

Nocte Zolpidem

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

Hipnótico.

Fórmula: Cada Comprimido de NOCTE contiene: Hemitartrato de Zolpidem 10 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Anhídrido Silícico Coloidal, Talco, Estearato de Magnesio, Lactosa c.s.

Acción Terapéutica:

Hipnótico.

Indicaciones:

Tratamiento de corto plazo del insomnio, en caso que éste sea invalidante para el paciente.

Características Farmacológicas/Propiedades:

Acción Farmacológica:

El Zolpidem es una imidazopiridina, agonista selectivo de la subclase de receptores omega 1 (o benzodiazepínico 1), que constituye la unidad alfa del complejo receptor macromolecular GABA_A. Se une de manera preferencial al subtipo omega 1, contrariamente a las benzodiazepinas que se unen de manera no selectiva a los tres subtipos de receptores omega. La modulación de la apertura del canal de cloro por intermedio de este receptor lleva al efecto hipnótico específico del Zolpidem.

En el animal de experimentación, la unión selectiva de Zolpidem a los receptores omega 1 puede explicar la ausencia, con las dosis usuales, de efecto miorelajante y anticonvulsivante que se constatan normalmente con los hipnóticos no selectivos de los receptores omega 1. Los efectos de Zolpidem son antagonizados por el flumazenil.

En el ser humano, estos efectos se asocian con un perfil electroencefalográfico característico, diferente del de las benzodiazepinas. Los estudios con registro de sueño nocturno muestran que Zolpidem prolonga la fase II así como las fases de sueño profundo (III y IV). Esto se puede explicar por la unión selectiva de Zolpidem a los receptores omega 1. A la posología recomendada, el Zolpidem no tiene influencia sobre la duración total del sueño paradójico (REM o movimientos oculares rápidos)

Farmacocinética:

Absorción

Después de la administración oral, el Zolpidem presenta una biodisponibilidad de aproximadamente 70%, debida a una metabolización de primer paso moderada, con una concentración plasmática máxima obtenible entre 0,5 y 3 horas (140 ± 12 ng/ml para un comprimido de 10 mg).

Distribución

A las dosis terapéuticas su farmacocinética muestra un comportamiento lineal.

La fijación a proteínas plasmáticas es, en promedio, del 92,5% ± 0,1%. Su vida media plasmática en individuos sanos es, en promedio, 2,4 ± 0,2 horas y la duración de la acción persiste 6 horas después de la administración. Su volumen de distribución es de 0,5 ± 0,02 l/kg.

Metabolismo

La biotransformación del Zolpidem se lleva a cabo principalmente por el CYP 3A4, pero otras isoformas participan igualmente en la primera etapa de la oxidación.

Eliminación

El Zolpidem se elimina por metabolización hepática bajo la forma de metabolitos inactivos en la orina (56%) y con las heces (37%). Los mismos no ejercen ninguna influencia sobre la fijación del Zolpidem a las proteínas.

Situaciones especiales

En personas de edad avanzada se ha observado una disminución de la depuración hepática. La concentración máxima aumenta hasta en un 50 % sin que haya prolongación significativa de la vida media (3 horas, en promedio). El volumen de distribución disminuye a 0,34 ± 0,05 l/kg.

En pacientes con insuficiencia renal, estén o no en plan de diálisis, se observa una disminución moderada de la depuración. Los demás parámetros farmacocinéticos no se modifican. El Zolpidem no es dializable.

En los casos de insuficiencia hepática aumentan las concentraciones plasmáticas del Zolpidem. Su depuración se ve marcadamente disminuida y la vida media de eliminación se prolonga (aproximadamente 10 horas).

Posología/Dosificación-Modo de Administración:

Duración del tratamiento

Los tratamientos hipnóticos deben ser tan breves como sea posible y no deberían prolongarse por lo general por más de 4 semanas. En ciertos casos puede ser necesario continuar el tratamiento por más tiempo, lo cual no deberá llevarse a cabo sin una evaluación periódica del estado del paciente.

Posología

En todos los casos la toma deberá efectuarse inmediatamente antes de acostarse.

Adultos: La posología es de 1 comprimido de 10 mg.

Pacientes de edad avanzada (a partir de los 65 años), debilitados e insuficientes hepáticos: La posología recomendada es de 1/2 comprimido y sólo excepcionalmente será llevada a 1 comprimido.

En todos los casos, la posología no deberá superar 1 comprimido de 10 mg.

