

STILNOX[®]
(hemitartarato de zolpidem)
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Comprimidos revestidos
10 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

STILNOX®

hemitartrato de zolpidem

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos 10 mg: embalagem com 20.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 10 mg de hemitartrato de zolpidem.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, hipromelose, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de titânio, macrogol 400.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento 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 a 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 3000 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 $0,54 \pm 0,02$ l/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

STILNOX é contraindicado nos casos de: hipersensibilidade ao zolpidem ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Este medicamento também não deve ser utilizado por pacientes com insuficiência respiratória severa ou aguda ou com insuficiência hepática severa.

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

STILNOX 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 10 mg.

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.

Insuficiência hepática

STILNOX 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 idosos

Pacientes idosos ou debilitados podem apresentar uma sensibilidade maior aos efeitos do zolpidem. Nessas pessoas, recomenda-se uma dose de 5 mg (a dose de 10 mg não deve ser excedida). Recomenda-se um acompanhamento mais estrito neste tipo de paciente. A posologia preconizada para pacientes acima de 65 anos deve ser rigorosamente seguida.

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de zolpidem em pacientes com idade inferior à 18 anos não foram estabelecidas. Portanto, 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%).

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.

Depressão

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 paradoxais e de tipo psiquiátrico

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

Caminhar enquanto dorme e outros comportamentos associados como: dormir enquanto dirige, prepara e come alimentos, fala ao telefone ou no ato sexual, acompanhado de amnésia para estes eventos, foi observado em pacientes que utilizaram zolpidem e não estavam totalmente acordados. O uso concomitante de zolpidem com álcool ou outros depressores do SNC parece aumentar o risco desses comportamentos assim como o uso de zolpidem acima da dose máxima recomendada. Deve-se considerar a descontinuação do tratamento com zolpidem em pacientes que relatam esses comportamentos (por exemplo, dormir enquanto dirige), devido ao risco para estes pacientes e outros (vide “Interações Medicamentosas – Álcool” e “Reações Adversas – Distúrbios psiquiátricos”).

Comprometimento psicomotor

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.

Tolerância

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

Dependência

O uso de sedativos/hipnóticos como zolpidem, pode levar ao desenvolvimento de dependência física ou psíquica, assim como, o uso repetido por algumas semanas pode resultar em perda de eficácia. Estas características, entretanto, não foram observadas com o uso de zolpidem nas doses e duração de tratamento recomendadas. O risco de dependência aumenta com a dose e duração do tratamento. Este risco é aumentado em pacientes com distúrbios psiquiátricos, história de alcoolismo ou abuso de drogas. STILNOX só deve ser administrado a este grupo de pacientes sob cuidadosa supervisão médica.

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 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, zolpidem pode causar sonolência e diminuição do nível de consciência, que pode levar a quedas e, consequentemente, a lesões severas.

Gravidez e lactação

Deve-se evitar o uso de zolpidem durante a gravidez, como medida de precaução. Dados a respeito da utilização de zolpidem em pacientes grávidas, são inexistentes ou muito limitados. Estudos em animais não indicaram efeitos embriotóxicos.

Se prescrito a mulheres em idade fértil, deve-se orientar a paciente a contatar o médico a respeito da interrupção do tratamento, quando houver intenção ou suspeita de gravidez.

Em caso de utilização de zolpidem durante os três últimos meses da gravidez ou durante o trabalho de parto, efeitos no neonato como hipotermia, hipotonia e depressão respiratória moderada, podem ocorrer em razão da ação farmacológica do produto. Casos de depressão respiratória neonatal severa foram reportados quando zolpidem foi usado junto com outro depressor do SNC no final da gravidez.

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.

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

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

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 5 mg 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 10 mg.

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 na manhã seguinte à administração de zolpidem. Para minimizar este risco, recomenda-se que a duração do sono seja de 7-8 horas.

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 zolpidem.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Depressores do SNC

O aumento da depressão do Sistema Nervoso Central pode ocorrer no caso de uso concomitante com antipsicóticos (neurolepticos), 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.

