

Turno XR
hemitartarato de zolpidem

Bula para profissional da saúde
Comprimido revestido de liberação prolongada
6,25 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Turno XR

hemitartarato de zolpidem

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido de liberação prolongada 6,25 mg: embalagens com 30.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:

hemitartarato de zolpidem**6,25** mg

excipientes* q.s.p.....1 comprimido

*Excipientes: alfalactose monoidratada, lactose monoidratada, celulose microcristalina, hipromelose, hemitartrato de potássio, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de titânio, dióxido de silício, macrogol, óxido de ferro vermelho.

**Cada 6,25 mg de hemitartrato de zolpidem equivalem a 5,0 mg de zolpidem base livre.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

Este medicamento está indicado no tratamento de curta duração da insônia aguda ou transitória (curta duração) em pacientes que tem dificuldade para adormecer e/ou manter o sono.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Roth et al (2006), realizaram estudo duplo-cego, placebo controlado, com 212 pacientes adultos com insônia primária.

Os pacientes fizeram uso de placebo ou hemitartrato de zolpidem (12,5mg) por 3 semanas. Hemitartarato de zolpidem foi efetivo e seguro no tratamento da insônia primária em adultos e melhorou a manutenção, indução e duração do sono.

Walsh et al (2008), realizaram estudo duplo-cego, paralelo, com 205 voluntários idosos (≥ 65 anos) com insônia primária, comparando o hemitartrato de zolpidem (6,25mg) e placebo durante 3 semanas de administração. Observou-se que os pacientes idosos que fizeram uso de hemitartrato de zolpidem (6,25mg) apresentaram melhora significativa na indução e manutenção do sono.

Hindmarch et al (2006), realizaram um estudo randomizado, cruzado, duplo-cego, com pacientes idosos (≥ 65 anos) saudáveis, avaliou os efeitos residuais cognitivos e psicomotores do uso de hemitartrato de zolpidem (6,25mg e 12,5mg), flurazepam e placebo. Os dados obtidos demonstraram que o hemitartrato de zolpidem nas doses estudadas pode ser usado com segurança em pacientes idosos, sem a ocorrência de efeitos residuais cognitivos e psicomotores clinicamente significativos.

Estudo multicêntrico duplo-cego, com grupos paralelos foi realizado por Fava et al. (2009) para avaliar a eficácia e segurança do hemitartrato de zolpidem coadministrado ao escitalopram em pacientes com insônia e ansiedade generalizada como comorbidade. Os pacientes receberam escitalopram (10mg/dia) associado a hemitartrato de zolpidem (12,5mg) ou placebo, por 8 semanas. O *end-point* final foi a avaliação do tempo total de sono e os *end-points* finais foram, entre outros, a latência para início do sono, a qualidade do sono e a quantificação da ansiedade por meio de questionários específicos. O estudo concluiu que o hemitartrato de zolpidem melhorou significativamente o quadro de insônia e os sintomas relacionados ao dia seguinte. Com relação ao quadro de ansiedade, quando comparado ao grupo placebo, o zolpidem não melhorou esse sintoma durante o período estudado.

Moen, Plosker (2006) publicaram artigo de revisão sobre o hemitartrato de zolpidem onde concluíram que o hemitartrato de zolpidem proporciona um rápido início de ação na indução do sono e uma melhor manutenção do sono durante o meio da noite.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roth T, et al. Efficacy and safety of zolpidem-MR: A double-blind, placebo-controlled study in adults with primary insomnia. *Sleep Medicine*. 2006; 7, 397–406.

2. Walsh JK, et al. Efficacy and safety of zolpidem extended release in elderly primary insomnia patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16(1):44-57.
3. Hindmarch I, et al. A double-blind, placebo-controlled investigation of the residual psychomotor and cognitive effects of zolpidem-MR in healthy elderly volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62:5 538-545.
4. Fava M, et al. Zolpidem extended-release improves sleep and next-day symptoms in comorbid insomnia and generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(3):222-30.
5. Moen MD, Plosker GL. Zolpidem extended-release. *CNS Drugs* 2006;20(5):419-26.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O hemitartrato de zolpidem é um agente hipnótico pertencente ao grupo das imidazopiridinas. Estudos experimentais demonstraram que o hemitartrato de zolpidem promove um efeito sedativo em doses muito inferiores àquelas necessárias para obtenção de um efeito anticonvulsivante, relaxante muscular ou ansiolítico. Esses efeitos são devidos a uma atividade agonista seletiva sobre um receptor GABA-ÔMEGA, que modula a abertura do canal de cloro. O hemitartrato de zolpidem é um agonista preferencial da subclasse de receptores ômega 1 (BZD1). No homem, o hemitartrato de zolpidem encurta o tempo de indução ao sono, reduz o número de despertares noturnos e aumenta a duração total do sono, melhorando sua qualidade. Esses efeitos estão associados a um perfil eletroencefalográfico específico, diferente daquele observado com as benzodiazepinas. Estudos em laboratório de sono mostraram que o hemitartrato de zolpidem prolonga o estágio II do sono bem como os estágios de sono profundo (III e IV). Na dosagem recomendada, o hemitartrato de zolpidem não possui efeito sobre a duração total do sono paradoxal (fase REM). Em humanos, a preservação do sono profundo (estágios 3 e 4 – sono de ondas leves) pode ser explicada pela ligação seletiva do zolpidem aos receptores ômega-1.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética é caracterizada por absorção rápida e quase completa do trato gastrointestinal. Este medicamento exibe características de absorção bifásica, que resulta em rápida absorção inicial e concentração plasmática ampliada superior a 3 horas após administração. Conseqüentemente, as concentrações plasmáticas de hemitartrato de zolpidem rapidamente declinam com uma meia-vida de 2,8 horas.

Absorção: após administração oral, o hemitartrato de zolpidem apresenta uma biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 70%, com as concentrações plasmáticas máximas sendo alcançadas entre 1,5 e 2,5 horas.

Distribuição: em doses terapêuticas, o hemitartrato de zolpidem possui farmacocinética linear. A ligação às proteínas plasmáticas “*in vitro*” é da ordem de 92% e o volume de distribuição em adultos é de $0,54 \pm 0,02$ l/kg.

A principal enzima do citocromo P450 envolvida na biotransformação hepática do hemitartrato de zolpidem é a CYP3A4. Eliminação: o hemitartrato de zolpidem é metabolizado no fígado e eliminado na forma de metabólitos inativos, na urina (aproximadamente 56%) e nas fezes (aproximadamente 37%), não possuindo efeito indutivo sobre as enzimas hepáticas. A meia-vida plasmática é, em média, de 2,4 horas (0,7 a 3,5 horas).

Em pacientes idosos, após dose única de hemitartrato de zolpidem 6,25 mg, a concentração plasmática máxima aumentou de 18 para 56% e o AUC de 7 para 82% quando comparado com pacientes jovens após administração de hemitartrato de zolpidem 6,25 mg, sem alteração na meia-vida terminal (por volta de 3 horas).

Na presença de insuficiência hepática, o “clearance” do hemitartrato de zolpidem diminui e a meia-vida aumenta (aproximadamente de 10 horas). No caso de cirrose hepática um aumento de 5 vezes no AUC e 3 vezes na meia-vida foi observado.

Em pacientes com insuficiência renal, com ou sem diálise, há um aumento moderado (aproximadamente 30%) no volume de distribuição comparado a pacientes saudáveis. Outros parâmetros farmacocinéticos, como o “clearance”, AUC e meia-vida de eliminação não são afetados. Por essa razão, não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento está contraindicado em pacientes com: hipersensibilidade ao hemitartrato de zolpidem ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Este medicamento também não deve ser utilizado por pacientes com insuficiência respiratória severa e/ou aguda, com insuficiência hepática severa ou em pacientes que apresentaram comportamento complexo de sono após tomar este medicamento.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência respiratória severa e/ou aguda.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática severa.