Contraindicaciones:

Antecedentes de alergia al principio activo o a cualquier componente de la formulación. Síndrome de apnea obstructiva del sueño. Insuficiencia respiratoria severa o aguda. Miastenia grave. Insuficiencia hepática severa. Galactosemia congénita, síndrome de malabsorción de la glucosa y de la galactosa o déficit de lactasa.

Adolescentes menores de 15 años: En el estado actual de los conocimientos, este medicamento no debe ser administrado a menores de 15 años.

Embarazo y lactancia: ver "Advertencias y precauciones".

Advertencias y Precauciones:

Debido a la presencia de lactosa como excipiente, este medicamento está contraindicado en caso de galactosemia congénita, síndrome de malabsorción de la glucosa y de la galactosa o déficit de lactasa.

Al prescribir un hipnótico, cualquiera que sea, se deben tener las siguientes precauciones:

De ser posible se debe identificar la causa del insomnio y eventualmente tratar los factores subyacentes antes de la prescripción.

La persistencia del insomnio luego de 7-14 días de tratamiento puede indicar la presencia de una patología psiquiátrica o psíquica subyacente. Por tanto se debe reevaluar, el estado del paciente minuciosamente a intervalos regulares.

Antes de prescribir hipnóticos se debe tener en cuenta lo siguiente:

• **Amnesia.** Los hipnóticos pueden ocasionar una amnesia anterógrada. La misma sobreviene, la mayoría de las veces, algunas horas después de la toma del producto. En consecuencia, se recomienda disponer en las condiciones más favorables para lograr un sueño ininterrumpido de 7 a 8 horas de duración.

• **Reacciones paradójicas y reacciones de tipo psiquiátrico.** En el curso del tratamiento con hipnóticos pueden aparecer síntomas tales como: nerviosismo, agravamiento del insomnio, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, cólera, pesadillas, sonambulismo, alucinaciones, comportamiento inapropiado y otros trastornos de conducta. En estos casos se debe interrumpir el tratamiento. Los pacientes de edad avanzada son más susceptibles a presentar estos síntomas.

• **Dependencia.** Si bien el Zolpidem, una imidazopiridina, no posee parentesco químico con las benzodiazepinas, actúa sobre el mismo complejo del receptor GABA_A. Hasta tanto se disponga de una experiencia más amplia, se requieren las siguientes precauciones con el uso de **NOCTE** en razón de la posible aparición de un fenómeno de dependencia:

La administración de hipnóticos puede conducir a una dependencia. Este riesgo aumenta en caso de administración prolongada, dosis elevadas o pacientes predispuestos. El riesgo también es importante en los pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos de dependencia alcohólica o toxicomanía. Estos pacientes deben ser vigilados atentamente.

Los síntomas de abstinencia sobrevienen luego de una interrupción brusca y, en los casos más benignos, se limitan a temblores, agitación, trastornos del sueño, estados de angustia, cefaleas y trastornos de la concentración. Además pueden manifestarse otros síntomas tales como sudoración, calambres musculares y cólicos abdominales, alteraciones de la percepción, y, en casos raros, delirios y crisis convulsivas.

Según la duración de acción del fármaco, los síntomas de abstinencia aparecen de algunas horas a una semana o más después de la interrupción del tratamiento.

A fin de disminuir al máximo el riesgo de dependencia, los hipnóticos se deben administrar tras un análisis profundo de la indicación y por un período lo más breve posible (por lo general, no más de 4 semanas). Se debe reexaminar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento. El tratamiento prolongado no está indicado más que para ciertos pacientes, y su beneficio en comparación con el riesgo es menos evidente.

A fin de evitar los síntomas de abstinencia, se recomienda una suspensión progresiva, durante la cual a las dosis se reduzcan gradualmente. Ante la aparición de síntomas de abstinencia, son indispensables una vigilancia médica muy estrecha y la toma a cargo del paciente.

• **Rebote del insomnio.** La interrupción del tratamiento con un hipnótico puede ocasionar un rebote transitorio del insomnio (reaparición en forma exagerada del insomnio inicial).

Asimismo se puede acompañar de otros síntomas, tales como: alteración del humor, ansiedad y agitación.

Es importante informar al paciente sobre la posibilidad de que sobrevengan estos fenómenos de rebote, de forma tal que permita minimizar la intensidad de la ansiedad y de los otros síntomas al suspender el tratamiento.

Se ha podido observar que en caso de utilización regular de hipnóticos de vida media corta, pueden sobrevenir ciertos síntomas de abstinencia entre dos tomas sucesivas, particularmente cuando la posología es elevada.