Inibidores e indutores da CYP450

Compostos que inibem o citocromo P450 podem aumentar a atividade de alguns hipnóticos como o zolpidem. STILNOX é metabolizado por várias enzimas hepáticas do citocromo P450: sendo as principais CYP3A4 com a contribuição da CYP1A2. O efeito farmacodinâmico de STILNOX é menor quando é administrado com rifampicina (um indutor de CYP3A4). Entretanto, quando STILNOX foi administrado com 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 cetoconazol (200 mg, 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 zolpidem mais placebo. Quando coadministrado com cetoconazol, o AUC total aumenta modestamente (fator 1,83 quando comparado com zolpidem sozinho). Um ajuste de dosagem de zolpidem não é necessário, mas os pacientes devem ser advertidos que a coadministração 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 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 STILNOX foi administrado junto com warfarina, digoxina, ranitidina ou cimetidina, nenhuma interação farmacocinética foi observada.

Álcool

A ingestão de STILNOX 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.

Exame laboratorial

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de STILNOX em testes laboratoriais.

Alimento

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

STILNOX deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 36 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

Comprimidos revestidos de coloração branca com sulco em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

STILNOX age rapidamente e por isso, deve ser sempre administrado imediatamente antes de deitar ou na cama..

O comprimido deve ser tomado com líquido, por via oral.

O uso prolongado do zolpidem não é recomendado e a duração do tratamento, 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.

Em alguns casos pode ser necessário manter o tratamento por um período mais longo. Isso só deverá ser feito após uma reavaliação do estado clínico do paciente.

Adultos abaixo de 65 anos: um comprimido de 10 mg 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 (5 mg) por dia. A dose somente deve ser aumentada para um comprimido (10 mg) 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 5,0 mg 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 10 mg.

Pacientes Pediátricos: A segurança e eficácia do uso de zolpidem não foram estabelecidas em pacientes pediátricos menores de 18 anos de idade. Desta forma, zolpidem não deve ser prescrito para esta população.

Não há estudos dos efeitos de STILNOX 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 com os dados disponíveis.

Distúrbios do sistema imunológico

Desconhecida: edema angioneurótico.

Distúrbios psiquiátricos

Comuns: alucinações, agitação, pesadelos.

Incomuns: confusão, irritabilidade.

Desconhecidas: nervosismo, agressividade, desilusão, acessos de raiva, comportamento inapropriado, sonambulismo (vide Advertências e Precauções), dependência (síndrome de retirada ou efeito rebote podem ocorrer após a descontinuação do tratamento), alteração na libido, depressão (vide advertências e Precauções). A maioria dos distúrbios psiquiátricos está relacionada com reações paradoxais.

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).

Desconhecida: nível de consciência deprimido, distúrbio de atenção, distúrbio de fala.

Distúrbios oculares

Incomuns: diplopia.

Distúrbios respiratórios, torácico e mediastinal

Desconhecida: depressão respiratória.

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: diarreia, náusea, vômito, dor abdominal.

Distúrbios hepatobiliares

Desconhecida: aumento das enzimas hepáticas, lesão hepatocelular, colestática ou mista (vide Posologia e Modo de Usar, Contraindicações e Advertências).

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Desconhecidas: rash, prurido, urticária, hiperidrose.

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo

Comum: dor nas costas

Desconhecida: fraqueza muscular.

Infecções e infestações

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

Distúrbios gerais

Comuns: fadiga.

Desconhecidas: distúrbios de marcha, tolerância ao medicamento, queda (principalmente em pacientes idosos e quando zolpidem não é administrado de acordo com as recomendações) (vide Precauções).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas: Nos casos de superdose envolvendo 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 dializável.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

MS 1.1300.1001

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo
CRF-SP 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP
CNPJ 02.685.377/0001-57
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Sanofi Winthrop Industrie

30-36, Avenue Gustave Eiffel
37100 - Tours - França

Importado e embalado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 02.685.377/0008-23
® Marca Registrada

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



IB310315

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/05/2015.

Anexo B

Histórico de Alteração para a 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
14/04/2014	0282965/14-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2014	0282965/14-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2014	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMEN TO?/ 5. ADVERTÊNCI AS E PRECAUÇÕES 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMEN TO PODE ME CAUSAR?/ 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20
09/10/2014	0905352/14-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2014	0905352/14-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2014	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMEN TO?/	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20

							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES		
							6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS		
08/05/2015		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2015		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?/ 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20

STILNOX[®] CR

(hemitartarato de zolpidem)

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Comprimidos multicamadas de liberação
prolongada
6,25 mg

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

STILNOX® CR 6,25 mg
hemitartarato de zolpidem

APRESENTAÇÃO

Comprimidos multicamadas de liberação prolongada 6,25 mg: embalagens com 20.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 6,25 mg de hemitartrato de zolpidem.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, hipromelose, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de titânio, macrogol 3350, hemitartrato de potássio, dióxido de silício, óxido de ferro vermelho.

