STILNOX® CR

(hemitartarato de zolpidem)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Comprimidos de liberação prolongada

6,25 mg

STILNOX® CR 6,25 mg
hemitartarato de zolpidem

APRESENTAÇÃO
Comprimidos de liberação prolongada 6,25 mg: embalagens com 28.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido contém 6,25 mg de hemitartarato de zolpidem.
Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, hipromelose, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de titânio, macrogol 3350, hemitartarato de potássio, dióxido de silício, óxido de ferro vermelho.

1. INDICAÇÕES
STILNOX CR está indicado no tratamento de curta duração 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 o 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, o 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 o 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 gastrintestinal. 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, o 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 ± 0,02 l/Kg.
A principal enzima do citocromo P450 envolvida na biotransformação hepática do zolpidem é a CYP3A4.
Eliminação: o 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 sadios. 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 pacientes com: hipersensibilidade ao zolpidem ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Este medicamento também não deve ser utilizado por pacientes com insuficiência respiratória severa e/ou aguda, com insuficiência hepática severa ou em pacientes que apresentaram comportamento complexo de sono após tomar este medicamento.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

O zolpidem deve ser usado com cautela em pacientes com síndrome da apneia do sono e miastenia gravis. No caso de sedativos/hipnóticos com curta duração de ação, pode ocorrer o fenômeno de retirada durante intervalo de dose.
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 o zolpidem for prescrito a pacientes com a função respiratória comprometida (vide "Reações Adversas").

- **Risco do uso concomitante com opioides**

O uso concomitante de opioides com benzodiazepínicos ou outros fármacos hipnóticos sedativos, incluindo o zolpidem, pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e óbito. Em virtude destes riscos, reserve a prescrição concomitante de opioides e benzodiazepínicos para o uso em pacientes nos quais as alternativas terapêuticas disponíveis sejam inadequadas.

Caso seja decidido pela prescrição de zolpidem concomitantemente com opioides, prescreva a menor dose eficaz com duração mínima de uso concomitante, e acompanhe o paciente de perto quanto aos sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação (vide "Interações Medicamentosas").

- **Insuficiência hepática**

O zolpidem não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática severa uma vez que pode contribuir para encefalopatia. Vide "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 pediátricos**

A segurança e eficácia de zolpidem em pacientes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Portanto, o zolpidem não deve ser prescrito 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 o 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%) (vide "Posologia e Modo de Usar – Populações Especiais").

- **Pacientes idosos**

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

- **Pacientes com doença psicótica**

Hipnóticos como o zolpidem não devem ser a medicação principal para o tratamento de pacientes psicóticos.

- **Amnésia**

Sedativos e hipnóticos como o zolpidem, podem causar amnésia anterógrada, que em geral ocorre algumas horas após administração. Por essa razão, aconselha-se tomar o medicamento imediatamente antes de deitar, sendo importante assegurar condições favoráveis para um sono ininterrupto de 7-8 horas.

- **Ideação suicida e depressão**

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

Como acontece com outros medicamentos sedativos/hipnóticos, o zolpidem deve ser administrado com cautela em pacientes que apresentam sintomas de depressão e que podem apresentar tendências suicidas. A menor dose possível deve ser empregada nesses pacientes para evitar a superdose intencional. Depressão 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 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**

Comportamentos complexos de sono, incluindo dormir enquanto caminha, dormir enquanto dirige, e engajar em outras atividades enquanto não estiver totalmente acordado, podem ocorrer após o primeiro ou qualquer uso subsequente deste medicamento. Pacientes podem ferir-se gravemente ou ferir outros indivíduos durante esses comportamentos. Essas lesões podem ser fatais. Outros comportamentos de sono associados (por exemplo, enquanto prepara e come alimentos, faz ligações ou atos sexuais) também foram reportados, acompanhado de amnésia para estes eventos. Relatos de pós-comercialização mostram que comportamentos complexos de sono podem ocorrer com a administração isolada deste medicamento a doses recomendadas, com ou sem uso concomitante de álcool ou outros depressores do sistema nervoso central (SNC) (vide "Interações Medicamentosas"). Se o paciente apresentar algum destes comportamentos, a descontinuação imediata deste medicamento é recomendada. (vide item "Contraindicações?".

- **Comprometimento psicomotor**

Como outros medicamentos sedativos/hipnóticos, o zolpidem tem efeitos de depressão do SNC.

O risco de comprometimento psicomotor, incluindo prejuízo na habilidade de dirigir, é aumentado se o zolpidem é administrado em menos de 7-8 horas antes 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 (vide “Interações Medicamentosas” e “Advertências e Precauções - Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas”).

- **Tolerância**

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

- **Dependência**

O uso do zolpidem, pode levar ao desenvolvimento de abuso e/ou dependência física ou psíquica. O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento. Casos de dependência foram relatados com maior frequência em pacientes tratados com STILNOX CR por mais de 4 semanas. O risco de abuso e dependência é também maior em pacientes com histórico de distúrbios psiquiátricos e/ou abuso de álcool ou drogas. STILNOX CR deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes em uso ou com histórico de abuso de álcool e drogas.
Na presença de dependência física, a descontinuação abrupta do zolpidem pode causar o aparecimento de sintomas de abstinência: cefaleia, dor muscular, ansiedade e tensão extremas, agitação, confusão e irritabilidade. Em casos severos, os seguintes sintomas podem ocorrer: desrealização, despersonalização, hiperacusia, dormência e formigamento das extremidades, hipersensibilidade à luz, barulho e a contatos físicos, alucinações, “delirium” e convulsões.

- **Insônia de rebote**

A interrupção abrupta de um tratamento com hipnóticos em posologia e duração acima das recomendadas pode provocar insônia de rebote transitória (reaparecimento de insônia às vezes mais grave do que aquela que motivou o tratamento) e pode também causar outros sintomas (alterações do humor, ansiedade, agitação). Portanto, é importante que o paciente seja alertado quanto a este fenômeno e a posologia deve ser reduzida gradualmente para minimizá-lo.
No caso de sedativos/hipnóticos com curta duração de ação, o fenômeno de retirada pode se manifestar dentro do intervalo de dose.

- **Lesões severas**

Devido às suas propriedades farmacológicas, o zolpidem pode causar sonolência e diminuição do nível de consciência, que pode levar a quedas e, consequentemente, a lesões severas.

- **Pacientes com síndrome do QT longo**

Um estudo eletrofisiológico cardíaco “in vitro” demonstrou que sob condições experimentais, utilizando concentrações muito altas e pluripotentes de células tronco, o zolpidem pode reduzir o hERG relacionado aos canais de potássio. As consequências potenciais em pacientes com síndrome do QT longo congênito são desconhecidas. Como precaução, a relação benefício/risco do tratamento com o zolpidem em pacientes diagnosticados com síndorme do QT longo congênicto deve ser cuidadosamente considerada.

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

O rápido início da sedação, associado às características amnésicas do STILNOX, particularmente quando combinado com álcool, administrado sem o conhecimento da vítima, provou induzir incapacidade e, assim, facilitar ações criminosas (que podem ser perigosas).

