

INFORME DE EVALUACIÓN

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	ZALEPLON
Nombre Comercial y presentación:	SONATA® (Biohorm, S.A.- Grupo Uriach) 5 mg 14 cápsulas duras (4,24 €) 10 mg 14 cápsulas duras (6,49 €)
Condiciones de dispensación:	Con receta médica.
Fecha evaluación:	Diciembre 2002
Fecha de comercialización:	Mayo 2001

ESTRUCTURA QUÍMICA (1).

Zaleplon (ZAL) es una pirazolopirimidina hipnótica estructuralmente diferente a las benzodiazepinas y a otros hipnóticos.

INDICACIONES APROBADAS (1).

Zaleplon está indicado para el tratamiento de pacientes con insomnio que tienen dificultades para quedarse dormidos. Está indicado solamente cuando el trastorno es severo, incapacitando o causando angustia extrema al individuo.

Su uso está **contraindicado** en:

- insuficiencia hepática grave
- hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes, incluyendo indigotina (E132)
- síndrome de apnea del sueño
- miastenia gravis
- insuficiencia respiratoria severa
- niños (menores de 18 años)

MECANISMO DE ACCIÓN (1,2,3).

Zaleplon es una pirazolopirimidina hipnótica estructuralmente diferente a las benzodiazepinas y a otros hipnóticos. Se une débil pero selectivamente al complejo receptor benzodiazepínico-GABA_A cerebral a través del receptor benzodiazepínico tipo 1. La acción sobre este receptor es capaz de modular el funcionamiento del complejo, potenciando la acción neuroinhibitoria del GABA.

FARMACOCINÉTICA (1,2,3).

Zaleplon se absorbe rápida y casi completamente después de la administración oral y las concentraciones máximas se alcanzan en aproximadamente 1 hora. Sufre metabolismo presistémico por lo que se obtiene una biodisponibilidad absoluta del 30% aproximadamente.

Su grado de unión a proteínas plasmáticas (60%) sugiere un riesgo pequeño de interacción a este nivel.

Se metaboliza inicialmente mediante la aldehído oxidasa a 5-oxozaleplon. Además, el zaleplon es metabolizado por CYP3A4 a desetilzaleplon que posteriormente se metaboliza también por la aldehído oxidasa a 5-oxodesetilzaleplon. Los metabolitos oxidativos posteriormente sufren glucuronidación. Todos los metabolitos son inactivos.

La semivida de eliminación es de aproximadamente 1 hora.

El zaleplon se excreta en forma de metabolitos inactivos, principalmente en orina (71%) y en heces (17%).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1,2).

La dosis recomendada en **adultos** es de 10 mg y en **ancianos** de 5 mg. Puede tomarse inmediatamente antes de acostarse o después de que el paciente se haya acostado y experimente dificultades para quedarse dormido. La dosis diaria total no debe exceder de 10 mg en ningún paciente. Debe advertirse a los pacientes que no tomen una segunda dosis en una misma noche.

El tratamiento debe ser tan corto como sea posible con una duración máxima de dos semanas.

No se recomienda la administración de zaleplon con o inmediatamente después de la comida porque se retrasa su absorción e inicio de acción.

EFICACIA CLÍNICA.

La eficacia del zaleplon en disminuir el periodo de latencia (conciliación) del sueño (PLS) ha sido evaluado en varios ensayos clínicos, llevados a cabo en pacientes adultos y en ancianos (4-8). En los ensayos se valora también el tiempo total de sueño (TTS), el número de despertares nocturnos y la calidad del sueño. Los ensayos comparan zaleplon a distintas dosis frente a placebo y, a veces, también frente a controles activos (zolpidem 10 mg, triazolam 0,25 mg).

En el estudio de Elie et al. se observa que zaleplon 10 mg/noche y 20 mg/noche (ZAL10 y ZAL20) reducen significativamente el PLS frente a placebo durante las 4 semanas de tratamiento, mientras que zaleplon 5 mg/noche (ZAL5) lo reduce significativamente sólo durante las 3 primeras semanas de forma similar que zolpidem 10 mg/noche (control activo). En el mantenimiento del sueño (TTS y nº de despertares nocturnos) y en la calidad del sueño no existen diferencias significativas con ZAL5 Y ZAL10 frente a placebo, y los resultados son inferiores a los conseguidos con zolpidem 10 mg (4).

