Zylinox
(hemitartarato de zolpidem)

Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda
Comprimido Revestido
10 mg
Bula do Paciente e do Profissional de Saúde

ZYLINOX
hemitartarato de zolpidem
comprimidos revestidos 10 mg
Conforme Preconizada pela Resolução no. 140/2003

I- IDENTIFICAÇÃO
FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES:
Cartucho contendo 20 comprimidos revestidos

USO ORAL
USO ADULTO

Composição:
Cada comprimido revestido contém:
hemitartarato de zolpidem..... 10 mg
excipientes (*) q.s.q .....1 comprimido revestido
(*) excipientes: lactose, celulose microcristalina, amido, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício coloidal, opadry branco (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol e talco).

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE
1. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA ?
Zylinox 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 Zylinox para o tratamento da insônia, isto é, para aquelas pessoas que têm dificuldade em adormecer ou permanecer adormecidas.

2. POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO ?
Zylinox está indicado para o tratamento da insônia que pode ser ocasional, transitória ou crônica.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Você não deve utilizar Zylinox nos casos de:
• Hipersensibilidade ao zolpidem ou a qualquer outro componente da fórmula;
• Insuficiência hepática severa;
• Insuficiência respiratória aguda ou severa.

Este medicamento é contra-indicado na faixa etária pediátrica.

ADVERTÊNCIAS
O zolpidem deve ser usado com cautela em pacientes com apnéia noturna 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.

Cuidados na direção de veículos ou realização de tarefas que exijam atenção
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.

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

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.
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.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA 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.

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.

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.

Crianças
A segurança e eficácia de zolpidem em pacientes com idade inferior à 18 anos, não foi estabelecida. 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 freqüentemente observadas no tratamento com zolpidem *versus* placebo e incluiram 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 paradoxais e de tipo psiquiátrico
Outras reações psiquiátricas e paradoxais como: exacerbação da insônia, pesadelos, nervosismo, irritabilidade, agitação, agressividade, acessos de raiva, idéias 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
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 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.

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 ou de substâncias similares, 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 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. Zylinox 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: cefaléia, 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.

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.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Álcool
A ingestão de Zylinox juntamente com bebidas alcoólicas ou de medicamentos contendo álcool não é recomendada.

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 antihistamínicos.
Entretanto no uso de inibidores seletivos da recapatação 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 da CYP450
Compostos que inibem o citocromo P450 podem aumentar a atividade de alguns hipnóticos como o zolpidem. Zylinox é metabolizado por várias enzimas hepáticas do citocromo P450: sendo as principais CYP3A4 com a contribuição da CYP1A2. O efeito farmacodinâmico de ZYLINOX é menor quando é administrado com rifampicina (um indutor de CYP3A4).
Entretanto, quando Zylinox 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 Zylinox foi administrado junto com warfarina, digoxina, ranitidina ou cimetidina, nenhuma interação farmacocinética foi observada.

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

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

4. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Zylinox age rapidamente e por isso, deve ser sempre tomado imediatamente antes de deitar ou na cama.

A duração do tratamento deve ser a mais curta possível, não devendo ultrapassar 4 semanas, mas em alguns casos pode ser necessário ultrapassar este período. Somente o seu médico poderá determinar a duração do seu tratamento, levando em conta o tipo de insônia e seu estado clínico.

POSOLOGIA
Adultos abaixo de 65 anos: um comprimido de 10mg por dia.
Adultos com idade acima de 65 anos ou com insuficiência hepática: ½ comprimido (5 mg) por dia. A dose somente deve ser aumentada para um comprimido (10 mg) em casos excepcionais.

Em todos os casos, a dosagem não deve exceder 10 mg por dia.

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.
NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

ASPECTO FÍSICO
Zylinox apresenta-se na forma de comprimidos revestidos de cor branca ou esbranquiçada, biconvexo, e de superfície lisa em ambos os lados. Os comprimidos devem estar livres dos defeitos físicos. Zylinox deve ser sempre ingerido imediatamente antes de deitar.

5. QUAIS AS REAÇÕES ADVERSAS QUE ESTE MEDICAMENTO PODE 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 freqüência em pacientes idosos e no início da terapia. De acordo com as recomendações da CIOMS, têm-se utilizado os seguintes índices de freqüência:
Muito Comum: ≥10%
Comum: ≥ 1 e < 10%
Incomum: ≥ 0,1 e < 1%
Raro: ≥ 0,01 e < 0,1%
Muito raro: < 0,01%
Casos isolados: não podem ser estimados com os dados disponíveis.