Os prestadores de cuidados de saúde devem prescrever o STILNOX de acordo com a sua avaliação clínica e apenas em caso de necessidade médica, uma vez que pode ser utilizada ilicitamente para submissão química.

Gravidez
O uso de zolpidem não é recomendado durante a gravidez.

Estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva.

O zolpidem atravessa a placenta.

Uma grande quantidade de dados coletados de estudos de coorte não demonstrou evidência de ocorrência de malformações após exposição a benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre de gravidez. No entanto, em certos estudos epidemiológicos caso-controle, observou-se aumento da incidência de fissura labial e palatina com benzodiazepínicos.

Casos de redução do movimento fetal reduzido e variabilidade da frequência cardíaca fetal foram descritos após a administração de benzodiazepínicos durante o segundo e/ou terceiro trimestre da gravidez

A administração de zolpidem durante a fase final da gravidez ou durante o trabalho de parto, foi associada com efeitos no neonato como hipotermia, hipotonia, dificuldades na alimentação (a qual pode resultar em um baixo ganho de peso) e depressão respiratória, em razão da ação farmacológica do produto. Casos de depressão respiratória neonatal severa foram reportados.

Além disso, crianças nascidas de mães que utilizaram sedativos/hipnóticos cronicamente durante os últimos estágios da gravidez podem ter desenvolvido dependência física e existe o risco de desenvolverem sintomas de abstinência após o nascimento. Recomenda-se adequado acompanhamento do recém-nascido no período pós-natal.

Se STILNOX CR for prescrito para uma mulher em idade fértil, ela deve ser alertada para entrar em contato com seu médico sobre como parar o uso do produto, se ela pretende ou suspeita de que está grávida.

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.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Pacientes que dirigem veículos ou operam máquinas devem ser alertados para a possibilidade de risco de reações adversas incluindo sonolência, tempo de reação prolongado, tontura, visão borrada ou visão dupla e redução do estado de alerta e condução prejudicada na manhã seguinte à administração de zolpidem. Para minimizar este risco, recomenda-se que a duração do sono seja de 7-8 horas.

Além disto, a coadministração de zolpidem com álcool e outros depressores do SNC aumentam o risco destes efeitos. Os pacientes devem ser advertidos para não consumir álcool ou outros medicamentos psicoativos enquanto utilizar o zolpidem.

Este medicamento contém LACTOSE.

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. O uso concomitante de zolpidem com estes medicamentos podem aumentar a sonolência e o comprometimento psicomotor, incluindo a habilidade de dirigir. No caso de analgésicos narcóticos, pode ocorrer aumento da sensação de euforia levando a ocorrência de dependência psicológica.

- **Opioides**

O uso concomitante de benzodiazepínicos e outros fármacos hipnóticos sedativos, incluindo o zolpidem, e opioides, aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e óbito devido ao efeito aditivo depressor do SNC. Se o uso concomitante for necessário, limite a dose e a duração do uso concomitante de benzodiazepínicos e opioides (vide "Advertências e Precauções").

- **Inibidores e indutores da CYP450**

Compostos que inibem o citocromo P450 podem aumentar a atividade de alguns hipnóticos como o zolpidem. O zolpidem é metabolizado por várias enzimas hepáticas do citocromo P450: sendo as principais CYP3A4 com a contribuição da CYP1A2. O efeito farmacodinâmico do zolpidem é menor quando é administrado com um indutor da CYP3A4 tal como a rifampicina e a Erva de São João. A Erva de São João mostrou ter uma interação farmacocinética com o zolpidem. A $C_{máx}$ e a AUC médias foram diminuídas (33,7 e 30,0%, inferiores, respectivamente) para o zolpidem administrado com Erva de São João em comparação com o zolpidem administrado isoladamente. A coadministração da Erva de São João pode diminuir os níveis sanguíneos de zolpidem. O uso concomitante não é recomendado.

Entretanto, quando o zolpidem foi administrado com o itraconazol (um inibidor do CYP3A4), a farmacocinética e a farmacodinâmica, não foram significativamente modificadas. A relevância clínica destes resultados não é conhecida. A coadministração de zolpidem com o cetoconazol (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 o zolpidem mais placebo. Quando coadministrado com o cetoconazol, o AUC total aumenta modestamente (fator 1,83 quando comparado com o zolpidem sozinho). Um ajuste de dosagem de zolpidem não é necessário, mas os pacientes devem ser advertidos que a coadministração de zolpidem com cetoconazol pode aumentar os efeitos sedativos.

A fluvoxamina é um potente inibidor da CYP1A2 e de moderado a fraco inibidor da CYP2C9 e CYP3A4. A coadministração de fluvoxamina pode aumentar os níveis sanguíneos de zolpidem. O uso concomitante não é recomendado.

O ciprofloxacino tem se mostrado um moderado inibidor da CYP1A2 e CYP3A4. A coadministração de ciprofloxacino pode aumentar os níveis sanguíneos de zolpidem. O uso concomitante não é recomendado.

- **Outros medicamentos**

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

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, com a gravação ZMR 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 CR age rapidamente e por isso, deve ser sempre administrado por via oral imediatamente antes de deitar ou na cama. STILNOX CR deve ser administrado em dose única e não deve ser readministrado na mesma noite.

O uso prolongado de zolpidem não é recomendado e a duração do tratamento, deve ser a menor possível, e 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
O prolongamento do tratamento para além do período máximo não deve ocorrer sem uma reavaliação do estado do paciente, uma vez que o risco de abuso e dependência aumenta com a duração do tratamento (vide "Advertências e Precauções").

Adultos abaixo de 65 anos: 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, o zolpidem não deve ser prescrito para esta população (vide "Advertências e Precauções – Uso Pediátrico").

Liberação do princípio ativo
O STILNOX CR apresenta uma liberação imediata de 60% do princípio ativo, e o restante da dose (40%) é liberado de maneira prolongada. 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, aberto 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 (≥ 1/10)
Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10)
Reação incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100)
Reação rara (≥ 1/10.000 e < 1/1.000)
Reação muito rara (< 1/10.000)
Desconhecida (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas reportadas no grupo recebendo o zolpidem com uma incidência maior que no grupo do placebo em estudos clínicos são descritos abaixo:

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 e desorientação.
Incomuns: agitação, agressividade, sonambulismo (vide "Advertências e Precauções"), depressão, alucinação incluindo alucinações visuais e hipnagógicas, apatia, regozijo ao comer, confusão, despersonalização, humor deprimido, desinibição, euforia, mudança de humor, pesadelo, sintomas de estresse.
Rara: distúrbios da líbido.
Muito raras: desilusão e dependência (sintomas de abstinência ou efeitos de repercussão podem ocorrer após a descontinuação do tratamento).
Desconhecidas: acessos de raiva, comportamento inapropriado, comportamento complexo de sono, "delirium" (vide "Advertências e Precauções").
A maioria destes efeitos psiquiátricos indesejáveis está relacionada a reações paradoxais.