1. INDICAÇÕES

STILNOX CR está indicado no tratamento 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 zolpidem CR (12,5mg) por 3 semanas. Zolpidem CR 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 zolpidem CR (6,25mg) e placebo durante 3 semanas de administração. Observou-se que os pacientes idosos que fizeram uso de zolpidem CR (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 zolpidem CR (6,25mg e 12,5mg), flurazepam e placebo. Os dados obtidos demonstraram que o zolpidem CR 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 zolpidem CR coadministrado ao escitalopram em pacientes com insônia e ansiedade generalizada como comorbidade. Os pacientes receberam escitalopram (10mg/dia) associado a zolpidem CR (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 zolpidem CR 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 zolpidem CR onde concluíram que o zolpidem CR proporciona um rápido início de ação na indução do sono e uma melhor manutenção do sono durante o meio da noite.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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 zolpidem é um agente hipnótico pertencente ao grupo das imidazopiridinas.

Estudos experimentais demonstraram que zolpidem promove um efeito sedativo em doses muito inferiores às aquelas 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

A farmacocinética é caracterizada por absorção rápida e quase completa do trato gastrointestinal. STILNOX CR 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 zolpidem rapidamente declinam com uma meia-vida de 2,8 horas.

Absorção: após administração oral, o 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, 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 zolpidem é a CYP3A4.

Eliminação: 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 STILNOX CR 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 STILNOX CR 6,25 mg, sem alteração na meia-vida terminal (por volta de 3 horas).

Na presença de insuficiência hepática, o *clearance* do 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

STILNOX CR está contraindicado em caso de hipersensibilidade ao zolpidem ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Este medicamento também não deve ser utilizado por pacientes com insuficiência respiratória severa ou aguda ou com insuficiência hepática severa.

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

STILNOX CR 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 12,5 mg.

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.

Insuficiência hepática

STILNOX não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática severa uma vez que pode contribuir para encefalopatia. Vide “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 cuidadosamente em intervalos regulares.

Pacientes idosos

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

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de zolpidem em pacientes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Portanto, 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 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%).

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.

Depressão

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 superdosagem 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 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 zolpidem. Nesse caso, o medicamento deve ser descontinuado. Essas reações são mais prováveis de ocorrer em idosos.

Sonambulismo e comportamentos associados

Dormir enquanto caminha e outros comportamentos associados como: dormir enquanto dirige, prepara e come alimentos, fala ao telefone ou no ato sexual, acompanhado de amnésia para estes eventos, foi observado em pacientes que utilizaram zolpidem e não estavam totalmente acordados. O uso concomitante de zolpidem com álcool ou outros depressores do SNC parece aumentar o risco desses comportamentos assim como o uso de zolpidem acima da dose máxima recomendada. Deve-se considerar a descontinuação do tratamento com zolpidem em pacientes que relatam esses comportamentos (por exemplo, dormir enquanto dirige), devido ao risco para estes pacientes e outras pessoas.

Comprometimento psicomotor

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 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.

Tolerância

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

Dependência

O uso de sedativos/hipnóticos como o zolpidem, pode levar ao desenvolvimento de dependência física ou psíquica. Estas características, entretanto, não foram observadas com o uso de zolpidem nas doses e duração de tratamento recomendadas. O risco de dependência é maior se o zolpidem é utilizado acima das doses e da duração de tratamento recomendada. Este risco é aumentado em pacientes com distúrbios psiquiátricos, história de alcoolismo ou abuso de drogas. STILNOX CR só deve ser administrado a este grupo de pacientes sob cuidadosa supervisão médica.

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 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, zolpidem pode causar sonolência e diminuição do nível de consciência, que pode levar a quedas e, conseqüentemente, a lesões severas.

Gravidez e lactação

Deve-se evitar o uso de zolpidem durante a gravidez, como medida de precaução. Dados a respeito da utilização de zolpidem em pacientes grávidas, são inexistentes ou muito limitados. Estudos em animais não indicaram efeitos embriotóxicos.

