

MODELO DE BULA

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

STILNOX® CR
zolpidem hemitartrato

6,25 mg

APRESENTAÇÕES

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 mono-hidratada, celulose microcristalina, hipromelose, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de titânio, macrogol 3350, hemitartrato de potássio, dióxido de silício, óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES PARA O PACIENTE

1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

STILNOX CR está indicado para o tratamento da insônia aguda ou transitória (curta duração) em pacientes que tem dificuldade para adormecer e/ou manter o sono.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

STILNOX CR é um medicamento que possui em sua fórmula uma substância chamada zolpidem. O zolpidem age sobre os centros do sono que estão localizados no cérebro. Por isso, o médico prescreve STILNOX CR para o tratamento da insônia, isto é, para aquelas pessoas que têm dificuldade em adormecer ou permanecer adormecidas.

STILNOX CR tem rápido início de ação, devendo ser tomado no momento em que você for dormir.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

STILNOX CR não deve ser utilizado em caso de alergia ou intolerância ao zolpidem ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

ADVERTÊNCIAS

O zolpidem deve ser usado com cautela caso você apresente síndrome da apneia do sono (doença onde ocorre interrupção da respiração durante o sono) e miastenia gravis (doença que acomete os nervos e os músculos, cuja principal característica é a fraqueza).

Insuficiência respiratória

Como os hipnóticos têm a capacidade de causar depressão respiratória, você deve ter cautela no uso caso tenha a função respiratória comprometida.

Insuficiência do fígado

Ver recomendação de dose (vide COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?).

PRECAUÇÕES

A falta de efeito do tratamento após 7 a 14 dias de uso pode indicar a presença de um distúrbio físico ou psiquiátrico primário e você deve ser reavaliado cuidadosamente pelo médico em intervalos regulares.

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 (diminuição considerável ou perda total da memória)

Sedativos e hipnóticos como o zolpidem, podem causar amnésia anterógrada (esquecimento de fatos que aconteceram após tomar o medicamento), 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 caso você apresente sintomas de depressão.

Outras reações psiquiátricas e paradoxais

Outras reações psiquiátricas e paradoxais como: 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 e álcool ou outros depressores do SNC (sistema nervoso central) parece aumentar o risco desses comportamentos assim como o uso de zolpidem acima da dose máxima recomendada. Você deve conversar com o seu médico caso relate esses comportamentos (por exemplo, dormir enquanto dirige), devido ao risco para você e outras pessoas.

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 caso você apresente 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, tensão, agitação, confusão e irritabilidade.

Em casos severos, os seguintes sintomas podem ocorrer: desrealização (alteração da sensação a respeito de si próprio), despersonalização (alteração da sensação de realidade do mundo exterior sendo preservada a sensação a respeito de si mesmo), hiperacusia (sensibilidade dolorosa a sons), dormência e formigamento das extremidades, hipersensibilidade (intolerância) à luz, barulho e a contatos físicos, alucinações e convulsões.

Insônia de rebote (reaparecimento de insônia às vezes mais grave do que aquela que motivou o tratamento)

A interrupção abrupta de um tratamento com hipnóticos em posologia e duração acima das recomendadas pode provocar insônia de rebote transitória e pode também causar outros sintomas (alterações do humor, ansiedade, agitação).

Gravidez e amamentação

Deve-se evitar o uso de zolpidem durante a gravidez, como medida de precaução.

Se você está em idade fértil, avise o médico 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 recém-nascido como hipotermia (temperatura do corpo, abaixo do normal), hipotonia (diminuição anormal de pressão) e depressão respiratória moderada, podem ocorrer em razão da ação farmacológica (modo como o medicamento age) 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 (sintomas decorrentes da falta do medicamento) após o nascimento.

Embora a concentração de zolpidem no leite materno seja baixa, ele não deve ser utilizado se você estiver amamentando.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Caso você dirigir veículos ou operar máquinas, pode ocorrer sonolência na manhã seguinte à administração de zolpidem. Para minimizar este risco, recomenda-se que a duração do sono seja de 7-8 horas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Álcool

A ingestão de STILNOX CR juntamente com bebidas alcoólicas ou de medicamentos contendo álcool não é recomendada, pois o efeito sedativo pode ser potencializado.