Distúrbios do Sistema Nervoso Central
Muito comuns: dor de cabeça e sonolência.
Comuns: tontura, distúrbios cognitivos tais como distúrbios da memória (diminuição da memória, amnésia, amnésia anterógrada) e distúrbios de atenção.
Incomuns: distúrbios do equilíbrio, hipoestesia, parestesia, ataxia, sensação de queimação, tontura postural, disgeusia, contrações musculares involuntárias e tremor.
Rara: nível de consciência deprimido e distúrbio de fala.

Distúrbios oculares
Comum: distúrbios visuais.
Incomuns: vermelhidão nos olhos, visão embaçada, percepção da profundidade visual alterada e astenopia.

Distúrbios dos ouvidos e labirinto
Incomuns: vertigem e zunido.

Distúrbios cardíacos
Incomum: palpitações.

Distúrbios respiratórios, torácico e mediastinal
Incomuns: tosse, garganta seca, irritação na garganta.
Muito rara: depressão respiratória (vide "Advertências e Precauções").

Distúrbios gastrintestinais
Comuns: náusea e constipação.
Incomuns: vômito, desconforto abdominal, flatulência, movimentos intestinais frequentes e refluxo gastroesofágico.

Distúrbios hepatobiliares
Raras: 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 e pele enrugada.

Distúrbios do tecido conjuntivo e musculoesquelético
Comuns: mialgia, câimbra muscular, dor na nuca e dor nas costas.
Incomum: artralgia e fraqueza muscular.

Distúrbios renais e urinários
Incomum: disúria.

Sistema reprodutivo e distúrbios da mama
Incomuns: dismenorreia, menorragia e secura vulvovaginal.

Distúrbios gerais e condições do local de administração
Comum: fadiga.
Incomuns: astenia, desconforto no peito, sensação de embriaguez, influenza, letargia, dor e febre.
Rara: distúrbios da marcha e queda (predominantemente em pacientes idosos e quando o zolpidem não foi administrado de acordo com as recomendações prescritas) (vide "Advertências e Precauções").
Desconhecida: tolerância ao medicamento.
Laboratoriais
Incomuns: aumento da pressão sanguínea, aumento da temperatura corporal e aumento da frequência cardíaca.

Ferimento, envenenamento e complicações
Incomuns: contusão e ferimento na nuca.

Procedimentos cirúrgicos e médicos
Incomum: procedimento odontológico.

Circunstâncias sociais
Incomum: exposição a plantas venenosas.

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

10. SUPERDOSE
Sinais e sintomas:
Nos casos de superdosagem envolvendo o zolpidem em monoterapia ou associado a outros depressores do SNC (incluindo álcool), foram observados sintomas que variam da perda da consciência ao coma e sintomatologia mais severa, incluindo consequências fatais.

Tratamento:
Em casos de 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 dialisável.

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 1.8326.0352
Farm. Resp.: Ricardo Jonsson
CRF-SP 40.796

Registrado, importado e embalado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 10.588.595/0010-92
Indústria Brasileira
® Marca Registrada

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

IB051023

Atendimento ao consumidor
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014

PRESERVE A NATUREZA
MATERIAL RECICLÁVEL

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/02/2024.

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 MEDICAMENTO?/ 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 MEDICAMENTO?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	6,25 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20
08/05/2015	0408163/15-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2015	0408163/15-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2015	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	6,25 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20
18/05/2016	0408163/15-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/05/2016	0408163/15-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/05/2016	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	6,25 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20
30/09/2016	2341563/16-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2016	2341563/16-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2016	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	6,25 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20
20/12/2016	2623136/16-1	10451 - MEDICAMENTO	20/12/2016	2623136/16-1	10451 - MEDICAMENTO	20/12/2016	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE	VP/VPS	6,25 MG COM MULT LIB PROL CT

		NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		MEDICAMENTO? / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS / 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS		BL AL PLAS INC X 20
07/09/2017	1906066/17-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/09/2017	1906066/17-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/09/2017	**VP** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ? **VPS** 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VP/VPS	6,25 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20
05/12/2017	2257972/17-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2017	2257972/17-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2017	**VP** 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	6,25 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20
11/01/2018	0026884/18-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/01/2018	0026884/18-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/01/2018	**VP** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	6,25 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20

25/09/2019	2258590/19-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0291498/19-1	11200 - MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	17/06/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	6,25 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20
27/09/2019	2278889/19-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/09/2019	2278889/19-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/09/2019	**VP** 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / **VPS** 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ADVERTÊNCIAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	6,25 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20
12/08/2020	2683521/20-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/08/2020	2683521/20-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/08/2020	**VP** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? **VPS** 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	6,25 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20

26/02/2021	0774169/21-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	**VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	6,25 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20
09/01/2023	0022096/23-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/01/2023	0022096/23-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/01/2023	**VP/VPS** Item apresentação	VP/VPS	6,25 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 20
01/11/2023	1201190/23-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/04/2023	0394274/23-1	11098 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova apresentação restrita ao número de unidades farmacotécnicas	26/06/2023	**VP/VPS** Item apresentação	VP/VPS	6,25 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 28
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	**VP** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	6,25 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 28

STILNOX® CR

(hemitartarato de zolpidem)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Comprimidos de liberação prolongada

12,5 mg

STILNOX® CR 12,5 mg
hemitartarato de zolpidem

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

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido contém 12,5 mg de hemitartarato de zolpidem.
Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, hipromelose, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de titânio, macrogol 3350, hemitartarato de potássio, indigotina laca alumínio, dióxido de silício, óxido de ferro amarelo.

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido contém 12,5 mg de hemitartarato de zolpidem.
Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, hipromelose, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de titânio, macrogol 3350, hemitartarato de potássio, indigotina laca alumínio, dióxido de silício, óxido de ferro amarelo.

1. INDICAÇÕES
1 STILNOX CR está indicado no tratamento de curta duração 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. O 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 o 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, o 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 o 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 gastrintestinal. 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, o 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 ± 0,02 l/Kg.

A principal enzima do citocromo P450 envolvida na biotransformação hepática do zolpidem é a CYP3A4.

Eliminação: o 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 sadios. 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 pacientes com: hipersensibilidade ao zolpidem ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Este medicamento também não deve ser utilizado por pacientes com insuficiência respiratória severa e/ou aguda, com insuficiência hepática severa ou em pacientes que apresentaram comportamento complexo de sono após tomar este medicamento.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência respiratória severa e/ou aguda.
Este medicamento é contraindicado 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 (vide "Reações Adversas").

- **Insuficiência respiratória**

Como os hipnóticos têm a capacidade de causar depressão respiratória, precauções devem ser adotadas se o zolpidem for prescrito a pacientes com a função respiratória comprometida (vide "Reações Adversas").

- **Risco do uso concomitante com opioides**

O uso concomitante de opioides com benzodiazepínicos ou outros fármacos hipnóticos sedativos, incluindo o zolpidem, pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e óbito. Em virtude destes riscos, reserve a prescrição concomitante de opioides e benzodiazepínicos para o uso em pacientes nos quais as alternativas terapêuticas disponíveis sejam inadequadas.