En el estudio de Fry et al. se observa que ZAL5 reduce el PLS de manera significativa sólo la primera semana frente a placebo ($p \leq 0,05$), lo que nos indica que se trata probablemente de una dosis subóptima. ZAL10 redujo significativamente el PLS solamente en las semanas 1 y 3 respecto a placebo ($p \leq 0,01$ y $p \leq 0,05$, respectivamente). ZAL20 redujo significativamente el PLS durante las cuatro semanas de tratamiento ($p \leq 0,001$ frente a placebo) y zolpidem 10 mg sólo en la primera y en la cuarta semana. En el TTS, en el nº de despertares nocturnos y en la calidad del sueño no existen diferencias significativas con ZAL5 Y ZAL10 frente a placebo, y los resultados son inferiores a los conseguidos con zolpidem 10 mg (5).

En el estudio de Walsh et al. ZAL5 y ZAL10 redujeron significativamente el PLS en las fases iniciales del tratamiento (durante los dos primeros días, $p \leq 0,05$ frente a placebo), pero no al final del periodo de tratamiento de dos semanas. Esta pérdida de significación se atribuyó a la mejoría de la latencia del sueño observada desde el principio del periodo de tratamiento hasta el final de éste con el placebo (6).

En dos ensayos realizados en ancianos, ZAL10 redujo significativamente el PLS ($p \leq 0,001$ frente a placebo) durante las dos semanas de tratamiento (7,8). ZAL5, que es la dosis habitual recomendada en pacientes ancianos, redujo también significativamente el PLS en la segunda semana de tratamiento en ambos ensayos ($p \leq 0,001$ frente a placebo), pero no en la primera semana en uno de los estudios (8). No se observaron diferencias significativas en el PLS entre ZAL5 y zolpidem 5 mg. Sobre el TTS no se observaron diferencias significativas entre ZAL5 y placebo. Zolpidem 5 mg aumentó el TTS, redujo el número de despertares nocturnos y mejoró la calidad del sueño frente a placebo ($p \leq 0,001$, $p < 0,05$ y $p < 0,001$, respectivamente). El resultado fue significativamente superior con zolpidem 5 mg que con ZAL5 (8).

SEGURIDAD.

La agencia española del medicamento, en su circular N°3/2000, especifica la información que debe incluir la ficha técnica y prospecto de las especialidades farmacéuticas que contienen un principio activo de naturaleza benzodiacepínica u análoga con la indicación de ansiolítico y/o hipnótico, como es el caso de zaleplon. Existen textos de inserción obligada para todas las especialidades entre los que se encuentran los apartados de advertencias y precauciones y reacciones adversas. Es por ello que dicha información de carácter general puede, en algún caso como es el de los efectos residuales del día siguiente, amnesia e insomnio de rebote, no coincidir/no ajustarse totalmente a la información que se dispone de ensayos clínicos de un determinado principio activo.

Por otro lado los ensayos clínicos específicos sobre seguridad realizados con zaleplon en los que se estudian, entre otros, los efectos residuales y el insomnio de rebote, están realizados en la mayoría de las ocasiones en un escaso número de voluntarios sanos. En general, no parece haber evidencia de que se produzcan efectos residuales al día siguiente en los estudios realizados con zaleplon a las dosis recomendadas (5 mg y 10 mg/día). No se detecta deterioro de la función psicomotora ni de la memoria con el empleo de dosis únicas de 5 mg ó 10 mg de zaleplon en voluntarios sanos, ni siquiera inmediatamente después de su administración.

Reacciones adversas (RAM) (1, 2).

En los ensayos clínicos controlados con placebo un 2-4% de los pacientes abandonaron el tratamiento por reacciones adversas debidas a zaleplon (dosis de 5, 10 y 20 mg). Los porcentajes de abandono fueron similares en el grupo placebo (3%) y en el de tratamiento activo (4%) (2).