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. Entretanto no uso de inibidores seletivos da recaptção de serotonina (fluoxetina e sertralina) nenhuma interação tem sido observada. No caso de analgésicos narcóticos, pode ocorrer aumento da sensação de euforia levando a ocorrência de dependência psicológica.

Inibidores e indutores da enzima CYP450

Compostos que inibem o citocromo P450 (enzima presente no fígado) podem aumentar a atividade de alguns hipnóticos como o zolpidem. Um ajuste de dosagem de zolpidem não é necessário, mas a coadministração de zolpidem com cetoconazol pode aumentar os efeitos sedativos.

Outros medicamentos

Quando STILNOX CR foi administrado junto com varfarina, digoxina, ranitidina ou cimetidina, nenhuma interação farmacocinética foi observada.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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 do medicamento

Comprimidos revestidos redondos e biconvexos (duas superfícies curvadas) de coloração rosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

STILNOX CR age rapidamente e por isso, deve ser sempre administrado imediatamente antes de deitar ou na cama. Você deve tomar os comprimidos com líquido, por via oral.

O uso prolongado de zolpidem não é recomendado e a duração do tratamento, assim como para todos os hipnóticos, não deve ultrapassar 4 semanas, mas em alguns casos pode ser necessário manter o tratamento por um período mais longo. Somente o seu médico poderá determinar a duração do seu tratamento, levando em conta o tipo de insônia e seu estado clínico.

POSOLOGIA

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 do fígado: considerando que existe uma redução do *clearance* e do metabolismo do zolpidem em pacientes com insuficiência do fígado, recomenda-se a administração de 6,25mg 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 dos rins: não é necessário ajuste de dose nesses pacientes.

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

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 eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso esqueça de administrar uma dose, administre-a assim que possível, antes de adormecer. No entanto, você deve ter tempo disponível para o sono de pelo menos 6 horas. Caso o tempo disponível seja menor que esse, você deve considerar não fazer uso da medicação e somente tomá-la no dia seguinte antes de deitar. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

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.

Reação muito comum: ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento.

Reação comum: ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento.

Reação incomum: ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento.

Reação rara: ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento.

Reação muito rara: ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento.

Não conhecida: não podem ser estimados com os dados disponíveis.

Infecções e infestações

Comum: gripe.

Incomuns: gastroenterite (inflamação do estômago e intestino delgado), labirintite, infecção do trato respiratório inferior e superior e otite externa (inflamação da orelha).

Distúrbios do sistema imunológico

Não conhecida: edema angioneurótico (inchaço transitório súbito de áreas da pele ou membranas mucosas e ocasionalmente das vísceras).

Distúrbios nutricionais e do metabolismo

Incomum: distúrbios do apetite.

Distúrbios psiquiátricos

Comuns: ansiedade, atraso psicomotor, desorientação.

Incomuns: depressão, alucinação, apatia (falta de emoção, insensibilidade, indiferença), regozijo ao comer, confusão, despersonalização, humor deprimido, desinibição, euforia, mudança de humor, pesadelo, sintomas de estresse.

Não conhecida: agitação, agressividade, desilusão, acesso de raiva, comportamento inapropriado, sonambulismo, dependência (sintomas de abstinência ou efeitos rebote podem ocorrer após a descontinuação do tratamento), distúrbios da libido.

Distúrbios do Sistema Nervoso Central

Muito comuns: dor de cabeça, sonolência.

Comuns: tontura, distúrbios da memória (diminuição da memória, amnésia), distúrbios de atenção.

Incomuns: distúrbios do equilíbrio, hipoestesia, sensação de formigamento, falta de controle sobre os músculos, sensação de queimação, tontura postural, disgeusia, contrações musculares involuntárias, tremor.

Não conhecida: nível de consciência deprimido.

Distúrbios oculares

Comum: distúrbios visuais.

Incomuns: vermelhidão nos olhos, visão embaçada, percepção da profundidade visual alterada, astenopia (fraqueza ou cansaço rápido dos olhos).

