrará soluciones intravenosas cuando sea necesario. La administración de flumazenil puede ser considerada cuando se observen síntomas graves. Sin embargo, la administración de flumazenil puede contribuir a la aparición de síntomas neurológicos(convulsiones). Como en todos los casos de sobredosis, es conveniente tomar las medidas habituales de precaución: vigilancia de los parámetros cardio respiratorios, y monitoreo de otros signos si es necesario. Luego de una sobredosis con tartrato de zolpidem, se deben retirar otras drogas sedantes aun cuando ocurra excitación. Zolpidem no es dializable.

Como en el manejo de todas las sobredosis, el médico debe considerar la posibilidad de la ingestión de múltiples drogas. Se debe considerar contactar centros especializados en toxicología.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades farmacodinámicas**

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 (BZ_1 y BZ_2) que modula la apertura del canal del ión cloro. Zolpidem actúa principalmente sobre los subtipos de receptor omega (BZ_1). La importancia clínica de este hecho no es conocida.

Propiedades farmacocinéticas**Absorción**

Tras la administración oral, la biodisponibilidad de Zolpidem es 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 semivida plasmática de eliminación es aproximadamente 2,4 horas (0,7-3,5 horas). 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 las enzimas hepáticas. En sujetos ancianos 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 los muy ancianos.

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 de zolpidem está aumentada, el aclaramiento está reducido y la vida

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ADORMIX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 MG**

media de eliminación prolongada (aproximadamente 10 horas).

Mayor información disponible en el Departamento Médico de Sanofi-Aventis, teléfono 2 366 7014.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**