Este medicamento é contraindicado para pacientes pediátricos.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

O hemitartrato de zolpidem deve ser usado com cautela em pacientes com síndrome da apneia do sono e miastenia gravis. No caso de sedativos/hipnóticos com curta duração de ação, pode ocorrer o fenômeno de retirada durante intervalo de dose. Este medicamento deve ser administrado em dose única e não deve ser readministrado durante a mesma noite. A menor dose diária efetiva de hemitartrato de zolpidem deve ser empregada e não deve exceder 12,5 mg.

Insuficiência respiratória

Como os hipnóticos têm a capacidade de causar depressão respiratória, precauções devem ser adotadas se o hemitartrato de zolpidem for prescrito a pacientes com a função respiratória comprometida (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Risco do uso concomitante com opioides

O uso concomitante de opioides com benzodiazepínicos ou outros fármacos hipnóticos sedativos, incluindo o hemitartrato de zolpidem, pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e óbito. Em virtude destes riscos, reserve a prescrição concomitante de opioides e benzodiazepínicos para o uso em pacientes nos quais as alternativas terapêuticas disponíveis sejam inadequadas.

Caso seja decidido pela prescrição de hemitartrato de zolpidem concomitantemente com opioides, prescreva a menor dose eficaz com duração mínima de uso concomitante, e acompanhe o paciente de perto quanto aos sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação (vide “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Insuficiência hepática

O hemitartrato de zolpidem não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática severa uma vez que pode contribuir para encefalopatia. Vide “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”, “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “9. REAÇÕES ADVERSAS”.

PRECAUÇÕES

A causa primária da insônia deve ser identificada sempre que possível e os fatores causais tratados antes da prescrição de um hipnótico. A falta de efeito do tratamento após 7 a 14 dias de uso pode indicar a presença de um distúrbio psiquiátrico primário ou uma desordem física devendo o paciente ser reavaliado cuidadosamente em intervalos regulares.

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de hemitartrato de zolpidem em pacientes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Portanto, o hemitartrato de zolpidem não deve ser prescrito a crianças. Um estudo com duração de 8 semanas, realizado em pacientes pediátricos (6 - 17 anos) com insônia associada a déficit de atenção/hiperatividade, distúrbios psiquiátricos e do sistema nervoso, revelou as reações adversas mais frequentemente observadas no tratamento com o hemitartrato de zolpidem versus placebo e incluiu tontura (23,5% versus 1,5%), dor de cabeça (12,5% versus 9,2%) e alucinações (7,4% versus 0%) (vide “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Populações Especiais”).

Pacientes idosos

Vide recomendações no item “Posologia - Adultos com idade acima de 65 anos ou pacientes debilitados”.

Pacientes com doença psicótica

Hipnóticos como o hemitartrato de zolpidem não devem ser a medicação principal para o tratamento de pacientes psicóticos.

Amnésia

Sedativos e hipnóticos como o hemitartrato de zolpidem, podem causar amnésia anterógrada, que em geral ocorre algumas horas após administração. Por essa razão, aconselha-se tomar o medicamento imediatamente antes de deitar, sendo importante assegurar condições favoráveis para um sono ininterrupto de 7-8 horas.

Ideação suicida e depressão

Vários estudos epidemiológicos demonstraram um aumento da incidência de suicídio e tentativa de suicídio em pacientes com ou sem depressão, tratados com benzodiazepínicos e outros hipnóticos, incluindo o hemitartrato de zolpidem. A relação causal não foi estabelecida.

Como acontece com outros medicamentos sedativos/hipnóticos, o hemitartrato de zolpidem deve ser administrado com cautela em pacientes que apresentam sintomas de depressão e que podem apresentar tendências suicidas. A menor dose possível deve ser empregada nesses pacientes para evitar a superdose intencional. Depressão pré-existente pode ser desmascarada durante o uso de hemitartrato de zolpidem. Considerando que insônia pode ser um sintoma de depressão, o paciente deve ser reavaliado caso ela persista.

Outras reações psiquiátricas e “paradoxais”

Outras reações psiquiátricas e paradoxais como nervosismo, exacerbação da insônia, pesadelos, irritabilidade, agitação, agressividade, ilusões, acessos de raiva, alucinações, comportamento inapropriado e outros distúrbios de comportamento, podem ocorrer com o uso de sedativos e hipnóticos, como o hemitartrato de zolpidem. Nesse caso, o medicamento deve ser descontinuado. Essas reações são mais prováveis de ocorrer em idosos.

Sonambulismo e comportamentos associados

Comportamentos complexos de sono, incluindo dormir enquanto caminha, dormir enquanto dirige, e engajar em outras atividades enquanto não estiver totalmente acordado, podem ocorrer após o primeiro ou qualquer uso subsequente deste medicamento. Pacientes podem ferir-se gravemente ou ferir outros indivíduos durante esses comportamentos. Essas lesões podem ser fatais. Outros comportamentos de sono associados (por exemplo, enquanto prepara e come alimentos, faz ligações ou atos sexuais) também foram reportados, acompanhado de amnésia para estes eventos. Relatos de pós-comercialização mostram que comportamentos complexos de sono podem ocorrer com a administração isolada deste medicamento a doses recomendadas, com ou sem uso concomitante de álcool ou outros depressores do sistema nervoso central (SNC) (vide "6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS"). Se o paciente apresentar algum destes comportamentos, a descontinuação imediata deste medicamento é recomendada. (vide item "4. CONTRAINDICAÇÕES").

Comprometimento psicomotor

Como outros medicamentos sedativos/hipnóticos, o hemitartrato de zolpidem tem efeitos de depressão do SNC. O risco de comprometimento psicomotor, incluindo prejuízo na habilidade de dirigir, é aumentado se o hemitartrato de zolpidem é administrado em menos de 7-8 horas antes o início das atividades que requerem alerta mental; se é utilizada uma dose mais alta que a recomendada; ou se o hemitartrato de zolpidem é coadministrado com outros depressores do SNC, álcool, ou com outros medicamentos que elevam a concentração sanguínea de hemitartrato de zolpidem (vide "6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS" e "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas").

Tolerância

Alguns sedativos/hipnóticos como o hemitartrato de zolpidem podem apresentar perda de eficácia dos efeitos hipnóticos após uso prolongado por algumas semanas.

Dependência

O uso do hemitartrato de zolpidem, pode levar ao desenvolvimento de abuso e/ou dependência física ou psíquica. O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento. Casos de dependência foram relatados com maior frequência em pacientes tratados com hemitartrato de zolpidem por mais de 4 semanas. O risco de abuso e dependência é também maior em pacientes com histórico de distúrbios psiquiátricos e/ou abuso de álcool ou drogas. Este medicamento deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes em uso ou com histórico de abuso de álcool e drogas.

Na presença de dependência física, a descontinuação abrupta do hemitartrato de zolpidem pode causar o aparecimento de sintomas de abstinência: cefaleia, dor muscular, ansiedade e tensão extremas, agitação, confusão e irritabilidade. Em casos severos, os seguintes sintomas podem ocorrer: desrealização, despersonalização, hiperacusia, dormência e formigamento das extremidades, hipersensibilidade à luz, barulho e a contatos físicos, alucinações, "delirium" e convulsões.

Insônia de rebote

A interrupção abrupta de um tratamento com hipnóticos em posologia e duração acima das recomendadas pode provocar insônia de rebote transitória (reaparecimento de insônia às vezes mais grave do que aquela que motivou o tratamento) e pode também causar outros sintomas (alterações do humor, ansiedade, agitação). Portanto, é importante que o paciente seja alertado quanto a este fenômeno e a posologia deve ser reduzida gradualmente para minimizá-lo.