Distúrbios dos ouvidos e labirinto

Incomuns: vertigem, zumbido.

Distúrbios cardíacos

Incomum: palpitações.

Distúrbios respiratórios, torácico e mediastinal

Incomuns: tosse, garganta seca, irritação na garganta.

Não conhecida: depressão respiratória.

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: náusea, constipação.

Incomuns: vômito, desconforto abdominal, flatulência (excesso de gases no estômago ou intestinos), movimentos intestinais frequentes, refluxo gastroesofágico (refluxo de conteúdo do estômago para o esôfago, normalmente ácido, provocando queimação).

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Incomuns: rash (erupções cutâneas), urticária (erupção na pele, geralmente de origem alérgica, que causa coceira), dermatite de contato (reação alérgica da pele a determinadas substâncias), pele enrugada.

Distúrbios do tecido conjuntivo e músculo-esquelético

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

Incomum: artralgia (dor nas articulações).

Não conhecida: fraqueza muscular.

Distúrbios renais e urinários

Incomuns: dificuldade ou dor para urinar.

Sistema reprodutivo e distúrbios da mama

Incomuns: dismenorreia (dor menstrual), sangramento excessivo na menstruação, secura vulvovaginal.

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Comum: fadiga.

Incomuns: fraqueza, desconforto no peito, sensação de embriaguez, gripe, letargia (lentidão, desatenção, cansaço), dor, febre.

Não conhecida: distúrbios da marcha (modo de andar), 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, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

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 caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

INFORMAÇÕES PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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.

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. Conseqüentemente, 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 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.

Insuficiência respiratória

Em pacientes com insuficiência respiratória, deve-se levar em consideração que hipnóticos e similares podem causar depressão respiratória.

Insuficiência hepática

Ver recomendação de dose.

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”.

Crianças

A segurança e eficácia de zolpidem em pacientes com idade inferior a 18 anos, não foi estabelecida. 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 pré-existente 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, 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.

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, tensão, 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, a posologia deve ser reduzida gradualmente e o paciente deve ser informado.

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

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.

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

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

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Pacientes que dirigem veículos ou operam máquinas devem ser alertados para a possibilidade de sonolência na manhã seguinte à administração de zolpidem. Para minimizar este risco, recomenda-se que a duração do sono seja de 7-8 horas.

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 (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedativos, agentes antidepressivos, analgésicos narcóticos, drogas antiepiléticas, anestésicos e anti-histamínicos. Entretanto no uso de inibidores seletivos da recaptção de serotonina (fluoxetina e sertralina) nenhuma interação farmacocinética ou farmacodinâmica tem sido observada. 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.

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: 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas

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 imediatamente antes de deitar ou na cama.

POSOLOGIA

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 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.

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

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: $< 0,01\%$

Não conhecida: 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

Não conhecida: 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, mudança de humor, pesadelo, sintomas de estresse, alucinação hipnagógica.

Não conhecida: agitação, agressividade, desilusão, acessos de raiva, comportamento inapropriado, sonambulismo, 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 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.

Não conhecida: nível de consciência deprimido.

Distúrbios oculares

Comum: distúrbios visuais.

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

Distúrbios dos ouvidos e labirinto

Incomuns: vertigem, zunido.

Distúrbios cardíacos

Incomum: palpitações.

Distúrbios respiratórios, torácico e mediastinal

Incomuns: tosse, garganta seca, irritação na garganta.

Não conhecida: depressão respiratória.

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: náusea, constipação.

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

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.

Não conhecida: fraqueza muscular.

Distúrbios renais e urinários

Incomum: disúria.

Sistema reprodutivo e distúrbios da mama

Incomuns: dismenorreia, menorragia, secreta vulvovaginal.

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Comum: fadiga.

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

Não conhecida: 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.: Antonia A. Oliveira
CRF-SP nº 5854

Fabricado por:

Sanofi Winthrop Industrie

Tours - França

Registrado, Importado e Embalado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papais, 413

CEP 08613-010 - Suzano - SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

Atendimento ao Consumidor
 **0800-703-0014**
www.sanofi-aventis.com.br



IB160212

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 13/06/2012.

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.