• **Acostumbramiento.** En el curso de la utilización repetida de hipnóticos durante varias semanas, puede sobrevenir una cierta pérdida de eficacia.

• **Poblaciones de Riesgo.**

• **Pacientes depresivos y psicóticos**

No se recomiendan los hipnóticos para el tratamiento inicial de la psicosis y no deben ser utilizados solos para tratar la depresión.

Si bien no se han demostrado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas ni farmacodinámicas con la fluoxetina (ver "Interacciones") en forma similar a otros hipnóticos, Zolpidem sólo se debe administrar con suma prudencia a los pacientes que presentan síntomas de depresión.

Debido al riesgo aumentado de tentativa suicida, se debe prescribir la menor cantidad posible, a fin de evitar toda sobredosis intencional.

Insuficiencia respiratoria

Es conocido que los hipnóticos alteran la función respiratoria. Los estudios farmacológicos en animales y en seres humanos con Zolpidem no han puesto en evidencia ningún efecto sobre los centros respiratorios en individuos normales. La utilización de Zolpidem en la insuficiencia respiratoria severa o aguda está contraindicada.

• **Insuficiencia hepática.** Ver "Posología/dosificación - modo de administración". La insuficiencia hepática severa es una contraindicación.

Pacientes de edad avanzada (a partir de los 65 años)

Ver "Posología/dosificación - modo de administración".

Duración del tratamiento

Ver "Posología/dosificación - modo de administración".

Efecto sobre la capacidad de conducir vehículos o de operar maquinaria

Se recomienda especial atención, particularmente para los conductores de vehículos y operarios de maquinaria, al riesgo eventual de somnolencia la mañana siguiente a la toma, asociado al uso de este medicamento como de otros hipnóticos. A fin de disminuir este riesgo y considerando la duración de acción del medicamento (ver "Farmacocinética"), se recomienda una noche completa de sueño (7-8 horas). También se debe tener en cuenta el riesgo de una amnesia anterógrada.

Embarazo

Si bien no existe evidencia de efectos teratogénicos ni embriotóxicos en el animal de experimentación, como medida de precaución este medicamento no se debe administrar durante el embarazo. Si se prescribe Zolpidem a una mujer en período de actividad reproductiva, se le debe advertir sobre la necesidad de interrumpir el tratamiento en caso de embarazo.

Los recién nacidos de madres que hayan tomado Zolpidem al final del embarazo o en el momento del parto pueden presentar síntomas tales como: hipotermia, hipotonía y una depresión respiratoria moderada. El niño puede presentar síntomas de abstinencia, si bien ningún caso ha sido reportado con Zolpidem.

Lactancia

Si bien el pasaje de Zolpidem a la leche materna es escaso, no se recomienda su administración durante el período de lactancia.

Interacciones:

Asociaciones desaconsejadas: alcohol. Riesgo de aumento del efecto sedante por el alcohol. La alteración del estado de alerta puede tornar peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria.

Asociaciones a tener en cuenta

Depresores del sistema nervioso central: El efecto depresor central puede acrecentarse en caso de asociación con: neurolepticos, hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepressivos, derivados morfínicos (analgésicos y antitusivos), anticonvulsivantes, anestésicos, antihistamínicos H1 con acción sedante.

En caso de asociación con fluoxetina o sertralina, antidepressivos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, se debe señalar que:

Con la fluoxetina no se ha observado ninguna interacción clínicamente significativa, sea de tipo farmacocinético o farmacodinámico.

Con la sertralina, la concentración máxima del Zolpidem se eleva significativamente y el T_{max} disminuye. Si bien esto no ha sido demostrado clínicamente, estos cambios podrían, teóricamente, acelerar el efecto hipnótico del Zolpidem.

En caso de administración de analgésicos narcóticos, la amplificación de la euforia puede igualmente facilitar la aparición de una dependencia psicológica.

Los inhibidores de ciertas enzimas hepáticas (en particular el citocromo P450) pueden aumentar la actividad de los hipnóticos. El metabolismo del Zolpidem en el hombre depende principalmente de la enzima 4, con la contribución de la enzima CYP450 1A2. El efecto farmacodinámico del Zolpidem sufre una disminución en caso de administración con rifampicina (un inductor de CYP450 3A4).

Se ha realizado un estudio de interacción con itraconazol, fármaco metabolizado por el CYP450 3A. A pesar del aumento del 35% en el área bajo la curva, no se observó ninguna consecuencia clínica. En conclusión, no es necesario modificar la dosis de Zolpidem en presencia de itraconazol. No se dispone de estudios con otros inhibidores del CYP450 3A.