Se prescrito a mulheres em idade fértil, deve-se orientar a paciente a contatar o médico a respeito da interrupção do tratamento, quando houver intenção ou suspeita de gravidez.

Em caso de utilização de zolpidem durante os três últimos meses da gravidez ou durante o trabalho de parto, efeitos no neonato como hipotermia, hipotonia e depressão respiratória moderada, podem ocorrer em razão da ação farmacológica do produto. Casos de depressão respiratória neonatal severa foram reportados quando zolpidem foi usado junto com outro depressor do SNC no final da gravidez.

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.

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

Lactação: embora a concentração 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 na manhã seguinte à administração de zolpidem. Para minimizar este risco, recomenda-se que a duração do sono seja de 7-8 horas.

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 zolpidem.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Álcool

A ingestão de STILNOX CR juntamente com bebidas alcoólicas ou de medicamentos contendo álcool não é recomendada. O efeito sedativo pode ser potencializado quando STILNOX CR 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 (neurolepticos), 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.

Inibidores e indutores da CYP450

Compostos que inibem o citocromo P450 podem aumentar a atividade de alguns hipnóticos como o zolpidem. STILNOX CR é metabolizado por várias enzimas hepáticas do citocromo P450: sendo as principais CYP3A4 com a contribuição da CYP1A2. O efeito farmacodinâmico de STILNOX CR é menor quando é administrado com rifampicina (um indutor de CYP3A4). Entretanto, quando STILNOX CR foi administrado com 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 cetoconazol (200 mg, duas vezes ao dia), um potente inibidor CYP3A4, prolonga a meia-vida de eliminação do zolpidem, aumenta o AUC total e diminui o *clearance* quando comparado com zolpidem mais placebo. Quando coadministrado com cetoconazol, o AUC total aumenta modestamente (fator 1,83 quando comparado com zolpidem sozinho). Um ajuste de dosagem de zolpidem não é necessário, mas os pacientes devem ser advertidos que a coadministração 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 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 STILNOX CR foi administrado junto com varfarina, digoxina, ranitidina ou cimetidina, nenhuma interação farmacocinética foi observada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

STILNOX CR deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade: 36 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

Comprimidos revestidos redondos e biconvexos de coloração rosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

STILNOX CR age rapidamente e por isso, deve ser sempre administrado por via oral imediatamente antes de deitar ou na cama.

O uso prolongado de zolpidem não é recomendado e a duração do tratamento, 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

Em alguns casos pode ser necessário manter o tratamento por um período mais longo. Isso só deverá ser feito após uma reavaliação do estado clínico do paciente.

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 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 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. STILNOX CR 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 zolpidem não foram estabelecidas em pacientes pediátricos menores de 18 anos de idade. Desta forma, zolpidem não deve ser prescrito para esta população.

Liberação do princípio ativo

O STILNOX CR apresenta uma camada de liberação imediata de 3 mg e uma camada de liberação posterior na dose de 3,25 mg. Em comparação ao 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 STILNOX CR 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 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 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: $\geq 10\%$

Reação comum: ≥ 1 e $< 10\%$

Reação incomum: $\geq 0,1$ e $< 1\%$

Reação rara: $\geq 0,01$ e $< 0,1\%$

Reação muito rara: $< 0,01\%$

Desconhecida: não podem ser estimados com os dados disponíveis.

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: depressão, alucinação, apatia, regozijo ao comer, confusão, despersonalização, humor deprimido, desinibição, euforia, alucinação visual ou hipnagógica, mudança de humor, pesadelo, sintomas de estresse.

Desconhecida: agitação, agressividade, desilusão, acessos de raiva, comportamento inapropriado, sonambulismo (vide Advertências e Precauções), dependência (sintomas de abstinência ou efeitos rebote podem ocorrer após a descontinuação do tratamento), distúrbios da libido.

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

Distúrbios do Sistema Nervoso Central

Muito comuns: dor de cabeça, sonolência.

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

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

Desconhecida: nível de consciência deprimido, distúrbio de fala.

Distúrbios oculares

Comum: distúrbios visuais.

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

Distúrbios dos ouvidos e labirinto

Incomuns: vertigem, zumbido.

Distúrbios cardíacos

Incomum: palpitações.

Distúrbios respiratórios, torácico e mediastinal

Incomuns: tosse, garganta seca, irritação na garganta.