Caso seja decidido pela prescrição de zolpidem concomitantemente com opioides, prescreva a menor dose eficaz com duração mínima de uso concomitante, e acompanhe o paciente de perto quanto aos sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação (vide "Interações Medicamentosas").

- **Insuficiência hepática**

O zolpidem não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática severa uma vez que pode contribuir para encefalopatia. Vide "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 pediátricos**

A segurança e eficácia de zolpidem em pacientes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Portanto, o zolpidem não deve ser prescrito 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 o 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%) (vide "Posologia e Modo de Usar – Populações Especiais").

- **Pacientes idosos**

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

- **Pacientes com doença psicótica**

Hipnóticos como o zolpidem não devem ser a medicação principal para o tratamento de pacientes psicóticos.

- **Amnésia**

Sedativos e hipnóticos como o zolpidem, podem causar amnésia anterógrada, que em geral ocorre algumas horas após administração. Por essa razão, aconselha-se tomar o medicamento imediatamente antes de deitar, sendo importante assegurar condições favoráveis para um sono ininterrupto de 7-8 horas.

- **Ideação suicida e depressão**

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

Como acontece com outros medicamentos sedativos/hipnóticos, o zolpidem deve ser administrado com cautela em pacientes que apresentam sintomas de depressão e que podem apresentar tendências suicidas. A menor dose possível deve ser empregada nesses pacientes para evitar a superdose intencional. Depressão 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 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**

Comportamentos complexos de sono, incluindo dormir enquanto caminha, dormir enquanto dirige, e engajar em outras atividades enquanto não estiver totalmente acordado, podem ocorrer após o primeiro ou qualquer uso subsequente deste medicamento. Pacientes podem ferir-se gravemente ou ferir outros indivíduos durante esses comportamentos. Essas lesões podem ser fatais. Outros comportamentos de sono associados (por exemplo, enquanto prepara e come alimentos, faz ligações ou atos sexuais) também foram reportados, acompanhado de amnésia para estes eventos. Relatos de pós-comercialização mostram que comportamentos complexos de sono podem ocorrer com a administração isolada deste medicamento a doses recomendadas, com ou sem uso concomitante de álcool ou outros depressores do sistema nervoso central (SNC) (vide "Interações Medicamentosas"). Se o paciente apresentar algum destes comportamentos, a descontinuação imediata deste medicamento é recomendada. (vide item "Contraindicações?”.

- **Comprometimento psicomotor**

Como outros medicamentos sedativos/hipnóticos, o zolpidem tem efeitos de depressão do SNC.
O risco de comprometimento psicomotor, incluindo prejuízo na habilidade de dirigir, é aumentado se o zolpidem é administrado em menos de 7-8 horas antes 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 (vide “Interações Medicamentosas” e “Advertências e Precauções - Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas”).

- **Tolerância**

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

- **Dependência**

O uso do zolpidem pode levar ao desenvolvimento de abuso e/ou dependência física ou psíquica. O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento. Casos de dependência foram relatados com maior frequência em pacientes tratados com STILNOX CR por mais de 4 semanas. O risco de abuso e dependência é também maior em pacientes com histórico de distúrbios psiquiátricos e/ou abuso de álcool ou drogas. STILNOX CR deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes em uso ou com histórico de abuso de álcool e drogas.
Na presença de dependência física, a descontinuação abrupta do zolpidem pode causar o aparecimento de sintomas de abstinência: cefaleia, dor muscular, ansiedade e tensão extremas, agitação, confusão e irritabilidade.

Em casos severos, os seguintes sintomas podem ocorrer: desrealização, despersonalização, hiperacusia, dormência e formigamento das extremidades, hipersensibilidade à luz, barulho e a contatos físicos, alucinações, "delirium" e convulsões.

- **Insônia de rebote**

A interrupção abrupta de um tratamento com hipnóticos em posologia e duração acima das recomendadas pode provocar insônia de rebote transitória (reaparecimento de insônia às vezes mais grave do que aquela que motivou o tratamento) e pode também causar outros sintomas (alterações do humor, ansiedade, agitação). Portanto, é importante que o paciente seja alertado quanto a este fenômeno e a posologia deve ser reduzida gradualmente para minimizá-lo.
No caso de sedativos/hipnóticos com curta duração de ação, o fenômeno de retirada pode se manifestar dentro do intervalo de dose.

- **Lesões severas**

Devido às suas propriedades farmacológicas, o zolpidem pode causar sonolência e diminuição do nível de consciência, que pode levar a quedas e, consequentemente, a lesões severas.

- **Pacientes com síndrome do QT longo**

Um estudo eletrofisiológico cardíaco "in vitro" demonstrou que sob condições experimentais, utilizando concentrações muito altas e pluripotentes de células tronco, o zolpidem pode reduzir o hERG relacionado aos canais de potássio. As consequências potenciais em pacientes com síndrome do QT longo congênito são desconhecidas. Como precaução, a relação benefício/risco do tratamento com o zolpidem em pacientes diagnosticados com síndorme do QT longo congênicto deve ser cuidadosamente considerada.

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

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

1.1.1 Gravidez

O uso de zolpidem não é recomendado durante a gravidez.
Estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva.

O zolpidem atravessa a placenta.

Uma grande quantidade de dados coletados de estudos de coorte não demonstrou evidência de ocorrência de malformações após exposição a benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre de gravidez. No entanto, em certos

estudos epidemiológicos caso-controle, observou-se aumento da incidência de fissura labial e palatina com benzodiazepínicos.

Casos de movimento fetal reduzido e variabilidade da frequência cardíaca fetal foram descritos após a administração de benzodiazepínicos durante o segundo e/ou terceiro trimestre da gravidez.

A administração de zolpidem durante a fase final da gravidez ou durante o trabalho de parto, foi associada com efeitos no neonato, como hipotermia, hipotonia, dificuldades na alimentação (a qual pode resultar em um baixo ganho de peso) e depressão respiratória, em razão da ação farmacológica do produto. Casos de depressão respiratória neonatal severa foram reportados.

Além disso, crianças nascidas de mães que utilizaram sedativos/hipnóticos cronicamente durante os últimos estágios da gravidez podem ter desenvolvido dependência física e existe o risco de desenvolverem sintomas de abstinência após o nascimento. Recomenda-se adequado acompanhamento do recém-nascido no período pós-natal.

Se STILNOX CR for prescrito para uma mulher em idade fértil, ela deve ser alertada para entrar em contato com seu médico sobre como parar o uso do produto se ela pretende ou suspeita que está grávida.

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.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Pacientes que dirigem veículos ou operam máquinas devem ser alertados para a possibilidade de risco de reações adversas incluindo sonolência, tempo de reação prolongado, tontura, visão borrada ou visão dupla e redução do estado de alerta e condução prejudicada na manhã seguinte à administração de zolpidem. Para minimizar este risco, recomenda-se que a duração do sono seja de 7-8 horas.

Além disto, a coadministração de zolpidem com álcool e outros depressores do SNC aumentam o risco destes efeitos. Os pacientes devem ser advertidos para não consumir álcool ou outros medicamentos psicoativos enquanto utilizar o zolpidem.