No se ha observado ninguna interacción farmacocinética significativa en caso de administración concomitante de Zolpidem con: warfarina, digoxina, ranitidina o cimetidina.

Reacciones Adversas:

Aparecen en relación con la dosis, particularmente para ciertos efectos concernientes al sistema nervioso central. Como se recomienda en el párrafo "Posología/dosificación - modo de administración", debería haber en teoría menos efectos no deseados si el Zolpidem se toma inmediatamente antes de acostarse. Se los observa más frecuentemente en los pacientes de edad avanzada.

Los más frecuentes son: Somnolencia diurna, disminución del estado de alerta, episodios confusionales, fatiga, cefaleas, vértigo, miastenia, alteración de la marcha, diplopía.

Estos efectos aparecen más frecuentemente al comienzo del tratamiento.

• Amnesia

Amnesia anterógrada aislada o asociada a un comportamiento inadecuado. El riesgo de aparición de este síntoma aumenta con las dosis elevadas (ver "Posología/dosificación - modo de administración").

• Reacciones psiquiátricas y paradójicas

En el curso de la administración de Zolpidem pueden aparecer: nerviosismo, agitación, agravamiento del insomnio, irritabilidad, agresividad, delirio, cólera, pesadillas, alucinaciones, comportamiento inapropiado, sonambulismo y otros trastornos de conducta. Tales efectos aparecerán más probablemente en pacientes de edad avanzada.

• Dependencia

Si el Zolpidem se administra conforme a las recomendaciones concernientes a la posología, la duración del tratamiento, las advertencias y las precauciones, el riesgo de aparición de síntomas de abstinencia o de fenómenos de rebote es mínimo. Sin embargo, en los pacientes que posean antecedentes de abuso de alcohol, de toxicomanías o trastornos psiquiátricos y utilizan Zolpidem en forma distinta de la recomendada, se han observado casos de acostumbamiento, de síntomas de abstinencia o de rebote del insomnio con mayor frecuencia.

• Depresión

En el curso de un tratamiento con Zolpidem puede ponerse de manifiesto una depresión preexistente. El insomnio puede ser un síntoma indicador de depresión; se deberá reevaluar al paciente si el insomnio persiste.

Se han reportado casos raros de alteraciones hepáticas en pacientes bajo tratamiento con Zolpidem: elevación de las enzimas hepáticas, aumento de bilirrubinemia, casos aislados de hepatitis severa con ictericia. Se puede sospechar una relación de causalidad entre la toma de Zolpidem y las alteraciones hepáticas en ciertos casos aislados, según la cronología de aparición y la evolución de los trastornos, en función del comienzo y de la suspensión del tratamiento con Zolpidem.

Sobredosificación:

Como en todos los casos de sobredosis, se debe siempre considerar la eventualidad de una polintoxicación, porque la misma puede agravar el pronóstico.

Los datos disponibles en la actualidad sobre los casos de monointoxicación con Zolpidem han mostrado alteraciones de la consciencia que van desde una somnolencia hasta un coma leve. El pronóstico siempre ha sido favorable para dosis de Zolpidem de hasta 400 mg

En el curso de una sobredosis de Zolpidem asociado con otros tratamientos depresores del sistema nervioso central o con alcohol, se ha descrito una sintomatología más severa, a veces fatal.

En caso de sobredosis es conveniente tomar las medidas habituales de precaución: trasladar al paciente a un centro especializado, vigilar los parámetros cardiorespiratorios, eventualmente, lavado gástrico. Si no hubiera beneficio en vaciar el estómago, administrar carbón activado para reducir la absorción.

No se deben administrar fármacos sedantes, incluso en casos de agitación.

Puede considerarse la administración de flumazenil en función de la gravedad de los síntomas. La misma puede ser útil para el diagnóstico y/o el tratamiento de una sobredosis intencional o accidental de Zolpidem. El antagonismo del flumazenil por la acción del Zolpidem puede favorecer la aparición de trastornos neurológicos (convulsiones)

Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, por ejemplo:

- Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;
- Hospital de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115;
- Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Presentaciones: Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 30°C) y de la humedad excesiva.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **NOCTE DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente. Certificado Nro.: 43.916

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Prospecto autorizado por la ANMAT Disp. Nro.:



Laboratorios Bagó S.A.
Investigación y Tecnología Argentina

Adm.: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF).

Tel.: (011) 4344-2000/19. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Julio C. Marangoni. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). Tel.: (0221) 425-9550/54. La Plata. Pcia. de Buenos Aires.