Desconhecida: depressão respiratória.

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: náusea, constipação.

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

Distúrbios hepatobiliares

Desconhecido: lesão hepatocelular, colestática ou mista (vide Posologia e Modo de Usar, Contraindicações e Advertência e Precauções).

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

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

Distúrbios do tecido conjuntivo e músculo-esquelético

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

Incomum: artralgia.

Desconhecida: fraqueza muscular.

Distúrbios renais e urinários

Incomum: disúria.

Sistema reprodutivo e distúrbios da mama

Incomuns: dismenorreia, menorrágia, secunda vulvovaginal.

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Comum: fadiga.

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

Desconhecida: distúrbios da marcha, tolerância ao medicamento, queda (predominantemente em pacientes idosos e quando zolpidem não foi administrado de acordo com as recomendações prescritas).

Investigações

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

Ferimento, envenenamento e complicações

Incomuns: contusão, ferimento na nuca.

Procedimentos cirúrgicos e médicos

Incomum: procedimento odontológico.

Circunstâncias sociais

Incomum: exposição a plantas venenosas.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Nos casos de superdosagem envolvendo 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.

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 zolpidem não é dializável.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

MS 1.1300.1001

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo
CRF-SP 9.815

Registrado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP
CNPJ 02.685.377/0001-57
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Sanofi Winthrop Industrie
30-36, Avenue Gustave Eiffel
37100 - Tours - França

Importado e embalado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

® Marca Registrada

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



IB310315

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/05/2015.

Anexo B

Histórico de Alteração para a 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
14/04/2014	0282965/14-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2014	0282965/14-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2014	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENT O?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	6,25 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20
09/10/2014	0905352/14-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2014	0905352/14-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2014	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENT O?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENT OSAS	VP/VPS	6,25 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20
08/05/2015		10451 - MEDICAMENTO NOVO -	08/05/2015		10451 - MEDICAMENTO NOVO -		4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE	VP/VPS	6,25 MG COM MULT LIB PROL CT

		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		MEDICAMENT O?/ 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENT O PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS		BL AL PLAS INC X 20
--	--	--	--	--	--	--	---	--	------------------------

STILNOX[®] CR

(hemitartarato de zolpidem)

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Comprimidos multicamadas de liberação
prolongada

12,5 mg

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

STILNOX® CR 12,5 mg
hemitartarato de zolpidem

APRESENTAÇÃO

Comprimidos multicamadas de liberação prolongada 12,5 mg: embalagens com 20.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 12,5 mg de hemitartrato de zolpidem.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, hipromelose, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de titânio, macrogol 3350, hemitartrato de potássio, indigotina laca alumínio, dióxido de silício, óxido de ferro amarelo.

1. INDICAÇÕES

STILNOX CR está indicado no tratamento 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 zolpidem CR (12,5mg) por 3 semanas. Zolpidem CR 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 zolpidem CR (6,25mg) e placebo durante 3 semanas de administração. Observou-se que os pacientes idosos que fizeram uso de zolpidem CR (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 zolpidem CR (6,25mg e 12,5mg), flurazepam e placebo. Os dados obtidos demonstraram que o zolpidem CR 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 zolpidem CR coadministrado ao escitalopram em pacientes com insônia e ansiedade generalizada como comorbidade. Os pacientes receberam escitalopram (10mg/dia) associado a zolpidem CR (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 zolpidem CR 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 zolpidem CR onde concluíram que o zolpidem CR proporciona um rápido início de ação na indução do sono e uma melhor manutenção do sono durante o meio da noite.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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 zolpidem é um agente hipnótico 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

A farmacocinética é caracterizada por absorção rápida e quase completa do trato gastrointestinal. STILNOX CR 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 zolpidem rapidamente declinam com uma meia-vida de 2,8 horas.

Absorção: após administração oral, o 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, 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 zolpidem é a CYP3A4.

Eliminação: 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 STILNOX CR 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 STILNOX CR 6,25 mg, sem alteração na meia-vida terminal (por volta de 3 horas).

Na presença de insuficiência hepática, o *clearance* do 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

STILNOX CR está contraindicado em caso de hipersensibilidade ao zolpidem ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Este medicamento também não deve ser utilizado por pacientes com insuficiência respiratória severa ou aguda ou com insuficiência hepática severa.