Este medicamento contém LACTOSE.

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. O uso concomitante de zolpidem com estes medicamentos podem aumentar a sonolência e o comprometimento psicomotor, incluindo a habilidade de dirigir. No caso de analgésicos narcóticos, pode ocorrer aumento da sensação de euforia levando a ocorrência de dependência psicológica.

- **Opioides**

O uso concomitante de benzodiazepínicos e outros fármacos hipnóticos sedativos, incluindo o zolpidem, e opioides, aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e óbito devido ao efeito aditivo depressor do SNC. Se o uso concomitante for necessário, limite a dose e a duração do uso concomitante de benzodiazepínicos e opioides (vide "Advertências e Precauções").

- **Inibidores e indutores da CYP450**

Compostos que inibem o citocromo P450 podem aumentar a atividade de alguns hipnóticos como o zolpidem. O zolpidem é metabolizado por várias enzimas hepáticas do citocromo P450: sendo as principais CYP3A4 com a contribuição da CYP1A2. O efeito farmacodinâmico de zolpidem é menor quando é administrado com um indutor da CYP3A4 tal como a rifampicina e a Erva de São João. A Erva de São João mostrou ter uma interação farmacocinética com o zolpidem. A $C_{máx}$ e a AUC médias foram diminuídas (33,7 e 30,0%, inferiores, respectivamente) para o zolpidem administrado com Erva de São João em comparação com o zolpidem administrado isoladamente. A coadministração da Erva de São João pode diminuir os níveis sanguíneos de zolpidem. O uso concomitante não é recomendado.
Entretanto, quando o zolpidem foi administrado com o itraconazol (um inibidor do CYP3A4), a farmacocinética e a farmacodinâmica, não foram significativamente modificadas. A relevância clínica destes resultados não é conhecida. A coadministração de zolpidem com o cetoconazol (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 o zolpidem mais placebo. Quando coadministrado com o cetoconazol, o AUC total aumenta modestamente (fator 1,83 quando comparado com o zolpidem sozinho). Um ajuste de dosagem de zolpidem não é necessário, mas os pacientes devem ser advertidos que a coadministração de zolpidem com cetoconazol pode aumentar os efeitos sedativos.

A fluvoxamina é um potente inibidor da CYP1A2 e de moderado a fraco inibidor da CYP2C9 e CYP3A4. A coadministração de fluvoxamina pode aumentar os níveis sanguíneos de zolpidem. O uso concomitante não é recomendado.

O ciprofloxacino tem se mostrado um moderado inibidor da CYP1A2 e CYP3A4. A coadministração de ciprofloxacino pode aumentar os níveis sanguíneos de zolpidem. O uso concomitante não é recomendado.

- **Outros medicamentos**

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

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, com a gravação ZMR 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 CR age rapidamente e por isso, deve ser sempre administrado por via oral imediatamente antes de deitar ou na cama. STILNOX deve ser administrado em dose única e não deve ser readministrado na mesma noite.

O uso prolongado de zolpidem não é recomendado e a duração do tratamento, deve ser a menor possível, e 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

O prolongamento do tratamento para além do período máximo não deve ocorrer sem uma reavaliação do estado do paciente, uma vez que o risco de abuso e dependência aumenta com a duração do tratamento (vide "Advertências e Precauções").

Adultos abaixo de 65 anos: 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, o zolpidem não deve ser prescrito para esta população (vide "Advertências e Precauções – Uso Pediátrico").

Liberação do princípio ativo
O STILNOX CR apresenta uma liberação imediata de 60% do princípio ativo, e o restante da dose (40%) é liberado de maneira prolongada. 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, aberto 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 (≥ 1/10)

1.1.2 Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10)

Reação incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100)

Reação rara (≥ 1/10.000 e < 1/1.000)

Reação muito rara (< 1/10.000)

Desconhecida (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas reportadas no grupo recebendo o zolpidem com uma incidência maior que no grupo do placebo em estudos clínicos são descritos abaixo:

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: agitação, agressividade, sonambulismo (vide "Advertências e Precauções"), depressão, alucinação, incluindo alucinações visuais e hipnagógicas, apatia, regozijo ao comer, confusão, despersonalização, humor deprimido, desinibição, euforia, mudança de humor, pesadelo, sintomas de estresse.

Rara: distúrbios da libido.

Muito rara: desilusão e dependência (sintomas de abstinência ou efeitos de repercussão podem ocorrer após a descontinuação do tratamento).

Desconhecidas: acessos de raiva, comportamento inapropriado comportamento complexo de sono, "delirium" (vide "Advertências e Precauções").

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

Distúrbios do Sistema Nervoso Central
Muito comuns: dor de cabeça e sonolência.
Comuns: tontura, distúrbios cognitivos tais como distúrbios da memória (diminuição da memória, amnésia, amnésia anterógrada) e distúrbios de atenção.

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

Rara: nível de consciência deprimido e distúrbio de fala.

Distúrbios oculares
Comum: distúrbios visuais.
Incomuns: vermelhidão nos olhos, visão embaçada, percepção da profundidade visual alterada e astenopia.

Distúrbios dos ouvidos e labirinto
Incomuns: vertigem e zunido.

Distúrbios cardíacos
Incomum: palpitações.

Distúrbios respiratórios, torácico e mediastinal
Incomuns: tosse, garganta seca, irritação na garganta.
Muito rara: depressão respiratória (vide "Advertências e Precauções").

Distúrbios gastrintestinais
Comuns: náusea e constipação.
Incomuns: vômito, desconforto abdominal, flatulência, movimentos intestinais frequentes e refluxo gastroesofágico.

Distúrbios hepatobiliares
Rara: 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 e pele enrugada.

Distúrbios do tecido conjuntivo e musculoesquelético
Comuns: mialgia, câimbra muscular, dor na nuca e dor nas costas.
Incomum: artralgia e fraqueza muscular.

Distúrbios renais e urinários
Incomum: disúria.

Sistema reprodutivo e distúrbios da mama
Incomuns: dismenorreia, menorragia, secura vulvovaginal.

Distúrbios gerais e condições do local de administração
Comum: fadiga.
Incomuns: astenia, desconforto no peito, sensação de embriaguez, influenza, letargia, dor, febre.

Rara: distúrbios da marcha, queda (predominantemente em pacientes idosos e quando o zolpidem não foi administrado de acordo com as recomendações prescritas) (vide "Advertências e Precauções").

Desconhecida: tolerância ao medicamento.

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

Ferimento, envenenamento e complicações
Incomuns: contusão e ferimento na nuca.

Procedimentos cirúrgicos e médicos
Incomum: procedimento odontológico.

Circunstâncias sociais
Incomum: exposição a plantas venenosas.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas:
Nos casos de superdosagem envolvendo o zolpidem em monoterapia ou associado a outros depressores do SNC (incluindo álcool), foram observados sintomas que variam da perda da consciência ao coma e sintomatologia mais severa, incluindo consequências fatais.