No caso de sedativos/hipnóticos com curta duração de ação, o fenômeno de retirada pode se manifestar dentro do intervalo de dose.

Lesões severas

Devido às suas propriedades farmacológicas, o hemitartrato de zolpidem pode causar sonolência e diminuição do nível de consciência, que pode levar a quedas e, conseqüentemente, a lesões severas.

Pacientes com síndrome do QT longo

Um estudo eletrofisiológico cardíaco "in vitro" demonstrou que sob condições experimentais, utilizando concentrações muito altas e pluripotentes de células tronco, o hemitartrato de zolpidem pode reduzir o hERG relacionado aos canais de potássio. As conseqüências potenciais em pacientes com síndrome do QT longo congênito são desconhecidas.

Como precaução, a relação benefício/risco do tratamento com o hemitartrato de zolpidem em pacientes diagnosticados com síndrome do QT longo congênito deve ser cuidadosamente considerada.

Gravidez

O uso de hemitartrato de zolpidem não é recomendado durante a gravidez.

Estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva.

O hemitartarato de zolpidem atravessa a placenta.

Uma grande quantidade de dados coletados de estudos de coorte não demonstrou evidência de ocorrência de malformações após exposição a benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre de gravidez. No entanto, em certos estudos epidemiológicos caso-controle, observou-se aumento da incidência de fissura labial e palatina com benzodiazepínicos.

Casos de redução do movimento fetal reduzido e variabilidade da frequência cardíaca fetal foram descritos após a administração de benzodiazepínicos durante o segundo e/ou terceiro trimestre da gravidez.

A administração de hemitartarato de zolpidem durante a fase final da gravidez ou durante o trabalho de parto, foi associada com efeitos no neonato como hipotermia, hipotonia, dificuldades na alimentação (a qual pode resultar em um baixo ganho de peso) e depressão respiratória, em razão da ação farmacológica do produto. Casos de depressão respiratória neonatal severa foram reportados.

Além disso, crianças nascidas de mães que utilizaram sedativos/hipnóticos cronicamente durante os últimos estágios da gravidez podem ter desenvolvido dependência física e existe o risco de desenvolverem sintomas de abstinência após o nascimento. Recomenda-se adequado acompanhamento do recém-nascido no período pós-natal.

Se hemitartarato de zolpidem for prescrito para uma mulher em idade fértil, ela deve ser alertada para entrar em contato com seu médico sobre como parar o uso do produto, se ela pretende ou suspeita de que está grávida.

Categoria de risco na gravidez: categoria C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

Embora a concentração de hemitartarato de zolpidem no leite materno seja baixa, ele não deve ser utilizado por mulheres durante o período de amamentação.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Pacientes que dirigem veículos ou operam máquinas devem ser alertados para a possibilidade de risco de reações adversas incluindo sonolência, tempo de reação prolongado, tontura, visão borrada ou visão dupla e redução do estado de alerta e condução prejudicada na manhã seguinte à administração de hemitartarato de zolpidem. Para minimizar este risco, recomenda-se que a duração do sono seja de 7-8 horas.

Além disto, a coadministração de hemitartarato de zolpidem com álcool e outros depressores do SNC aumentam o risco destes efeitos. Os pacientes devem ser advertidos para não consumir álcool ou outros medicamentos psicoativos enquanto utilizar o hemitartarato de zolpidem.

Atenção: contém 137,555 mg de lactose/comprimido revestido de liberação prolongada. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém o corante óxido de ferro vermelho que pode, eventualmente, causar reações alérgicas

Este medicamento contém 12,5 mg de potássio/comprimido revestido de liberação prolongada, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes em dieta de restrição de potássio, com função renal reduzida ou que estejam utilizando medicamentos para controle de hipertensão arterial ou para o coração.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas em menos de 7-8 horas antes o início das atividades que requerem alerta mental; se é utilizada uma dose mais alta que a recomendada; ou se o zolpidem é coadministrado com outros depressores do SNC, álcool, ou com outros medicamentos que elevam a concentração sanguínea de zolpidem (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”), pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

O abuso deste medicamento pode causar dependência.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Álcool

A ingestão de hemitartarato de zolpidem juntamente com bebidas alcoólicas ou de medicamentos contendo álcool não é recomendada. O efeito sedativo pode ser potencializado quando hemitartarato de zolpidem é administrado em combinação com álcool além de afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Depressores do SNC

O aumento da depressão do Sistema Nervoso Central pode ocorrer no caso de uso concomitante com antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedativos, agentes antidepressivos, analgésicos narcóticos, drogas antiepiléticas, anestésicos e anti-histamínicos. O uso concomitante de hemitartrato de zolpidem com estes medicamentos podem aumentar a sonolência e o comprometimento psicomotor, incluindo a habilidade de dirigir. No caso de analgésicos narcóticos, pode ocorrer aumento da sensação de euforia levando a ocorrência de dependência psicológica.

Opioides

O uso concomitante de benzodiazepínicos e outros fármacos hipnóticos sedativos, incluindo o hemitartrato de zolpidem, e opioides, aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e óbito devido ao efeito aditivo depressor do SNC. Se o uso concomitante for necessário, limite a dose e a duração do uso concomitante de benzodiazepínicos e opioides (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Inibidores e indutores da CYP450

Compostos que inibem o citocromo P450 podem aumentar a atividade de alguns hipnóticos como o hemitartrato de zolpidem. O hemitartrato de zolpidem é metabolizado por várias enzimas hepáticas do citocromo P450: sendo as principais CYP3A4 com a contribuição da CYP1A2. O efeito farmacodinâmico do hemitartrato de zolpidem é menor quando é administrado com um indutor da CYP3A4 tal como a rifampicina e a Erva de São João. A Erva de São João mostrou ter uma interação farmacocinética com o hemitartrato de zolpidem. A $C_{máx}$ e a AUC médias foram diminuídas (33,7 e 30,0%, inferiores, respectivamente) para o hemitartrato de zolpidem administrado com Erva de São João em comparação com o hemitartrato de zolpidem administrado isoladamente. A coadministração da Erva de São João pode diminuir os níveis sanguíneos de hemitartrato de zolpidem. O uso concomitante não é recomendado.

Entretanto, quando o hemitartrato de zolpidem foi administrado com o itraconazol (um inibidor do CYP3A4), a farmacocinética e a farmacodinâmica, não foram significativamente modificadas. A relevância clínica destes resultados não é conhecida.

A coadministração de hemitartrato de zolpidem com o cetoconazol (200 mg, duas vezes ao dia), um potente inibidor CYP3A4, prolonga a meia-vida de eliminação do hemitartrato de zolpidem, aumenta o AUC total e diminui o “clearance” quando comparado com o hemitartrato de zolpidem mais placebo. Quando coadministrado com o cetoconazol, o AUC total aumenta modestamente (fator 1,83 quando comparado com o hemitartrato de zolpidem sozinho). Um ajuste de dosagem de hemitartrato de zolpidem não é necessário, mas os pacientes devem ser advertidos que a coadministração de hemitartrato de zolpidem com cetoconazol pode aumentar os efeitos sedativos.

A fluvoxamina é um potente inibidor da CYP1A2 e de moderado a fraco inibidor da CYP2C9 e CYP3A4. A coadministração de fluvoxamina pode aumentar os níveis sanguíneos de hemitartrato de zolpidem. O uso concomitante não é recomendado.

O ciprofloxacino tem se mostrado um moderado inibidor da CYP1A2 e CYP3A4. A coadministração de ciprofloxacino pode aumentar os níveis sanguíneos de hemitartrato de zolpidem. O uso concomitante não é recomendado.