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

STILNOX CR 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 12,5 mg.

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.

Insuficiência hepática

STILNOX não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática severa uma vez que pode contribuir para encefalopatia. Vide “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 cuidadosamente em intervalos regulares.

Pacientes idosos

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

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de zolpidem em pacientes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Portanto, 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 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%).

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.

Depressão

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 superdosagem 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 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 zolpidem. Nesse caso, o medicamento deve ser descontinuado. Essas reações são mais prováveis de ocorrer em idosos.

Sonambulismo e comportamentos associados

Dormir enquanto caminha e outros comportamentos associados como: dormir enquanto dirige, prepara e come alimentos, fala ao telefone ou no ato sexual, acompanhado de amnésia para estes eventos, foi observado em pacientes que utilizaram zolpidem e não estavam totalmente acordados. O uso concomitante de zolpidem com álcool ou outros depressores do SNC parece aumentar o risco desses comportamentos assim como o uso de zolpidem acima da dose máxima recomendada. Deve-se considerar a descontinuação do tratamento com zolpidem em pacientes que relatam esses comportamentos (por exemplo, dormir enquanto dirige), devido ao risco para estes pacientes e outras pessoas.

Comprometimento psicomotor

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 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.

Tolerância

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

Dependência

O uso de sedativos/hipnóticos como o zolpidem, pode levar ao desenvolvimento de dependência física ou psíquica. Estas características, entretanto, não foram observadas com o uso de zolpidem nas doses e duração de tratamento recomendadas. O risco de dependência é maior se o zolpidem é utilizado acima das doses e da duração de tratamento recomendada. Este risco é aumentado em pacientes com distúrbios psiquiátricos, história de alcoolismo ou abuso de drogas. STILNOX CR só deve ser administrado a este grupo de pacientes sob cuidadosa supervisão médica.

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 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, zolpidem pode causar sonolência e diminuição do nível de consciência, que pode levar a quedas e, conseqüentemente, a lesões severas.

Gravidez e lactação

Deve-se evitar o uso de zolpidem durante a gravidez, como medida de precaução. Dados a respeito da utilização de zolpidem em pacientes grávidas, são inexistentes ou muito limitados. Estudos em animais não indicaram efeitos embriotóxicos.

Se prescrito a mulheres em idade fértil, deve-se orientar a paciente a contatar o médico a respeito da interrupção do tratamento, quando houver intenção ou suspeita de gravidez.

Em caso de utilização de zolpidem durante os três últimos meses da gravidez ou durante o trabalho de parto, efeitos no neonato como hipotermia, hipotonia e depressão respiratória moderada, podem ocorrer em razão da ação farmacológica do produto. Casos de depressão respiratória neonatal severa foram reportados quando zolpidem foi usado junto com outro depressor do SNC no final da gravidez.

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.

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

Lactação: embora a concentração 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 na manhã seguinte à administração de zolpidem. Para minimizar este risco, recomenda-se que a duração do sono seja de 7-8 horas.

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 zolpidem.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Álcool

A ingestão de STILNOX CR juntamente com bebidas alcoólicas ou de medicamentos contendo álcool não é recomendada. O efeito sedativo pode ser potencializado quando STILNOX CR 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 (neurolepticos), 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.

Inibidores e indutores da CYP450

Compostos que inibem o citocromo P450 podem aumentar a atividade de alguns hipnóticos como o zolpidem. STILNOX CR é metabolizado por várias enzimas hepáticas do citocromo P450: sendo as principais CYP3A4 com a contribuição da CYP1A2. O efeito farmacodinâmico de STILNOX CR é menor quando é administrado com rifampicina (um indutor de CYP3A4). Entretanto, quando STILNOX CR foi administrado com 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 cetoconazol (200 mg, duas vezes ao dia), um potente inibidor CYP3A4, prolonga a meia-vida de eliminação do zolpidem, aumenta o AUC total e diminui o *clearance* quando comparado com zolpidem mais placebo. Quando coadministrado com cetoconazol, o AUC total aumenta modestamente (fator 1,83 quando comparado com zolpidem sozinho). Um ajuste de dosagem de zolpidem não é necessário, mas os pacientes devem ser advertidos que a coadministração 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 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 STILNOX CR foi administrado junto com varfarina, digoxina, ranitidina ou cimetidina, nenhuma interação farmacocinética foi observada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

STILNOX CR deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade: 36 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

Comprimidos revestidos redondos e biconvexos de coloração 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

STILNOX CR age rapidamente e por isso, deve ser sempre administrado por via oral imediatamente antes de deitar ou na cama.

