



**LUNE**

**(hemitartarato de zolpidem)**

**Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.**

**Comprimido revestido**

**10mg**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:****Lune****hemitartarato de zolpidem****MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.****APRESENTAÇÃO**

Comprimido revestido.

Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém:

hemitartarato de zolpidem.....10mg

excipientes q.s.p. ....1 comprimido revestido

(lactose, celulose microcristalina, amido, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício coloidal e opadry branco (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol e talco)).

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de curta duração da insônia ocasional, transitória ou crônica.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O zolpidem tem se mostrado efetivo no tratamento continuado da insônia em vários estudos observacionais. Estivill E, et al, realizaram um estudo envolvendo 245 pacientes, zolpidem foi associado com significativa melhora da qualidade de sono e menor sonolência durante o dia quando comparado com placebo ( $p < 0,05$ ). A segurança de zolpidem foi muito satisfatória e similar à do placebo.

Herve A, et al, realizaram um estudo aberto com zolpidem demonstrou que o mesmo melhorou as mensurações de sono como latência para o sono, despertares noturnos e aumento da duração do sono, durante 35 dias de tratamento. Tolerância não é comum nas doses recomendadas.

Bhat A, et al, realizaram estudos clínicos envolvendo mais de 3.000 pacientes que fizeram uso do zolpidem, se necessário, demonstraram que esse tipo de aplicabilidade é factível, efetiva e bem tolerada. Além disso, os resultados dos estudos indicaram que pacientes com insônia crônica são capazes de limitar o uso desse medicamento, demonstrando não haver tendência de aumento do uso do mesmo ao longo do tempo.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Estivill E, et al. Consensus on drug treatment, definition and diagnosis for insomnia. Clinical Drug Investigation 2003; 23(6): 351-85.
- 2 - Herve A, et al. Efficacy and safety of zolpidem administered 'as needed' in primary insomnia: results of a double-blind, placebo-controlled study. Clinical Drug Investigation 2001, 21(6): 391-400.
- 3 - Bhat A, et al. Pharmacotherapy of insomnia. Expert Opin. Pharmacother 2008 9(3): 351-362.
- 4 - Hajak G, Geisler P. Experience with zolpidem "as needed" in primary care settings. CNS Drugs 2004 18 Suppl. 1: 35-40.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

O zolpidem é um agente hipnótico não benzodiazepínico pertencente ao grupo das imidazopiridinas.

Estudos experimentais demonstraram que zolpidem promove um efeito sedativo em doses muito inferiores às 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 zolpidem é um agonista preferencial da subclasse de receptores ômega 1 (BZD1). No homem, 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 zolpidem prolonga o estágio II do sono bem como os estágios de sono profundo (III e IV). Na dosagem recomendada, o 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

Absorção: após administração oral, o zolpidem apresenta uma biodisponibilidade de aproximadamente 70%, com as concentrações plasmáticas máximas sendo alcançadas entre 0,5 e 3 horas.

Distribuição: em doses terapêuticas, zolpidem possui farmacocinética linear. A ligação às proteínas plasmáticas é da ordem de 92% e o volume de distribuição em adultos é de  $0,54 \pm 0,021$ /Kg.

Eliminação: zolpidem é metabolizado no fígado e eliminado na forma de metabólitos inativos, na urina (aproximadamente 60%) e nas fezes (aproximadamente 40%), 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, observa-se uma diminuição na depuração hepática, havendo um aumento de cerca de 50% nas concentrações de pico, sem prolongamento significativo na meia-vida (média: 3 horas). O volume de distribuição apresenta-se reduzido em  $0,34 \pm 0,05$ L/Kg.

Na presença de insuficiência renal, com ou sem diálise, ocorre uma leve diminuição na depuração renal, mas os outros parâmetros cinéticos não são alterados. O zolpidem não é dialisável.

A biodisponibilidade encontra-se aumentada em pacientes com insuficiência hepática. A depuração é consideravelmente reduzida e a meia-vida prolongada (aproximadamente 10 horas).

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Lune é contraindicado em pacientes com: hipersensibilidade ao 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.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### Advertências

O 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.

Lune deve ser administrado em dose única e não deve ser readministrado durante a mesma noite. A menor dose diária efetiva de zolpidem deve ser empregada e não deve exceder 10mg.

##### • Insuficiência respiratória

Como os hipnóticos têm a capacidade de causar depressão respiratória, precauções devem ser adotadas se 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 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 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 itens “Posologia e modo de usar”, “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 em intervalos regulares.

##### • Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de zolpidem em pacientes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Portanto, o zolpidem não deve ser prescrito nesta população. Um estudo com duração de 8 semanas, realizado em pacientes pediátricos (6 - 17 anos) com insônia associada à déficit de atenção/hiperatividade, distúrbios psiquiátricos e do sistema nervoso, revelou as reações adversas mais frequentemente observadas no tratamento com zolpidem versus placebo e incluíram 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 zolpidem, não devem ser a medicação principal para o tratamento de pacientes psicóticos.

- **Amnésia**

Sedativos e hipnóticos como o 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 demonstram um aumento da incidência de suicídio e tentativa de suicídio em pacientes com ou sem depressão, tratados com benzodiazepínicos e outros hipnóticos, incluindo zolpidem. A relação causal não foi estabelecida.

Como acontece com outros medicamentos sedativos/hipnóticos, o 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 preexistente pode ser desmascarada durante o uso 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 exacerbação da insônia, pesadelos, nervosismo, irritabilidade, agitação, agressividade, acessos de raiva, ideias delirantes, alucinações, comportamento inapropriado e outros distúrbios de comportamento, podem ocorrer com o uso de sedativos e hipnóticos, como o 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 (ex.: 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 “Contraindicações?”).

- **Comprometimento psicomotor**

Como outros medicamentos sedativos/hipnóticos, o zolpidem tem efeitos de depressão do SNC. O risco de comprometimento psicomotor, incluindo prejuízo na habilidade de dirigir, é aumentado se o 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 zolpidem é coadministrado com outros depressores do SNC, álcool, ou com outros medicamentos que elevam a concentração sanguínea de zolpidem (vide “Interações medicamentosas” e “Advertências e precauções - Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas”).

- **Tolerância**

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

- **Dependência**

O uso do 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 Lune 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. Lune 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 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 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 zolpidem pode reduzir o hERG relacionado aos canais de potássio. As conseqüências potenciais em pacientes com Síndrome do QT Longo Congênita são desconhecidas. Como precaução, a relação benefício/risco do tratamento com zolpidem em pacientes diagnosticados com Síndrome do QT Longo Congênito deve ser cuidadosamente considerada.

- **Submissão química (uso ilícito de drogas para fins criminosos)**

O rápido início da sedação, associado às características amnésicas do Lune, particularmente quando combinado com álcool, administrado sem o conhecimento da vítima, provou induzir incapacidade e, assim, facilitar ações criminosas (que podem ser perigosas). Os prestadores de cuidados de saúde devem prescrever o Lune de acordo com a sua avaliação clínica e apenas em caso de necessidade médica, uma vez que pode ser utilizada ilicitamente para submissão química.

## **Gravidez**

O uso de zolpidem não é recomendado durante a gravidez.

Estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva. O 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 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 Lune 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 suspeitar que está grávida.

**Categoria de risco na gravidez: categoria C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

## **Lactação**

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

**Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.**

#### **Outros grupos de risco**

- Deve-se tomar extremo cuidado com pacientes com história de alcoolismo ou dependência a drogas.
- Deve-se ter cuidado com pacientes com insuficiência hepática, pois nesses pacientes, o clearance e o metabolismo do zolpidem estão reduzidos. Por isso, nesses casos, a dose inicial deve ser de 5mg e pacientes idosos devem ter atenção especial. Caso a resposta clínica em adultos (abaixo de 65 anos) seja inadequada e o medicamento bem tolerado, pode-se aumentar a dose para 10mg.

#### **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 zolpidem. Para minimizar este risco, recomenda-se que a duração do sono seja de 7-8 horas.

**Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, 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.**

Além disto, a coadministração 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 zolpidem.

**Atenção: Contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.**

**Atenção: Contém o corante dióxido de titânio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **• álcool**

Ingestão de Lune juntamente com bebidas alcoólicas ou de medicamentos contendo álcool não é recomendada. O álcool promove uma intensificação do efeito de sedativos e hipnóticos ou de substâncias relacionadas, com reflexo sobre a vigilância, aumentando o risco na condução de veículos ou na operação de 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 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 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 “Advertências e precauções”).