Outros medicamentos

Quando o hemitartrato de zolpidem foi administrado junto com a varfarina, a digoxina, a ranitidina ou a cimetidina, nenhuma interação farmacocinética foi observada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: comprimido revestido circular, biconvexo, sem vinco, na cor vermelha.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento age rapidamente e por isso, deve ser sempre administrado por via oral imediatamente antes de deitar ou na cama. Este medicamento deve ser administrado em dose única e não deve ser readministrado na mesma noite.

O uso prolongado de hemitartrato de zolpidem não é recomendado e a duração do tratamento, deve ser a menor possível, e assim como para todos os hipnóticos, não deve ultrapassar quatro semanas:

-Insônia ocasional: de 2 a 5 dias

-Insônia transitória: de 2 a 3 semanas

O prolongamento do tratamento para além do período máximo não deve ocorrer sem uma reavaliação do estado do paciente, uma vez que o risco de abuso e dependência aumenta com a duração do tratamento (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Adultos abaixo de 65 anos: 2 comprimidos de 6,25 mg ao dia.

População Especial

- Adultos com idade acima de 65 anos ou pacientes debilitados

Considerando que pacientes idosos ou debilitados geralmente são mais sensíveis aos efeitos do hemitartrato de zolpidem, recomenda-se a administração de 1 comprimido de 6,25 mg ao dia.

- Pacientes com insuficiência hepática

Considerando que existe uma redução do “clearance” e do metabolismo do hemitartrato de zolpidem em pacientes com insuficiência hepática, recomenda-se a administração de 1 comprimido de 6,25 mg por dia. Esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados, em especial em pacientes idosos. O hemitartrato de zolpidem não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática severa.

- Pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose nesses pacientes.

- Pacientes Pediátricos

A segurança e eficácia do uso de hemitartrato de zolpidem não foram estabelecidas em pacientes pediátricos menores de 18 anos de idade. Desta forma, o hemitartrato de zolpidem não deve ser prescrito para esta população (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Uso Pediátrico”).

Liberação do princípio ativo

O hemitartrato de zolpidem apresenta uma liberação imediata de 60% do princípio ativo, e o restante da dose (40%) é liberado de maneira prolongada. Em comparação ao hemitartrato de zolpidem de liberação imediata, a máxima diferença de concentração sérica entre as duas apresentações foi observada entre 3 a 6 horas após a dose.

Risco de uso por via de administração não recomendada

Não há estudos dos efeitos de hemitartrato de zolpidem administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Existem evidências de que as reações adversas, particularmente certas reações no SNC, estão relacionadas com a dose.

Essas reações, em teoria, devem ser menores se o hemitartrato de zolpidem é administrado imediatamente antes do paciente deitar-se ou na cama. Essas reações ocorrem com mais frequência em pacientes idosos e no início da terapia. De acordo com as recomendações da CIOMS, têm-se utilizado os seguintes índices de frequência:

Reação muito comum ($\geq 1/10$)

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

Reação muito rara ($< 1/10.000$)

Desconhecida (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas reportadas no grupo recebendo o hemitartrato de zolpidem com uma incidência maior que no grupo do placebo em estudos clínicos são descritos abaixo:

Infecções e infestações

Comum: influenza.

Incomuns: gastroenterite, labirintite, infecção do trato respiratório inferior e superior e otite externa.

Distúrbios do sistema imunológico

Desconhecida: edema angioneurótico.

Distúrbios nutricionais e do metabolismo

Incomum: distúrbios do apetite.

Distúrbios psiquiátricos

Comuns: ansiedade, atraso psicomotor e desorientação

Incomuns: agitação, agressividade, sonambulismo (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”), depressão, alucinação incluindo alucinações visuais e hipnagógicas, apatia, regozijo ao comer, confusão, despersonalização, humor deprimido, desinibição, euforia, mudança de humor, pesadelo, sintomas de estresse.

Rara: distúrbios da libido.

Muito raras: desilusão e dependência (sintomas de abstinência ou efeitos de repercussão podem ocorrer após a descontinuação do tratamento).

Desconhecidas: acessos de raiva, comportamento inapropriado, comportamento complexo de sono, “delirium” (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

A maioria destes efeitos psiquiátricos indesejáveis está relacionada a reações paradoxais.

Distúrbios do Sistema Nervoso Central

Muito comuns: dor de cabeça e sonolência.

Comuns: tontura, distúrbios cognitivos tais como distúrbios da memória (diminuição da memória, amnésia, amnésia anterógrada) e distúrbios de atenção.

Incomuns: distúrbios do equilíbrio, hipoestesia, parestesia, ataxia, sensação de queimação, tontura postural, disgeusia, contrações musculares involuntárias e tremor.

Rara: nível de consciência deprimido e distúrbio de fala.

Distúrbios oculares

Comum: distúrbios visuais.

Incomuns: vermelhidão nos olhos, visão embaçada, percepção da profundidade visual alterada e astenopia.

Distúrbios dos ouvidos e labirinto

Incomuns: vertigem e zunido.

Distúrbios cardíacos

Incomum: palpitações.

Distúrbios respiratórios, torácico e mediastinal

Incomuns: tosse, garganta seca, irritação na garganta.

Muito rara: depressão respiratória (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: náusea e constipação.

Incomuns: vômito, desconforto abdominal, flatulência, movimentos intestinais frequentes e refluxo gastroesofágico.

Distúrbios hepatobiliares

Raras: lesão hepatocelular, colestática ou mista (vide “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”, “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “Advertência e Precauções”).

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Incomuns: rash, urticária, dermatite de contato e pele enrugada.

Distúrbios do tecido conjuntivo e musculoesquelético

Comuns: mialgia, câimbra muscular, dor na nuca e dor nas costas.

Incomum: artralgia e fraqueza muscular.

Distúrbios renais e urinários

Incomum: disúria.

Sistema reprodutivo e distúrbios da mama

Incomuns: dismenorreia, menorragia e secura vulvovaginal.

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Comum: fadiga.

Incomuns: astenia, desconforto no peito, sensação de embriaguez, influenza, letargia, dor e febre.

Rara: distúrbios da marcha e queda (predominantemente em pacientes idosos e quando o hemitartarato de zolpidem não foi administrado de acordo com as recomendações prescritas) (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Desconhecida: tolerância ao medicamento.

Laboratoriais

Incomuns: aumento da pressão sanguínea, aumento da temperatura corporal e aumento da frequência cardíaca.

Ferimento, envenenamento e complicações

Incomuns: contusão e ferimento na nuca.

Procedimentos cirúrgicos e médicos

Incomum: procedimento odontológico.

Circunstâncias sociais

Incomum: exposição a plantas venenosas.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas:

Nos casos de superdosagem envolvendo o hemitartrato de zolpidem em monoterapia ou associado a outros depressores do SNC (incluindo álcool), foram observados sintomas que variam da perda da consciência ao coma e sintomatologia mais severa, incluindo consequências fatais.

Tratamento:

Em casos de superdosagem, medidas sintomáticas e de suporte devem ser utilizadas. Se não houver vantagens no esvaziamento gástrico, deve ser administrado carvão ativado para reduzir a absorção. Se ocorrer estados de excitação, deve ser administrado algum sedativo. A utilização de flumazenil deve ser avaliada nos casos graves, porém a administração de flumazenil pode contribuir no aparecimento de sintomas neurológicos (convulsões).

O hemitartrato de zolpidem não é dialisável.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro 1.0043.1487

Registrado e produzido por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, 3565 – Itapevi – SP

CNPJ do titular do registro: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 09/01/2023.