O uso prolongado de zolpidem não é recomendado e a duração do tratamento, 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

Em alguns casos pode ser necessário manter o tratamento por um período mais longo. Isso só deverá ser feito após uma reavaliação do estado clínico do paciente.

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 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 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. STILNOX CR 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 zolpidem não foram estabelecidas em pacientes pediátricos menores de 18 anos de idade. Desta forma, zolpidem não deve ser prescrito para esta população.

Liberação do princípio ativo

O STILNOX CR apresenta uma camada de liberação imediata de 3 mg e uma camada de liberação posterior na dose de 6,5 mg. Em comparação ao 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 STILNOX CR 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 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 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: $\geq 10\%$

Reação comum: ≥ 1 e $< 10\%$

Reação incomum: $\geq 0,1$ e $< 1\%$

Reação rara: $\geq 0,01$ e $< 0,1\%$

Reação muito rara: $< 0,01\%$

Desconhecida: não podem ser estimados com os dados disponíveis.

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: depressão, alucinação, apatia, regozijo ao comer, confusão, despersonalização, humor deprimido, desinibição, euforia, alucinação visual ou hipnagógica, mudança de humor, pesadelo, sintomas de estresse.

Desconhecida: agitação, agressividade, desilusão, acessos de raiva, comportamento inadequado, sonambulismo (vide Advertências e Precauções), dependência (sintomas de abstinência ou efeitos rebote podem ocorrer após a descontinuação do tratamento), distúrbios da libido.

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

Distúrbios do Sistema Nervoso Central

Muito comuns: dor de cabeça, sonolência.

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

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

Desconhecida: nível de consciência deprimido, distúrbio de fala.

Distúrbios oculares

Comum: distúrbios visuais.

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

Distúrbios dos ouvidos e labirinto

Incomuns: vertigem, zumbido.

Distúrbios cardíacos

Incomum: palpitações.

Distúrbios respiratórios, torácico e mediastinal

Incomuns: tosse, garganta seca, irritação na garganta.

Desconhecida: depressão respiratória.

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: náusea, constipação.

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

Distúrbios hepatobiliares

Desconhecido: lesão hepatocelular, colestática ou mista (vide Posologia e Modo de Usar, Contraindicações e Advertência e Precauções).

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

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

Distúrbios do tecido conjuntivo e músculo-esquelético

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

Incomum: artralgia.

Desconhecida: fraqueza muscular.

Distúrbios renais e urinários

Incomum: disúria.

Sistema reprodutivo e distúrbios da mama

Incomuns: dismenorreia, menorrágia, secura vulvovaginal.

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Comum: fadiga.

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

Desconhecida: distúrbios da marcha, tolerância ao medicamento, queda (predominantemente em pacientes idosos e quando zolpidem não foi administrado de acordo com as recomendações prescritas).

Investigações

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

Ferimento, envenenamento e complicações

Incomuns: contusão, ferimento na nuca.

Procedimentos cirúrgicos e médicos

Incomum: procedimento odontológico.

Circunstâncias sociais

Incomum: exposição a plantas venenosas.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Nos casos de superdosagem envolvendo 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.

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 zolpidem não é dializável.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

MS 1.1300.1001

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo
CRF-SP 9.815

Registrado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP
CNPJ 02.685.377/0001-57
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Sanofi Winthrop Industrie
30-36, Avenue Gustave Eiffel

37100 - Tours - França

Importado e embalado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

® Marca Registrada

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



IB310315

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/05/2015.

Anexo B

Histórico de Alteração para a 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
14/04/2014	0282965/14-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2014	0282965/14-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2014	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENT O?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	12,5 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20
09/10/2014	0905352/14-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2014	0905352/14-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2014	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENT O?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENT OSAS	VP/VPS	12,5 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20
08/05/2015		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de	08/05/2015		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de		4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENT O?/	VP/VPS	12,5 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20

		Texto de Bula – RDC 60/12			Texto de Bula – RDC 60/12		8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENT O PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS		
--	--	------------------------------	--	--	------------------------------	--	--	--	--