Tratamento:
Em casos de 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 dialisável.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

MS 1.8326.0352

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP 40.796

Registrado, importado e embalado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

Fabricado por:

Sanofi Winthrop Industrie

30-36, Avenue Gustave Eiffel

37100 - Tours - França

IB051023

Atendimento ao consumidor
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014

PRESERVE A NATUREZA! MATERIAL RECICLÁVEL

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/02/2024.

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 MEDICAMENTO?/ 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 MEDICAMENTO?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	12,5 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20
08/05/2015	0408163/15-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2015	0408163/15-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2015	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	12,5 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20
18/05/2016	0408163/15-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/05/2016	0408163/15-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/05/2016	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	12,5 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20
30/09/2016	2341563/16-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO -	30/09/2016	2341563/16-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO -	30/09/2016	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / 5.	VP/VPS	12,5 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS

		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES		INC X 20
20/12/2016	2623136/16-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/12/2016	2623136/16-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/12/2016	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS / 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	12,5 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20
07/09/2017	1906066/17-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/09/2017	1906066/17-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/09/2017	**VP** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ? **VPS** 4.CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VP/VPS	12,5 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20
05/12/2017	2257972/17-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2017	2257972/17-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2017	**VP** 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	12,5 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20
11/01/2018	0026884/18-4	10451 -	11/01/2018	0026884/18-4	10451 -	11/01/2018	**VP**	VP/VPS	12,5 MG COM

		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR		MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20
25/09/2019	2258590/19-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0291498/19-1	11200 - MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	17/06/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	12,5 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20
27/09/2019	2278889/19-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/09/2019	2278889/19-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/09/2019	**VP** 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / **VPS** 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ADVERTÊNCIAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	12,5 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20
12/08/2020	2683521/20-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/08/2020	2683521/20-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/08/2020	**VP** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? **VPS** 5. ADVERTÊNCIAS E	VP/VPS	12,5 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20

							PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS		
26/02/2021	0774169/21-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	**VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	12,5 MG COM MULT LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20
09/01/2023	0022096/23-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/01/2023	0022096/23-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/01/2023	**VP/VPS** Item apresentação	VP/VPS	12,5 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 20
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	**VP** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	12,5 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 20

STILNOX®

(hemitartarato de zolpidem)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

10 mg

STILNOX®
hemitartarato de zolpidem

APRESENTAÇÃO
Comprimidos revestidos 10 mg: embalagem com 28.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém 10 mg de hemitartarato 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 de curta duração da insônia ocasional, transitória ou crônica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
O zolpidem tem se mostrado efetivo no tratamento continuado da insônia em vários estudos observacionais.
Estivill E, et al, realizaram um estudo envolvendo 245 pacientes, zolpidem foi associado com significativa melhora da qualidade de sono e menor sonolência durante o dia quando comparado com placebo ($p < 0,05$). A segurança de zolpidem foi muito satisfatória e similar 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 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). 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±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 ± 0,05l/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 em pacientes com: hipersensibilidade ao zolpidem ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Este medicamento também não deve ser utilizado por pacientes com insuficiência respiratória severa e/ou aguda, com insuficiência hepática severa ou em pacientes que apresentaram comportamento complexo de sono após tomar este medicamento.

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

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática severa.

Este medicamento é contraindicado para pacientes pediátricos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
ADVERTÊNCIAS
O zolpidem deve ser usado com cautela em pacientes com síndrome da apneia do sono e miastenia gravis. No caso de sedativos/hipnóticos com curta duração de ação, pode ocorrer o fenômeno de retirada durante intervalo de dose.

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 (vide “Reações Adversas”).

- **Risco do uso concomitante com opioides**

O uso concomitante de opioides com benzodiazepínicos ou outros fármacos hipnóticos sedativos, incluindo zolpidem, pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e óbito. Em virtude destes riscos, reserve a prescrição concomitante de opioides e benzodiazepínicos para o uso em pacientes nos quais as alternativas terapêuticas disponíveis sejam inadequadas.

Caso seja decidido pela prescrição de zolpidem concomitantemente com opioides, prescreva a menor dose eficaz com duração mínima de uso concomitante, e acompanhe o paciente de perto quanto aos sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação (vide “Interações Medicamentosas”).

- **Insuficiência hepática**

O zolpidem não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática severa uma vez que pode contribuir para encefalopatia. Vide itens “Posologia e Modo de Usar”, “Contraindicações” e “Reações Adversas”.

PRECAUÇÕES
A causa primária da insônia deve ser identificada sempre que possível e os fatores causais tratados antes da prescrição de um hipnótico. A falta de efeito do tratamento após 7 a 14 dias de uso pode indicar a presença de um distúrbio psiquiátrico primário ou uma desordem física devendo o paciente ser reavaliado em intervalos regulares.

- **Pacientes pediátricos**

A segurança e eficácia de zolpidem em pacientes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Portanto, o zolpidem não deve ser prescrito nesta população. Um estudo com duração de 8 semanas, realizado em pacientes pediátricos (6 - 17 anos) com insônia associada à déficit de atenção/hiperatividade, distúrbios psiquiátricos e do sistema nervoso, revelou as reações adversas mais frequentemente observadas no tratamento com zolpidem versus placebo e incluíram tontura (23,5% versus 1,5%), dor de cabeça (12,5% versus 9,2%) e alucinações (7,4% versus 0%) (vide “Posologia e Modo de Usar – Populações Especiais”).

- **Pacientes idosos**

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

- **Pacientes com doença psicótica**

Hipnóticos como o zolpidem, não devem ser a medicação principal para o tratamento de pacientes psicóticos.

- **Amnésia**

Sedativos e hipnóticos como o zolpidem, podem causar amnésia anterógrada, que em geral ocorre algumas horas após administração. Por essa razão, aconselha-se tomar o medicamento imediatamente antes de deitar, sendo importante assegurar condições favoráveis para um sono ininterrupto de 7-8 horas.

- **Ideação suicida e depressão**

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

Como acontece com outros medicamentos sedativos/hipnóticos, o zolpidem deve ser administrado com cautela em pacientes que apresentam sintomas de depressão e que podem apresentar tendências suicidas. A menor dose possível deve ser empregada nesses pacientes para evitar a superdose intencional. Depressão preexistente pode ser desmascarada durante o uso de zolpidem. Considerando que insônia pode ser um sintoma de depressão, o paciente deve ser reavaliado caso ela persista.

- **Outras reações psiquiátricas e “paradoxais”**

Outras reações psiquiátricas e paradoxais como exacerbação da insônia, pesadelos, nervosismo, irritabilidade, agitação, agressividade, acessos de raiva, ideias delirantes, alucinações, comportamento inapropriado e outros distúrbios de comportamento, podem ocorrer com o uso de sedativos e hipnóticos, como o zolpidem. Nesse caso, o medicamento deve ser descontinuado. Essas reações são mais prováveis de ocorrer em idosos.