CENTRAL DE ATENDIMENTO

www.eurofarma.com

euroatende@eurofarma.com

0800-704-3876



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Não aplicável	Não aplicável	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	-	VP/VPS	6,25 mg 12,5 mg

Turno XR
hemitartarato de zolpidem

Bula para profissional da saúde
Comprimido revestido de liberação prolongada
12,5 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Turno XR
hemitartrato de zolpidem
MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido de liberação prolongada 12,5 mg: embalagens com 30.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:

hemitartrato de zolpidem**.....12,5 mg**

excipientes* q.s.p.....1 comprimido

*Excipientes: alfalactose monoidratada, lactose monoidratada, celulose microcristalina, hipromelose, hemitartrato de potássio, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de titânio, dióxido de silício, azul de indigotina, sacarose, macrogol.

** Cada 12,5 mg de hemitartrato de zolpidem equivalem a 10 mg de zolpidem base livre.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

Este medicamento está indicado no tratamento de curta duração da insônia aguda ou transitória (curta duração) em pacientes que tem dificuldade para adormecer e/ou manter o sono.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Roth et al (2006), realizaram estudo duplo-cego, placebo controlado, com 212 pacientes adultos com insônia primária. Os pacientes fizeram uso de placebo ou hemitartrato de zolpidem (12,5 mg) por 3 semanas. O hemitartrato de zolpidem foi efetivo e seguro no tratamento da insônia primária em adultos e melhorou a manutenção, indução e duração do sono.

Walsh et al (2008), realizaram estudo duplo-cego, paralelo, com 205 voluntários idosos (≥ 65 anos) com insônia primária, comparando o hemitartrato de zolpidem (6,25 mg) e placebo durante 3 semanas de administração. Observou-se que os pacientes idosos que fizeram uso de hemitartrato de zolpidem (6,25 mg) apresentaram melhora significativa na indução e manutenção do sono.

Hindmarch et al (2006), realizaram um estudo randomizado, cruzado, duplo-cego, com pacientes idosos (≥ 65 anos) saudáveis, avaliou os efeitos residuais cognitivos e psicomotores do uso de hemitartrato de zolpidem (6,25 mg e 12,5 mg), flurazepam e placebo. Os dados obtidos demonstraram que o hemitartrato de zolpidem nas doses estudadas pode ser usado com segurança em pacientes idosos, sem a ocorrência de efeitos residuais cognitivos e psicomotores clinicamente significativos.

Estudo multicêntrico duplo-cego, com grupos paralelos foi realizado por Fava et al. (2009) para avaliar a eficácia e segurança do hemitartrato de zolpidem coadministrado ao escitalopram em pacientes com insônia e ansiedade generalizada como comorbidade. Os pacientes receberam escitalopram (10 mg/dia) associado a hemitartrato de zolpidem (12,5 mg) ou placebo, por 8 semanas. O *end-point* final foi a avaliação do tempo total de sono e os *end-points* finais foram, entre outros, a latência para início do sono, a qualidade do sono e a quantificação da ansiedade por meio de questionários específicos. O estudo concluiu que o hemitartrato de zolpidem melhorou significativamente o quadro de insônia e os sintomas relacionados ao dia seguinte. Com relação ao quadro de ansiedade, quando comparado ao grupo placebo, o zolpidem não melhorou esse sintoma durante o período estudado.

Moen, Plosker (2006) publicaram artigo de revisão sobre o hemitartrato de zolpidem onde concluíram que o hemitartrato de zolpidem proporciona um rápido início de ação na indução do sono e uma melhor manutenção do sono durante o meio da noite.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roth T, et al. Efficacy and safety of zolpidem-MR: A double-blind, placebo-controlled study in adults with primary insomnia. *Sleep Medicine*. 2006; 7, 397–406.

- Walsh JK, et al. Efficacy and safety of zolpidem extended release in elderly primary insomnia patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16(1):44-57.
- Hindmarch I, et al. A double-blind, placebo-controlled investigation of the residual psychomotor and cognitive effects of zolpidem-MR in healthy elderly volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62:5 538-545.
- Fava M, et al. Zolpidem extended-release improves sleep and next-day symptoms in comorbid insomnia and generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(3):222-30.
- Moen MD, Plosker GL. Zolpidem extended-release. *CNS Drugs* 2006;20(5):419-26.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O hemitartrato de zolpidem é um agente hipnótico pertencente ao grupo das imidazopiridinas.

Estudos experimentais demonstraram que o hemitartrato de zolpidem promove um efeito sedativo em doses muito inferiores àquelas necessárias para obtenção de um efeito anticonvulsivante, relaxante muscular ou ansiolítico.

Esses efeitos são devidos a uma atividade agonista seletiva sobre um receptor GABA-ÔMEGA, que modula a abertura do canal de cloro. O hemitartrato de zolpidem é um agonista preferencial da subclasse de receptores ômega 1 (BZD1). No homem, o hemitartrato de zolpidem encurta o tempo de indução ao sono, reduz o número de despertares noturnos e aumenta a duração total do sono, melhorando sua qualidade. Esses efeitos estão associados a um perfil eletroencefalográfico específico, diferente daquele observado com as benzodiazepinas. Estudos em laboratório de sono mostraram que o hemitartrato de zolpidem prolonga o estágio II do sono bem como os estágios de sono profundo (III e IV). Na dosagem recomendada, o hemitartrato de zolpidem não possui efeito sobre a duração total do sono paradoxal (fase REM).

Em humanos, a preservação do sono profundo (estágios 3 e 4 – sono de ondas leves) pode ser explicada pela ligação seletiva do hemitartrato de zolpidem aos receptores ômega-1.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética é caracterizada por absorção rápida e quase completa do trato gastrointestinal. Este medicamento exibe características de absorção bifásica, que resulta em rápida absorção inicial e concentração plasmática ampliada superior a 3 horas após administração. Consequentemente, as concentrações plasmáticas de hemitartrato de zolpidem rapidamente declinam com uma meia-vida de 2,8 horas.

Absorção: após administração oral, o hemitartrato de zolpidem apresenta uma biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 70%, com as concentrações plasmáticas máximas sendo alcançadas entre 1,5 e 2,5 horas.

Distribuição: em doses terapêuticas, o hemitartrato de zolpidem possui farmacocinética linear. A ligação às proteínas plasmáticas “in vitro” é da ordem de 92% e o volume de distribuição em adultos é de $0,54 \pm 0,02$ l/Kg.

A principal enzima do citocromo P450 envolvida na biotransformação hepática do hemitartrato de zolpidem é a CYP3A4.

Eliminação: o hemitartrato de zolpidem é metabolizado no fígado e eliminado na forma de metabólitos inativos, na urina (aproximadamente 56%) e nas fezes (aproximadamente 37%), não possuindo efeito indutivo sobre as enzimas hepáticas. A meia-vida plasmática é, em média, de 2,4 horas (0,7 a 3,5 horas).

Em pacientes idosos, após dose única de hemitartrato de zolpidem 6,25 mg, a concentração plasmática máxima aumentou de 18 para 56% e o AUC de 7 para 82% quando comparado com pacientes jovens após administração de hemitartrato de zolpidem 6,25 mg, sem alteração na meia-vida terminal (por volta de 3 horas).

Na presença de insuficiência hepática, o “clearance” do hemitartrato de zolpidem diminui e a meia-vida aumenta (aproximadamente de 10 horas). No caso de cirrose hepática um aumento de 5 vezes no AUC e 3 vezes na meia-vida foi observado.

Em pacientes com insuficiência renal, com ou sem diálise, há um aumento moderado (aproximadamente 30%) no volume de distribuição comparado a pacientes saudáveis. Outros parâmetros farmacocinéticos, como o “clearance”, AUC e meia-vida de eliminação não são afetados. Por essa razão, não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento está contraindicado em pacientes com: hipersensibilidade ao hemitartrato de zolpidem ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Este medicamento também não deve ser utilizado por pacientes com insuficiência respiratória severa e/ou aguda, com insuficiência hepática severa ou em pacientes que apresentaram comportamento complexo de sono após tomar este medicamento.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência respiratória severa e/ou aguda.