### **• Inibidores e indutores da CYP450**

Compostos que inibem o citocromo P450 podem aumentar a atividade de alguns hipnóticos como o zolpidem. O zolpidem é metabolizado por várias enzimas hepáticas do citocromo P450: sendo as principais CYP3A4 com a contribuição da CYP1A2. O efeito farmacodinâmico 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 zolpidem. A  $C_{\text{máx}}$  e a AUC médias foram diminuídas (33,7 e 30,0%, inferiores, respectivamente) para o zolpidem administrado com Erva de São João em

comparação com o zolpidem administrado isoladamente. A coadministração da Erva de São João pode diminuir os níveis sanguíneos de zolpidem. O uso concomitante não é recomendado.

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

#### • Outros medicamentos

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

#### Alimento

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de alimentos na ação de Lune.

### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30°C).

Prazo de validade: 36 meses.

**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.**

Lune apresenta-se como comprimido revestido de coloração branca ou esbranquiçada, biconvexo e de superfície lisa em ambos os lados e livre de defeitos físicos.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Lune age rapidamente e por isso, deve ser sempre administrado imediatamente antes de deitar ou na cama. O comprimido revestido deve ser tomado com líquido, por via oral.

Lune deve ser administrado em dose única e não deve ser readministrado na mesma noite.

O uso prolongado do zolpidem não é recomendado e a duração do tratamento deve ser a menor possível, e assim como com todos os hipnóticos, não deve ultrapassar a 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 “Advertências e precauções”).

**Adultos abaixo de 65 anos:** um comprimido revestido de 10mg por dia.

#### População especial

##### - Adultos com idade acima de 65 anos ou com insuficiência hepática

Considerando que pacientes idosos ou debilitados geralmente são mais sensíveis aos efeitos do zolpidem, recomenda-se a administração de ½ comprimido revestido (5mg) por dia. A dose somente deve ser aumentada para um comprimido revestido (10mg) em casos excepcionais. **A dosagem não deve exceder 10mg por dia.**

##### - Pacientes com insuficiência hepática

Considerando que existe uma redução da depuração (clearance) e do metabolismo do zolpidem em pacientes com insuficiência hepática, recomenda-se a administração de 5mg por dia. Esses pacientes devem



ser cuidadosamente monitorados, em especial em pacientes idosos. Caso a resposta clínica em adultos (abaixo de 65 anos) seja inadequada e o medicamento bem tolerado, pode-se aumentar a dose para 10mg.

#### **- Pacientes pediátricos**

A segurança e eficácia do uso de zolpidem não foram estabelecidas em pacientes pediátricos menores de 18 anos. Desta forma, o zolpidem não deve ser prescrito para esta população (vide “Advertências e precauções – Uso pediátrico”).

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

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Existem evidências de que as reações adversas, particularmente certas reações no SNC, estão relacionadas com a dose usada de zolpidem. Essas reações, em teoria, devem ser menores se o 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.

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).

#### **Distúrbios do sistema imunológico**

Desconhecida: edema angioneurótico.

#### **Distúrbios psiquiátricos**

Comuns: alucinações, agitação, pesadelos, depressão (vide “Advertências e precauções”).

Incomuns: confusão, irritabilidade, inquietação, agressividade, sonambulismo (vide “Advertências e precauções”) e humor eufórico.

Rara: alteração na libido.

Muito raras: desilusão e dependência (sintomas de retirada ou efeito rebote podem ocorrer após a descontinuação do tratamento).

Desconhecidas: acessos de raiva, comportamento inapropriado comportamento complexo de sono, “delirium” (vide “Advertências e precauções”).

A maioria dos distúrbios psiquiátricos está relacionada com reações paradoxais, estado de euforia.

#### **Distúrbios do Sistema Nervoso Central**

Comuns: sonolência, dor de cabeça, tontura, insônia exacerbada, distúrbios cognitivos tais como amnésia anterógrada (os efeitos da amnésia podem estar associados a um comportamento inapropriado).

Incomuns: parestesia, tremor, distúrbio de atenção e distúrbio de fala.

Rara: nível de consciência deprimido.

#### **Distúrbios oculares**

Incomuns: diplopia e visão turva.

Rara: deficiência visual.

#### **Distúrbios respiratórios, torácico e mediastinal**

Muito rara: depressão respiratória (vide “Advertências e precauções”).

#### **Distúrbios gastrintestinais**

Comuns: diarreia, náusea, vômito e dor abdominal.

#### **Distúrbios hepatobiliares**

Incomum: aumento das enzimas hepáticas,

Rara: lesão hepatocelular, colestática ou mista (vide “Posologia e modo de usar”, “Contraindicações” e “Advertências e precauções”).

#### **Distúrbios do metabolismo e nutricionais**

Incomum: distúrbios do apetite.