Distúrbios do Sistema Nervoso Central
Comuns: sonolência, dor de cabeça, tontura, insônia exacerbada, amnésia anterógrada (os efeitos da amnésia podem estar associados a um comportamento inapropriado).
Casos isolados: nível de consciência deprimido.

Distúrbios psiquiátricos
Comuns: alucinações, agitação, pesadelos.
Incomuns: confusão, irritabilidade.
Casos isolados: nervosismo, agressividade, desilusão, acessos de raiva, comportamento inapropriado, sonambulismo, dependência (síndrome de retirada ou efeito rebote podem ocorrer após a descontinuação do tratamento), alteração na libido.
A maioria dos distúrbios psiquiátricos estão relacionados com reações paradoxais.

Distúrbios gerais
Comuns: fadiga.
Casos isolados: distúrbios de marcha, resistência ao medicamento, queda (principalmente em pacientes idosos e quando zolpidem não é administrado de acordo com as recomendações).

Distúrbios oculares
Incomuns: diplopia

Distúrbios gastrintestinais
Comuns: diarréia, náusea, vômito, dor abdominal.

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo
Casos isolados: fraqueza muscular.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo
Casos isolados: rash, prurido, urticária, hiperidrose.

Distúrbios hepatobiliares
Casos isolados: aumento das enzimas hepáticas.

Distúrbios do sistema imunológico
Casos isolados: edema angioneurótico.

Informe ao médico, o aparecimento de reações indesejáveis.

6. 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 conseqüências fatais. Procurar imediatamente atendimento médico.

7. ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Zylinox deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC), ao abrigo da luz e umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. 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 àquelas necessárias para obtenção de um efeito anticonvulsivante, relaxante muscular ou ansiolítico.

Esses efeitos são devidos a uma atividade agonista seletiva sobre um receptor GABA-ÔMEGA, que modula a abertura do canal de cloro. O 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).

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±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±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).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
O zolpidem tem se mostrado efetivo no tratamento continuado da insônia em vários estudos observacionais.
Estivill E, et al. Consensus on drug treatment, definition and diagnosis for insomnia. Clinical Drug Investigation 2003; 23(6): 351-85.
Em um estudo envolvendo 245 pacientes, zolpidem foi associado com significativa melhoria 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. 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. INDICAÇÕES
Zylinox está indicado no tratamento da insônia ocasional, transitória ou crônica.

4. CONTRA-INDICAÇÕES
Zylinox está contra-indicado nos seguintes casos:
-Hipersensibilidade ao zolpidem ou a qualquer um dos componentes da fórmula;
-Insuficiência respiratória severa ou aguda;
-Insuficiência hepática severa.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO
Zylinox age rapidamente e por isso, deve ser sempre administrado imediatamente antes de deitar ou na cama.
Zylinox deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC), ao abrigo da luz e umidade.

6. POSOLOGIA
A duração do tratamento deve ser a mais curta possível, não devendo ultrapassar a quatro semanas:
-Insônia ocasional: de 2 a 5 dias
-Insônia transitória: de 2 a 3 semanas
Em alguns casos pode ser necessário ultrapassar o período de quatro semanas. Isso só
deverá ser feito após uma reavaliação do estado clínico do paciente.
Adultos abaixo de 65 anos: um comprimido de 10mg por dia.
Adultos com idade acima de 65 anos ou com insuficiência hepática: ½ comprimido (5 mg) por dia. A dose somente deve ser aumentada para um comprimido (10 mg) em casos excepcionais.
Em todos os casos, a dosagem não deve exceder 10mg por dia.

Atenção, este medicamento é um similar que passou por testes e estudos que comprovam a sua eficácia, qualidade e segurança, conforme legislação vigente.

7. ADVERTÊNCIAS

O zolpidem deve ser usado com cautela em pacientes com apnéia noturna 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.

Cuidados na direção de veículos ou realização de tarefas que exijam atenção

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.

Risco de uso por via de administração não recomendada

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

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.

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.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Categoria de risco na gravidez: categoria B

8. USO EM IDOSOS E CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

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.