Este medicamento é contraindicado com insuficiência hepática severa.

Este medicamento é contraindicado para pacientes pediátricos.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose e por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

O hemitartrato de zolpidem deve ser usado com cautela em pacientes com síndrome da apneia do sono e miastenia gravis. No caso de sedativos/hipnóticos com curta duração de ação, pode ocorrer o fenômeno de retirada durante intervalo de dose. Este medicamento deve ser administrado em dose única e não deve ser readministrado durante a mesma noite. A menor dose diária efetiva de hemitartrato de zolpidem deve ser empregada e não deve exceder 12,5 mg (vide “Reações Adversas”).

Insuficiência respiratória

Como os hipnóticos têm a capacidade de causar depressão respiratória, precauções devem ser adotadas se o hemitartrato de zolpidem for prescrito a pacientes com a função respiratória comprometida (vide “Reações Adversas”).

Risco do uso concomitante com opioides

O uso concomitante de opioides com benzodiazepínicos ou outros fármacos hipnóticos sedativos, incluindo o hemitartrato de zolpidem, pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e óbito. Em virtude destes riscos, reserve a prescrição concomitante de opioides e benzodiazepínicos para o uso em pacientes nos quais as alternativas terapêuticas disponíveis sejam inadequadas.

Caso seja decidido pela prescrição de hemitartrato de zolpidem concomitantemente com opioides, prescreva a menor dose eficaz com duração mínima de uso concomitante, e acompanhe o paciente de perto quanto aos sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação (vide “Interações Medicamentosas”).

Insuficiência hepática

O zolpidem não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática severa uma vez que pode contribuir para encefalopatia. Vide “Posologia e Modo de Usar”, “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “Reações Adversas”.

PRECAUÇÕES

A causa primária da insônia deve ser identificada sempre que possível e os fatores causais tratados antes da prescrição de um hipnótico. A falta de efeito do tratamento após 7 a 14 dias de uso pode indicar a presença de um distúrbio psiquiátrico primário ou uma desordem física devendo o paciente ser reavaliado cuidadosamente em intervalos regulares.

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de hemitartrato de zolpidem em pacientes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Portanto, o hemitartrato de zolpidem não deve ser prescrito a crianças. Um estudo com duração de 8 semanas, realizado em pacientes pediátricos (6 - 17 anos) com insônia associada a déficit de atenção/hiperatividade, distúrbios psiquiátricos e do sistema nervoso, revelou as reações adversas mais frequentemente observadas no tratamento com o hemitartrato de zolpidem versus placebo e incluiu tontura (23,5% versus 1,5%), dor de cabeça (12,5% versus 9,2%) e alucinações (7,4% versus 0%) (vide “Posologia e Modo de Usar – Populações Especiais”).

Pacientes idosos

Vide recomendações no item “Posologia - Adultos com idade acima de 65 anos ou pacientes debilitados”.

Pacientes com doença psicótica

Hipnóticos como o hemitartrato de zolpidem não devem ser a medicação principal para o tratamento de pacientes psicóticos.

Amnésia

Sedativos e hipnóticos como o hemitartrato de zolpidem, podem causar amnésia anterógrada, que em geral ocorre algumas horas após administração. Por essa razão, aconselha-se tomar o medicamento imediatamente antes de deitar, sendo importante assegurar condições favoráveis para um sono ininterrupto de 7-8 horas.

Ideação suicida e depressão

Vários estudos epidemiológicos demonstraram um aumento da incidência de suicídio e tentativa de suicídio em pacientes com ou sem depressão, tratados com benzodiazepínicos e outros hipnóticos, incluindo o hemitartrato de zolpidem. A relação causal não foi estabelecida.

Como acontece com outros medicamentos sedativos/hipnóticos, o hemitartrato de zolpidem deve ser administrado com cautela em pacientes que apresentam sintomas de depressão e que podem apresentar tendências suicidas. A menor dose possível deve ser empregada nesses pacientes para evitar a superdose intencional. Depressão pré-existente pode ser desmascarada durante o uso de hemitartrato de zolpidem. Considerando que insônia pode ser um sintoma de depressão, o paciente deve ser reavaliado caso ela persista.

Outras reações psiquiátricas e “paradoxais”

Outras reações psiquiátricas e paradoxais como nervosismo, exacerbação da insônia, pesadelos, irritabilidade, agitação, agressividade, ilusões, acessos de raiva, alucinações, comportamento inapropriado e outros distúrbios de comportamento, podem ocorrer com o uso de sedativos e hipnóticos, como o hemitartrato de zolpidem. Nesse caso, o medicamento deve ser descontinuado. Essas reações são mais prováveis de ocorrer em idosos.

Sonambulismo e comportamentos associados

Comportamentos complexos de sono, incluindo dormir enquanto caminha, dormir enquanto dirige, e engajar em outras atividades enquanto não estiver totalmente acordado, podem ocorrer após o primeiro ou qualquer uso subsequente deste medicamento. Pacientes podem ferir-se gravemente ou ferir outros indivíduos durante esses comportamentos.

Essas lesões podem ser fatais. Outros comportamentos de sono associados (por exemplo, enquanto prepara e come alimentos, faz ligações ou atos sexuais) também foram reportados, acompanhado de amnésia para estes eventos.

Relatos de pós-comercialização mostram que comportamentos complexos de sono podem ocorrer com a administração isolada deste medicamento a doses recomendadas, com ou sem uso concomitante de álcool ou outros depressores do sistema nervoso central (SNC) (vide "Interações Medicamentosas"). Se o paciente apresentar algum destes comportamentos, a descontinuação imediata deste medicamento é recomendada. (vide item "4. CONTRAINDICAÇÕES").

Comprometimento psicomotor

Como outros medicamentos sedativos/hipnóticos, o hemitartrato de zolpidem tem efeitos de depressão do SNC.

O risco de comprometimento psicomotor, incluindo prejuízo na habilidade de dirigir, é aumentado se o hemitartrato de zolpidem é administrado em menos de 7-8 horas antes do início das atividades que requerem alerta mental; se é utilizada uma dose mais alta que a recomendada; ou se o hemitartrato de zolpidem é coadministrado com outros depressores do SNC, álcool, ou com outros medicamentos que elevam a concentração sanguínea de hemitartrato de zolpidem (vide "Interações Medicamentosas" e "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas").

Tolerância

Alguns sedativos/hipnóticos como o hemitartrato de zolpidem podem apresentar perda de eficácia dos efeitos hipnóticos após uso prolongado por algumas semanas.

Dependência

O uso do hemitartrato de zolpidem pode levar ao desenvolvimento de abuso e/ou dependência física ou psíquica. O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento. Casos de dependência foram relatados com maior frequência em pacientes tratados com hemitartrato de zolpidem por mais de 4 semanas. O risco de abuso e dependência é também maior em pacientes com histórico de distúrbios psiquiátricos e/ou abuso de álcool ou drogas. Este medicamento deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes em uso ou com histórico de abuso de álcool e drogas.

Na presença de dependência física, a descontinuação abrupta do hemitartrato de zolpidem pode causar o aparecimento de sintomas de abstinência: cefaleia, dor muscular, ansiedade e tensão extremas, agitação, confusão e irritabilidade.

Em casos severos, os seguintes sintomas podem ocorrer: desrealização, despersonalização, hiperacusia, dormência e formigamento das extremidades, hipersensibilidade à luz, barulho e a contatos físicos, alucinações, "delirium" e convulsões.

Insônia de rebote

A interrupção abrupta de um tratamento com hipnóticos em posologia e duração acima das recomendadas pode provocar insônia de rebote transitória (reaparecimento de insônia às vezes mais grave do que aquela que motivou o tratamento) e pode também causar outros sintomas (alterações do humor, ansiedade, agitação). Portanto, é importante que o paciente seja alertado quanto a este fenômeno e a posologia deve ser reduzida gradualmente para minimizá-lo.