- **Sonambulismo e comportamentos associados**

Comportamentos complexos de sono, incluindo dormir enquanto caminha, dormir enquanto dirige, e engajar em outras atividades enquanto não estiver totalmente acordado, podem ocorrer após o primeiro ou qualquer uso subsequente deste medicamento. Pacientes podem ferir-se gravemente ou ferir outros indivíduos durante esses comportamentos. Essas lesões podem ser fatais. Outros comportamentos de sono associados (por exemplo, enquanto prepara e come alimentos, faz ligações ou atos sexuais) também foram reportados, acompanhado de amnésia para estes eventos. Relatos de pós-comercialização mostram que comportamentos complexos de sono podem ocorrer com a administração isolada deste medicamento a doses recomendadas, com ou sem uso concomitante de álcool ou outros depressores do sistema nervoso central (SNC) (vide "Interações Medicamentosas"). Se o paciente apresentar algum destes comportamentos, a descontinuação imediata deste medicamento é recomendada. (vide item "Contraindicações?”.

- **Comprometimento psicomotor**

Como outros medicamentos sedativos/hipnóticos, o zolpidem tem efeitos de depressão do SNC.
O risco de comprometimento psicomotor, incluindo prejuízo na habilidade de dirigir, é aumentado se o zolpidem é administrado em menos de 7-8 horas antes do início das atividades que requerem alerta mental; se é utilizada uma dose mais alta que a recomendada; ou se o zolpidem é coadministrado com outros depressores do SNC, álcool, ou com outros medicamentos que elevam a concentração sanguínea de zolpidem (vide “Interações Medicamentosas” e “Advertências e Precauções - Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas”).

- **Tolerância**

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

- **Dependência**

O uso do zolpidem pode levar ao desenvolvimento de abuso e/ou dependência física ou psíquica. O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento. Casos de dependência foram relatados com maior frequência em pacientes tratados com STILNOX por mais de 4 semanas. O risco de abuso e dependência é também maior em pacientes com histórico de distúrbios psiquiátricos e/ou abuso de álcool ou drogas. STILNOX deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes em uso ou com histórico de abuso de álcool e drogas.

Na presença de dependência física, a descontinuação abrupta do zolpidem pode causar o aparecimento de sintomas de abstinência: cefaleia, dor muscular, ansiedade e tensão extremas, agitação, confusão e irritabilidade.

Em casos severos, os seguintes sintomas podem ocorrer: desrealização, despersonalização, hiperacusia, dormência e formigamento das extremidades, hipersensibilidade à luz, barulho e a contatos físicos, alucinações, "delirium" e convulsões.

- **Insônia de rebote**

A interrupção abrupta de um tratamento com hipnóticos em posologia e duração acima das recomendadas pode provocar insônia de rebote transitória (reaparecimento de insônia às vezes mais grave do que aquela que motivou o tratamento) e pode também causar outros sintomas (alterações do humor, ansiedade, agitação). Portanto, é importante que o paciente seja alertado quanto a este fenômeno e a posologia deve ser reduzida gradualmente para minimizá-lo.
No caso de sedativos/hipnóticos com curta duração de ação, o fenômeno de retirada pode se manifestar dentro do intervalo de dose.

- **Lesões severas**

Devido às suas propriedades farmacológicas, o zolpidem pode causar sonolência e diminuição do nível de consciência, que pode levar a quedas e, consequentemente, a lesões severas.

- **Pacientes com síndrome do QT longo**

Um estudo eletrofisiológico cardíaco "in vitro" demonstrou que sob condições experimentais, utilizando concentrações muito altas e pluripotentes de células tronco, o zolpidem pode reduzir o hERG relacionado aos canais de potássio. As consequências potenciais em pacientes com síndrome do QT longo congênita são desconhecidas. Como precaução, a relação benefício/risco do tratamento com zolpidem em pacientes diagnosticados com síndorme do QT longo congênicto deve ser cuidadosamente considerada.

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

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

Gravidez
O uso de zolpidem não é recomendado durante a gravidez.

Estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva. O zolpidem atravessa a placenta.

Uma grande quantidade de dados coletados de estudos de coorte não demonstrou evidência de ocorrência de malformações após exposição a benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre de gravidez. No entanto, em certos estudos epidemiológicos caso-controle, observou-se aumento da incidência de fissura labial e palatina com benzodiazepínicos.

Casos de movimento fetal reduzido e variabilidade da frequência cardíaca fetal foram descritos após a administração de benzodiazepínicos durante o segundo e/ou terceiro trimestre da gravidez

A administração de zolpidem durante a fase final da gravidez ou durante o trabalho de parto, foi associada com efeitos no neonato, como hipotermia, hipotonia, dificuldades na alimentação (a qual pode resultar em um baixo ganho de peso) e depressão respiratória, em razão da ação farmacológica do produto. Casos de depressão respiratória neonatal severa foram reportados.

Além disso, crianças nascidas de mães que utilizaram sedativos/hipnóticos cronicamente durante os últimos estágios da gravidez podem ter desenvolvido dependência física e existe o risco de desenvolverem sintomas de abstinência após o nascimento. Recomenda-se adequado acompanhamento do recém-nascido no período pós-natal.

Se STILNOX for prescrito para uma mulher em idade fértil, ela deve ser alertada para entrar em contato com seu médico sobre como parar o uso do produto se ela pretende ou suspeitar que está grávida.

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

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

Além disto, a coadministração de zolpidem com álcool e outros depressores do SNC aumentam o risco destes efeitos. Os pacientes devem ser advertidos para não consumir álcool ou outros medicamentos psicoativos enquanto utilizar o zolpidem.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **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.

- **Depressores do SNC**

O aumento da depressão do Sistema Nervoso Central pode ocorrer no caso de uso concomitante com antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedativos, agentes antidepressivos, analgésicos narcóticos, drogas antiepiléticas, anestésicos e anti-histamínicos. O uso concomitante de zolpidem com estes medicamentos podem aumentar a sonolência e o comprometimento psicomotor, incluindo a habilidade de dirigir. No caso de analgésicos narcóticos, pode ocorrer aumento da sensação de euforia levando a ocorrência de dependência psicológica.

- **Opioides**

O uso concomitante de benzodiazepínicos e outros fármacos hipnóticos sedativos, incluindo o zolpidem, e opioides, aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e óbito devido ao efeito aditivo depressor do SNC. Se o uso concomitante for necessário, limite a dose e a duração do uso concomitante de benzodiazepínicos e opioides (vide "Advertências e Precauções").

- **Inibidores e indutores da CYP450**

Compostos que inibem o citocromo P450 podem aumentar a atividade de alguns hipnóticos como o zolpidem. O zolpidem é metabolizado por várias enzimas hepáticas do citocromo P450: sendo as principais CYP3A4 com a contribuição da CYP1A2. O efeito farmacodinâmico de zolpidem é menor quando é administrado com um indutor da CYP3A4 tal como a rifampicina e a Erva de São João. A Erva de São João mostrou ter uma interação farmacocinética com o zolpidem. A $C_{máx}$ e a AUC médias foram diminuídas (33,7 e 30,0%, inferiores, respectivamente) para o zolpidem administrado com Erva de São João em comparação com o zolpidem administrado isoladamente. A coadministração da Erva de São João pode diminuir os níveis sanguíneos de zolpidem. O uso concomitante não é recomendado.