**Distúrbios da pele e tecido subcutâneo**

Incomuns: rash, prurido e hiperidrose.

Rara: urticária.

**Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo**

Comum: dor nas costas.

Incomuns: artralgia, mialgia, espasmos musculares, dor no pescoço e fraqueza muscular.

**Infecções e infestações**

Comuns: infecção do trato respiratório superior e infecção do trato respiratório inferior.

**Distúrbios gerais**

Comuns: fadiga.

Rara: distúrbios de marcha, queda (principalmente em pacientes idosos e quando zolpidem não é administrado de acordo com as recomendações) (vide “Advertências e precauções”).

Desconhecida: tolerância ao medicamento.

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

**10. SUPERDOSE****Sinais e sintomas:**

Nos casos de superdose envolvendo o 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 superdose, 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 zolpidem não é dialisável.

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

### III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7817.0857

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.  
O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.**



**Registrado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.**

Rua Bonnard (Green Valley I) nº 980 – Bloco 12, Nível 3, Sala A - Alphaville Empresarial – Barueri – SP  
CEP 06465-134 C.N.P.J.: 61.082.426/0002-07 - Indústria Brasileira

**Produzido por: Zydus Lifesciences Limited.**

Ahmedabad – Índia

**Importado por: Zydus Nikkho Farmacêutica LTDA.**

Serra/ES.



## Anexo B

### 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 do expediente | Assunto                                                                                        | Data de aprovação | Itens de bula                                                                                                                                           | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 15/10/2018                    | 0996486/18-0   | 10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12                                | 15/10/2018                                   | 0996486/18-0     | 10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12                                | 15/10/2018        | Versão Inicial                                                                                                                                          | VP/VPS           | Comprimido revestido       |
| 17/10/2018                    | 1004782/18-4   | 10756 - SIMILAR - Notificação de Alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade | 17/10/2018                                   | 1004782/18-4     | 10756 - SIMILAR - Notificação de Alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade | 17/10/2018        | I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO<br>Adição da frase sobre intercambialidade, segundo RDC nº 58/2014.                                                    | VP/VPS           | Comprimido revestido       |
| 20/12/2019                    | 3522747/19-8   | 10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                        | 20/12/2019                                   | 3522747/19-8     | 10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12                        | 20/12/2019        | 3.QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? | VP               | Comprimido revestido       |
|                               |                |                                                                                                |                                              |                  |                                                                                                |                   | 4. CONTRAINDICAÇÕES<br>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>9. REAÇÕES ADVERSAS                                                                              | VPS              |                            |
| 11/11/2020                    | 3965412/20-5   | 10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                        | 11/11/2020                                   | 3965412/20-5     | 10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                        | 11/11/2020        | III-DIZERES LEGAIS                                                                                                                                      | VP               | Comprimido revestido       |
|                               |                |                                                                                                |                                              |                  |                                                                                                |                   |                                                                                                                                                         | VPS              |                            |

|            |              |                                                                                     |            |              |                                                                                     |            |                                                                                                                                                     |        |                         |
|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------|
| 07/01/2022 | 0097877/22-1 | 10450 - SIMILAR -<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de Bula – RDC<br>60/12 | 07/01/2022 | 0097877/22-1 | 10450 - SIMILAR -<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de Bula – RDC<br>60/12 | 07/01/2022 | III-DIZERES LEGAIS                                                                                                                                  | VP     | Comprimido<br>revestido |
|            |              |                                                                                     |            |              |                                                                                     |            | 9.REAÇÕES ADVERSAS<br>III-DIZERES LEGAIS                                                                                                            | VPS    |                         |
| 14/02/2023 | 0152873/23-6 | 10450 - SIMILAR -<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de Bula – RDC<br>60/12 | 14/02/2023 | 0152873/23-6 | 10450 - SIMILAR -<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de Bula – RDC<br>60/12 | 14/02/2023 | III-DIZERES LEGAIS                                                                                                                                  | VP?VPS | Comprimido<br>revestido |
| 12/03/2025 |              | 10450 - SIMILAR -<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de Bula – RDC<br>60/12 | 12/03/2025 |              | 10450 - SIMILAR -<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de Bula – RDC<br>60/12 | 12/03/2025 | 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR<br>ESTE MEDICAMENTO?<br>5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO<br>POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?<br>III- DIZRES LEGAIS | VP     | Comprimido<br>revestido |
|            |              |                                                                                     |            |              |                                                                                     |            | 4. CONTRAINDICAÇÕES<br>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR                                                                  | VPS    |                         |