No caso de sedativos/hipnóticos com curta duração de ação, o fenômeno de retirada pode se manifestar dentro do intervalo de dose.

Lesões severas

Devido às suas propriedades farmacológicas, o hemitartrato de zolpidem pode causar sonolência e diminuição do nível de consciência, que pode levar a quedas e, conseqüentemente, a lesões severas.

Pacientes com síndrome do QT longo

Um estudo eletrofisiológico cardíaco "in vitro" demonstrou que sob condições experimentais, utilizando concentrações muito altas e pluripotentes de células tronco, o hemitartrato de zolpidem pode reduzir o hERG relacionado aos canais de potássio. As conseqüências potenciais em pacientes com síndrome do QT longo congênito são desconhecidas.

Como precaução, a relação benefício/risco do tratamento com o hemitartrato de zolpidem em pacientes diagnosticados com síndrome do QT longo congênito deve ser cuidadosamente considerada.

Gravidez

O uso de hemitartrato de zolpidem não é recomendado durante a gravidez.

Estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva.

O hemitartrato de zolpidem atravessa a placenta.

Uma grande quantidade de dados coletados de estudos de coorte não demonstrou evidência de ocorrência de malformações após exposição a benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre de gravidez. No entanto, em certos estudos epidemiológicos caso-controle, observou-se aumento da incidência de fissura labial e palatina com benzodiazepínicos.

Casos de movimento fetal reduzido e variabilidade da frequência cardíaca fetal foram descritos após a administração de benzodiazepínicos durante o segundo e/ou terceiro trimestre da gravidez.

A administração de hemitartrato de zolpidem durante a fase final da gravidez ou durante o trabalho de parto, foi associada com efeitos no neonato, como hipotermia, hipotonia, dificuldades na alimentação (a qual pode resultar em um baixo ganho de peso) e depressão respiratória, em razão da ação farmacológica do produto. Casos de depressão respiratória neonatal severa foram reportados.

Além disso, crianças nascidas de mães que utilizaram sedativos/hipnóticos cronicamente durante os últimos estágios da gravidez podem ter desenvolvido dependência física e existe o risco de desenvolverem sintomas de abstinência após o nascimento. Recomenda-se adequado acompanhamento do recém-nascido no período pós-natal.

Se hemitartrato de zolpidem for prescrito para uma mulher em idade fértil, ela deve ser alertada para entrar em contato com seu médico sobre como parar o uso do produto se ela pretende ou suspeita que está grávida.

Categoria de risco na gravidez: categoria C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

Embora a concentração de hemitartrato de zolpidem no leite materno seja baixa, ele não deve ser utilizado por mulheres durante o período de amamentação.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Pacientes que dirigem veículos ou operam máquinas devem ser alertados para a possibilidade de risco de reações adversas incluindo sonolência, tempo de reação prolongado, tontura, visão borrada ou visão dupla e redução do estado de alerta e condução prejudicada na manhã seguinte à administração de hemitartrato de zolpidem. Para minimizar este risco, recomenda-se que a duração do sono seja de 7-8 horas.

Além disto, a coadministração de hemitartrato de zolpidem com álcool e outros depressores do SNC aumentam o risco destes efeitos.

Os pacientes devem ser advertidos para não consumir álcool ou outros medicamentos psicoativos enquanto utilizar o hemitartrato de zolpidem.

Atenção: contém 134,37 mg de lactose e 0,4712 mg de sacarose/comprimido revestido de liberação prolongada. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicosegalactose e por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.

Atenção: Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

Atenção: Contém o corante azul de indigotina que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

Este medicamento contém 12,5 mg de potássio/comprimido revestido de liberação prolongada, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes em dieta de restrição de potássio, com função renal reduzida ou que estejam utilizando medicamentos para controle de hipertensão arterial ou para o coração.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas em menos de 7-8 horas antes o início das atividades que requerem alerta mental; se é utilizada uma dose mais alta que a recomendada; ou se o zolpidem é coadministrado com outros depressores do SNC, álcool, ou com outros medicamentos que elevam a concentração sanguínea de zolpidem (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”), pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

O abuso deste medicamento pode causar dependência.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Álcool

A ingestão de hemitartrato de zolpidem juntamente com bebidas alcoólicas ou de medicamentos contendo álcool não é recomendada. O efeito sedativo pode ser potencializado quando hemitartrato de zolpidem é administrado em combinação com álcool além de afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Depressores do SNC

O aumento da depressão do Sistema Nervoso Central pode ocorrer no caso de uso concomitante com antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedativos, agentes antidepressivos, analgésicos narcóticos, drogas antiepiléticas, anestésicos e anti-histamínicos. O uso concomitante de hemitartrato de zolpidem com estes medicamentos podem aumentar a sonolência e o comprometimento psicomotor, incluindo a habilidade de dirigir. No caso de analgésicos narcóticos, pode ocorrer aumento da sensação de euforia levando a ocorrência de dependência psicológica.

Opioides

O uso concomitante de benzodiazepínicos e outros fármacos hipnóticos sedativos, incluindo o hemitartrato de zolpidem, e opioides, aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e óbito devido ao efeito aditivo depressor do SNC. Se o uso concomitante for necessário, limite a dose e a duração do uso concomitante de benzodiazepínicos e opioides (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Inibidores e indutores da CYP450

Compostos que inibem o citocromo P450 podem aumentar a atividade de alguns hipnóticos como o hemitartrato de zolpidem. O hemitartrato de zolpidem é metabolizado por várias enzimas hepáticas do citocromo P450: sendo as principais CYP3A4 com a contribuição da CYP1A2. O efeito farmacodinâmico de hemitartrato de zolpidem é menor quando é administrado com um indutor da CYP3A4 tal como a rifampicina e a Erva de São João. A Erva de São João mostrou ter uma interação farmacocinética com o hemitartrato de zolpidem. A $C_{máx}$ e a AUC médias foram diminuídas (33,7 e 30,0%, inferiores, respectivamente) para o hemitartrato de zolpidem administrado com Erva de São João em comparação com o hemitartrato de zolpidem administrado isoladamente. A coadministração da Erva de São João pode diminuir os níveis sanguíneos de hemitartrato de zolpidem. O uso concomitante não é recomendado.

Entretanto, quando o hemitartrato de zolpidem foi administrado com o itraconazol (um inibidor do CYP3A4), a farmacocinética e a farmacodinâmica, não foram significativamente modificadas. A relevância clínica destes resultados não é conhecida. A coadministração de hemitartrato de zolpidem com o cetoconazol (200 mg, duas vezes ao dia), um potente inibidor CYP3A4, prolonga a meia-vida de eliminação do hemitartrato de zolpidem, aumenta o AUC total e diminui o “clearance” quando comparado com o hemitartrato de zolpidem mais placebo. Quando coadministrado com o cetoconazol, o AUC total aumenta modestamente (fator 1,83 quando comparado com o hemitartrato de zolpidem sozinho). Um ajuste de dosagem de hemitartrato de zolpidem não é necessário, mas os pacientes devem ser advertidos que a coadministração de hemitartrato de zolpidem com cetoconazol pode aumentar os efeitos sedativos.

A fluvoxamina é um potente inibidor da CYP1A2 e de moderado a fraco inibidor da CYP2C9 e CYP3A4. A coadministração de fluvoxamina pode aumentar os níveis sanguíneos de hemitartrato de zolpidem. O uso concomitante não é recomendado.

O ciprofloxacino tem se mostrado um moderado inibidor da CYP1A2 e CYP3A4. A coadministração de ciprofloxacino pode aumentar os níveis sanguíneos de hemitartrato de zolpidem. O uso concomitante não é recomendado.