Entretanto, quando o zolpidem foi administrado com o itraconazol (um inibidor do CYP3A4), a farmacocinética e a farmacodinâmica, não foram significativamente modificadas. A relevância clínica destes resultados não é conhecida. A coadministração de zolpidem com o cetoconazol (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 o zolpidem mais placebo. Quando coadministrado com cetoconazol, o AUC total aumenta modestamente (fator 1,83 quando comparado com o zolpidem sozinho). Um ajuste de dosagem de zolpidem não é necessário, mas os pacientes devem ser advertidos que a coadministração de zolpidem com o cetoconazol pode aumentar os efeitos sedativos.

A fluvoxamina é um potente inibidor da CYP1A2 e de moderado a fraco inibidor da CYP2C9 e CYP3A4. A coadministração de fluvoxamina pode aumentar os níveis sanguíneos de zolpidem. O uso concomitante não é recomendado.

O ciprofloxacino tem se mostrado um moderado inibidor da CYP1A2 e CYP3A4. A coadministração de ciprofloxacino pode aumentar os níveis sanguíneos de zolpidem. O uso concomitante não é recomendado.

- **Outros medicamentos**

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
STILNOX deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC). 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
Comprimido branco ou quase branco, revestido, oblongo apresentando sulco em uma das faces e em outra face uma gravação de STILNOX.

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

O uso prolongado do zolpidem não é recomendado e a duração do tratamento deve ser a menor possível, e assim como com todos os hipnóticos, não deve ultrapassar a quatro semanas:

Insônia ocasional: de 2 a 5 dias.
Insônia transitória: de 2 a 3 semanas.
O prolongamento do tratamento para além do período máximo não deve ocorrer sem uma reavaliação do estado do paciente, uma vez que o risco de abuso e dependência aumenta com a duração do tratamento (vide "Advertências e Precauções").

Adultos abaixo de 65 anos: um comprimido 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, o zolpidem não deve ser prescrito para esta população (vide "Advertências e Precauções – Uso Pediátrico").

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 (≥ 1/10).
Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10).
Reação incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100).
Reação rara (≥ 1/10.000 e < 1/1.000).
Reação muito rara (< 1/10.000).
Desconhecida (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sistema imunológico
Desconhecida: edema angioneurótico.

Distúrbios psiquiátricos
Comuns: alucinações, agitação, pesadelos, depressão (vide "Advertências e Precauções").
Incomuns: confusão, irritabilidade, inquietação, agressividade, sonambulismo (vide "Advertências e Precauções") e humor eufórico.
Rara: alteração na libido
Muito raras: desilusão e dependência (sintomas de retirada ou efeito rebote podem ocorrer após a descontinuação do tratamento).
Desconhecidas: acessos de raiva, comportamento inapropriado comportamento complexo de sono, "delirium" (vide "Advertências e Precauções").
A maioria dos distúrbios psiquiátricos está relacionada com reações paradoxais, estado de euforia.

Distúrbios do Sistema Nervoso Central
Comuns: sonolência, dor de cabeça, tontura, insônia exacerbada, distúrbios cognitivos tais como amnésia anterógrada (os efeitos da amnésia podem estar associados a um comportamento inapropriado).
Incomuns: parestesia, tremor, distúrbio de atenção e distúrbio de fala.
Rara: nível de consciência deprimido.

Distúrbios oculares
Incomuns: diplopia e visão turva.
Rara: deficiência visual.

Distúrbios respiratórios, torácico e mediastinal
Muito rara: depressão respiratória (vide "Advertências e Precauções").

Distúrbios gastrintestinais
Comuns: diarreia, náusea, vômito e dor abdominal.

Distúrbios hepatobiliares
Incomum: aumento das enzimas hepáticas,
Rara: lesão hepatocelular, colestática ou mista (vide "Posologia e Modo de Usar", "Contraindicações" e "Advertências e Precauções").

Distúrbios do metabolismo e nutricionais
Incomum: distúrbios do apetite.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo
Incomuns: rash, prurido e hiperidrose.
Rara: urticária.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo
Comum: dor nas costas.

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

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

Distúrbios gerais
Comuns: fadiga.
Rara: distúrbios de marcha, queda (principalmente em pacientes idosos e quando zolpidem não é administrado de acordo com as recomendações) (vide "Advertências e Precauções").
Desconhecida: tolerância ao medicamento

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

10. SUPERDOSE
Sinais e sintomas:
Nos casos de superdose envolvendo o zolpidem em monoterapia ou associado a outros depressores do SNC (incluindo álcool), foram observados sintomas que variam da perda da consciência ao coma e sintomatologia mais severa, incluindo consequências fatais.

Tratamento:
Em casos de superdose, medidas sintomáticas e de suporte devem ser utilizadas. Se não houver vantagens no esvaziamento gástrico, deve ser administrado carvão ativado para reduzir a absorção. Se ocorrer estados de excitação, deve ser administrado algum sedativo. A utilização de flumazenil deve ser avaliada nos casos graves, porém a administração de flumazenil pode contribuir no aparecimento de sintomas neurológicos (convulsões).

O zolpidem não é dialisável.

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

DIZERES LEGAIS

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

MS 1.8326.0352
Farm. Resp.: Ricardo Jonsson
CRF-SP 40.796

Registrado, importado e embalado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 10.588.595/0010-92
Indústria Brasileira
® Marca Registrada

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

IB020720A

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/06/2023.

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 MEDICAMENTO?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO 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 MEDICAMENTO?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20
08/05/2015	0408163/15-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2015	0408163/15-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2015	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
18/05/2016	0408163/15-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/05/2016	0408163/15-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/05/2016	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
30/09/2016	2341563/16-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de	30/09/2016	2341563/16-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de	30/09/2016	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / 5. ADVERTÊNCIAS E	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20

		Texto de Bula – RDC 60/12			Texto de Bula – RDC 60/12		PRECAUÇÕES		
20/12/2016	2623136/16-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/12/2016	2623136/16-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/12/2016	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS / 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20
07/09/2017	1906066/17-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/09/2017	1906066/17-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/09/2017	**VP** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ? **VPS** 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20
11/01/2018	0026884/18-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/01/2018	0026884/18-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/01/2018	**VP** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20
25/09/2019	2258590/19-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0291498/19-1	11200 - MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	17/06/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20

27/09/2019	2278889/19-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/09/2019	2278889/19-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/09/2019	**VP** 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / **VPS** 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ADVERTÊNCIAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20
12/08/2020	2683521/20-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/08/2020	2683521/20-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/08/2020	**VP** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? **VPS** 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20
09/01/2023	0022096/23-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/01/2023	0022096/23-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/01/2023	**VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20
09/11/2023	1235247/23-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/11/2023	1235247/23-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/11/2023	**VP** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/04/2023	0394274/23-1	11098 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova apresentação restrita ao número de unidades farmacotécnicas	26/06/2023	**VP e VPS** APRESENTAÇÕES	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 28