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.

Crianças
A segurança e eficácia de zolpidem em pacientes com idade inferior à 18 anos, não foi estabelecida. 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 freqüentemente observadas no tratamento com zolpidem versus placebo e incluiram 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 paradoxais e de tipo psiquiátrico
Outras reações psiquiátricas e paradoxais como exacerbação da insônia, pesadelos, nervosismo, irritabilidade, agitação, agressividade, acessos de raiva, idéias 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
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.

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 ou de substâncias similares, 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 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. Zylinox 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: cefaléia, 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.

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.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Álcool
A ingestão de Zylinox 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 substânciasrelacionadas, com reflexo sobre a vigilância, aumentando o risco na condução de veículos ou na operação de máquinas.

Depressores do SNC
O aumento da depressão do Sistema Nervoso Central pode ocorrer no caso de uso concomitante com antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedativos, agentes antidepressivos, analgésicos narcóticos, drogas antiepiléticas, anestésicos e antihistamínicos. Entretanto no uso de inibidores seletivos da recapatação 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 da CYP450
Compostos que inibem o citocromo P450 podem aumentar a atividade de alguns hipnóticos como o zolpidem. Zylinox é metabolizado por várias enzimas hepáticas do citocromo P450: sendo as principais CYP3A4 com a contribuição da CYP1A2. O efeito farmacodinâmico de Zylinox é menor quando é administrado com rifampicina (um indutor de CYP3A4).
Entretanto, quando Zylinox 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 co-administrado 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 Zylinox foi administrado junto com varfarina, digoxina, ranitidina ou cimetidina, nenhuma interação farmacocinética foi observada.

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

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

10. REAÇÕES ADVERSAS AO MEDICAMENTO

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 freqüência em pacientes idosos e no início da terapia. De acordo com as recomendações da CIOMS, têm-se utilizado os seguintes índices de freqüência:

Muito Comum: ≥10%
Comum: ≥ 1 e < 10%
Incomum: ≥ 0,1 e < 1%
Raro: ≥ 0,01 e < 0,1%
Muito raro: < 0,01%
Casos isolados: não podem ser estimados com os dados disponíveis.

Distúrbios do Sistema Nervoso Central
Comuns: sonolência, dor de cabeça, tontura, insônia exacerbada, amnésia anterógrada (os efeitos da amnésia podem estar associados a um comportamento inapropriado).
Casos isolados: nível de consciência deprimido.

Distúrbios psiquiátricos
Comuns: alucinações, agitação, pesadelos.
Incomuns: confusão, irritabilidade.
Casos isolados: nervosismo, agressividade, desilusão, acessos de raiva, comportamento inapropriado, sonambulismo (ver Uso em Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco), dependência (síndrome de retirada ou efeito rebote podem ocorrer após a descontinuação do tratamento), alteração na libido.
A maioria dos distúrbios psiquiátricos estão relacionados com reações paradoxais.

Distúrbios gerais
Comuns: fadiga.
Casos isolados: distúrbios de marcha, resistência ao medicamento, queda (principalmente em pacientes idosos e quando zolpidem não é administrado de acordo com as recomendações).

Distúrbios oculares
Incomuns: diplopia

Distúrbios gastrintestinais
Comuns: diarréia, náusea, vômito, dor abdominal.

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo
Casos isolados: fraqueza muscular.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo
Casos isolados: rash, prurido, urticária, hiperidrose.

Distúrbios hepatobiliares
Casos isolados: aumento das enzimas hepáticas.

Distúrbios do sistema imunológico
Casos isolados: edema angioneurótico.

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 conseqüências 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.

ARMAZENAGEM
Zylinox deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC), ao abrigo da luz e umidade.

III- DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. M.S nº 1.5651.0027
Farm. Responsável: Dra. Ana Luísa Coimbra de Almeida — CRF/RJ nº 13.227

Fabricado por: CADILA HEALTHCARE LIMITED
Sarkhej-Bavla N.H.N °. 8 A, Moraiya, Tal: Sanand,
Ahmedabad 382 210 – Índia

Importado por : ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA.
Estrada Governador Chagas Freitas, 340
Ilha do Governador
Rio de Janeiro – RJ – BRASIL
C.N.P.J. 05.254.971/0001-81
Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 282 9911
Indústria Brasileira