Outros medicamentos

Quando o hemitartrato de zolpidem foi administrado junto com a varfarina, a digoxina, a ranitidina ou a cimetidina, nenhuma interação farmacocinética foi observada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: comprimido revestido circular, biconvexo, sem vinco, na cor azul.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento age rapidamente e por isso, deve ser sempre administrado por via oral imediatamente antes de deitar ou na cama. Este medicamento deve ser administrado em dose única e não deve ser readministrado na mesma noite. O uso

prolongado de hemitartrato de zolpidem não é recomendado e a duração do tratamento, deve ser a menor possível, e assim como para todos os hipnóticos, não deve ultrapassar quatro semanas:

-Insônia ocasional: de 2 a 5 dias

-Insônia transitória: de 2 a 3 semanas

O prolongamento do tratamento para além do período máximo não deve ocorrer sem uma reavaliação do estado do paciente, uma vez que o risco de abuso e dependência aumenta com a duração do tratamento (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Adultos abaixo de 65 anos: 1 comprimido de 12,5 mg ao dia.

População Especial

- Adultos com idade acima de 65 anos ou pacientes debilitados

Considerando que pacientes idosos ou debilitados geralmente são mais sensíveis aos efeitos do hemitartrato de zolpidem, recomenda-se a administração de 1 comprimido de 6,25 mg ao dia.

- Pacientes com insuficiência hepática

Considerando que existe uma redução do “clearance” e do metabolismo do hemitartrato de zolpidem em pacientes com insuficiência hepática, recomenda-se a administração de 1 comprimido de 6,25 mg por dia. Esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados, em especial em pacientes idosos. Este medicamento não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática severa.

- Pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose nesses pacientes.

- Pacientes Pediátricos

A segurança e eficácia do uso de hemitartrato de zolpidem não foram estabelecidas em pacientes pediátricos menores de 18 anos de idade. Desta forma, o hemitartrato de zolpidem não deve ser prescrito para esta população (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Uso Pediátrico”).

Liberação do princípio ativo

O hemitartrato de zolpidem apresenta uma liberação imediata de 60% do princípio ativo, e o restante da dose (40%) é liberado de maneira prolongada. Em comparação ao hemitartrato de zolpidem de liberação imediata, a máxima diferença de concentração sérica entre as duas apresentações foi observada entre 3 a 6 horas após a dose.

Risco de uso por via de administração não recomendada

Não há estudos dos efeitos de hemitartrato de zolpidem administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Existem evidências de que as reações adversas, particularmente certas reações no SNC, estão relacionadas com a dose.

Essas reações, em teoria, devem ser menores se o hemitartrato de zolpidem é administrado imediatamente antes do paciente deitar-se ou na cama. Essas reações ocorrem com mais frequência em pacientes idosos e no início da terapia. De acordo com as recomendações da CIOMS, têm-se utilizado os seguintes índices de frequência:

Reação muito comum ($\geq 1/10$)

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

Reação muito rara ($< 1/10.000$)

Desconhecida (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas reportadas no grupo recebendo o hemitartrato de zolpidem com uma incidência maior que no grupo do placebo em estudos clínicos são descritos abaixo:

Infecções e infestações

Comum: influenza.

Incomuns: gastroenterite, labirintite, infecção do trato respiratório inferior e superior e otite externa.

Distúrbios do sistema imunológico

Desconhecida: edema angioneurótico.

Distúrbios nutricionais e do metabolismo

Incomum: distúrbios do apetite.

Distúrbios psiquiátricos

Comuns: ansiedade, atraso psicomotor, desorientação.

Incomuns: agitação, agressividade, sonambulismo (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”), depressão, alucinação, incluindo alucinações visuais e hipnagógicas, apatia, regozijo ao comer, confusão, despersonalização, humor deprimido, desinibição, euforia, mudança de humor, pesadelo, sintomas de estresse.

Rara: distúrbios da libido.

Muito rara: desilusão e dependência (sintomas de abstinência ou efeitos de repercussão podem ocorrer após a descontinuação do tratamento).

Desconhecidas: acessos de raiva, comportamento inapropriado comportamento complexo de sono, “delirium” (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

A maioria destes efeitos psiquiátricos indesejáveis está relacionada a reações paradoxais.

Distúrbios do Sistema Nervoso Central

Muito comuns: dor de cabeça e sonolência.

Comuns: tontura, distúrbios cognitivos tais como distúrbios da memória (diminuição da memória, amnésia, amnésia anterógrada) e distúrbios de atenção.

Incomuns: distúrbios do equilíbrio, hipoestesia, parestesia, ataxia, sensação de queimação, tontura postural, disgeusia, contrações musculares involuntárias e tremor.

Rara: nível de consciência deprimido e distúrbio de fala.

Distúrbios oculares

Comum: distúrbios visuais.

Incomuns: vermelhidão nos olhos, visão embaçada, percepção da profundidade visual alterada e astenopia.

Distúrbios dos ouvidos e labirinto

Incomuns: vertigem e zunido.

Distúrbios cardíacos

Incomum: palpitações.

Distúrbios respiratórios, torácico e mediastinal

Incomuns: tosse, garganta seca, irritação na garganta.

Muito rara: depressão respiratória (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: náusea e constipação.

Incomuns: vômito, desconforto abdominal, flatulência, movimentos intestinais frequentes e refluxo gastroesofágico.

Distúrbios hepatobiliares

Rara: lesão hepatocelular, colestática ou mista (vide “Posologia e Modo de Usar”, “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “Advertência e Precauções”).

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Incomuns: rash, urticária, dermatite de contato e pele enrugada.

Distúrbios do tecido conjuntivo e musculoesquelético

Comuns: mialgia, câimbra muscular, dor na nuca e dor nas costas.

Incomum: artralgia e fraqueza muscular.

Distúrbios renais e urinários

Incomum: disúria.

Sistema reprodutivo e distúrbios da mama

Incomuns: dismenorria, menorragia, secura vulvovaginal.

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Comum: fadiga.

Incomuns: astenia, desconforto no peito, sensação de embriaguez, influenza, letargia, dor, febre.

Rara: distúrbios da marcha, queda (predominantemente em pacientes idosos e quando o hemitartrato de zolpidem não foi administrado de acordo com as recomendações prescritas) (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Desconhecida: tolerância ao medicamento.

Laboratoriais

Incomuns: aumento da pressão sanguínea, aumento da temperatura corporal e aumento da frequência cardíaca.

Ferimento, envenenamento e complicações

Incomuns: contusão e ferimento na nuca.

Procedimentos cirúrgicos e médicos

Incomum: procedimento odontológico.

Circunstâncias sociais

Incomum: exposição a plantas venenosas.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas:

Nos casos de superdosagem envolvendo o hemitartrato de zolpidem em monoterapia ou associado a outros depressores do SNC (incluindo álcool), foram observados sintomas que variam da perda da consciência ao coma e sintomatologia mais severa, incluindo consequências fatais.

Tratamento:

Em casos de superdosagem, medidas sintomáticas e de suporte devem ser utilizadas. Se não houver vantagens no esvaziamento gástrico, deve ser administrado carvão ativado para reduzir a absorção. Se ocorrer estados de excitação, deve ser administrado algum sedativo. A utilização de flumazenil deve ser avaliada nos casos graves, porém a administração de flumazenil pode contribuir no aparecimento de sintomas neurológicos (convulsões).

O hemitartrato de zolpidem não é dialisável.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro 1.0043.1487

Registrado e produzido por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, 3565 – Itapevi – SP

CNPJ do titular do registro: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA.
O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.**

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 09/01/2023.



CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
euroatende@eurofarma.com
0800-704-3876



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Não aplicável	Não aplicável	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	-	VP/VPS	6,25 mg 12,5 mg