Las **RAM más frecuentes** son las relacionadas con trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso central SNC (amnesia, parestesia, somnolencia).

- **Efectos sobre la función psicomotora, función cognitiva y memoria:** En estudios en los que se evaluó la función psicomotora no se observó deterioro significativo en los tests de función psicomotora, cognitivos o de memoria en dosis de hasta 10 mg, en ninguno de los momentos de estudio.
La amnesia, los trastornos de la personalidad y parestesias son efectos dosis-dependientes y fueron estadísticamente más frecuentes con zaleplon 20 mg que con placebo.
- **Somnolencia y efectos residuales:** en los ensayos controlados con placebo, el 6% de los pacientes tratados con zaleplon y el 4% de los pacientes tratados con placebo experimentaron somnolencia. En varios ensayos sobre efectos residuales realizados en un escaso número de voluntarios sanos, zaleplon a las dosis recomendadas no produce efectos residuales 2-5 horas después de la hora habitual de despertarse y no produce somnolencia durante el día siguiente (9-11).
- **Insomnio de rebote y otros efectos tras suspensión del tratamiento:** No se observa insomnio de rebote con zaleplon a las dosis de 5 y 10 mg. Existe evidencia subjetiva de insomnio de rebote con zaleplon 20 mg, triazolam 0.25 mg y zolpidem 5 mg después de la interrupción brusca del tratamiento de 2 semanas de duración (2).
- **Amnesia:** puede producirse amnesia anterógrada cuando se usan dosis terapéuticas recomendadas, aumentando el riesgo con dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden asociarse con un comportamiento inapropiado.
- **Depresión:** durante el uso de benzodiazepinas o fármacos tipo benzodiazepinas, puede desenmascarse una depresión preexistente. Se sabe que se producen reacciones tales como intranquilidad, agitación
- **Reacciones psiquiátricas y “paradójicas”:** cuando se usan benzodiazepinas o fármacos tipo benzodiazepinas, se sabe que se producen reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, disminución de la inhibición, agresividad, pensamientos inusuales, delirios, furor, pesadillas, despersonalización, alucinaciones, psicosis, conducta inapropiada, extroversión fuera de lo normal y otros efectos adversos sobre el comportamiento. La aparición de estas reacciones es más probable en niños y en ancianos.

Otras reacciones adversas nada frecuentes: anorexia, astenia, hipoestesia, indisposición, reacción de fotosensibilidad, náuseas, dismenorrea, ataxia/incoordinación, confusión, disminución de la concentración, apatía, despersonalización, depresión, mareos, alucinaciones, hiperacusia, parosmia, trastornos del lenguaje (disartria, habla pastosa), visión anormal, diplopia.

Advertencias y precauciones (1).

- El insomnio que persiste o empeora después de un corto periodo de tratamiento con zaleplon puede indicar la necesidad de reevaluar al paciente.
- Debido a la corta semivida plasmática de zaleplon, si se experimenta un despertar temprano debe considerarse una terapia alternativa. Debe advertirse al paciente que no tome una segunda dosis en una misma noche.
- Cuando se inicie el tratamiento puede ser útil informar al paciente que será de una duración limitada (no debe exceder de 2 semanas).
- El uso repetido durante semanas de benzodiazepinas o fármacos tipo benzodiazepinas de acción corta puede producir pérdida del efecto hipnótico (tolerancia) y dependencia física y psíquica (acompañada de síndrome de abstinencia en caso de interrupción brusca del tratamiento).
- Tras la retirada del tratamiento, con benzodiazepinas y fármacos relacionados, puede producirse un insomnio de rebote y un cuadro transitorio de ansiedad. También es habitual que estos fármacos induzcan amnesia anterógrada y deterioro psicomotor, por lo que se recomienda que los pacientes no necesiten realizar actividades que requieran coordinación psicomotora durante al menos 4 horas después de ingerir el zaleplon.
- También hay descritos casos de reacciones psiquiátricas y “paradójicas” (intranquilidad, agitación,...) para benzodiazepinas y fármacos tipo benzodiazepinas. Estas reacciones son más probables en niños y en ancianos. La aparición de síntomas o signos de conducta extraños requiere la interrupción del tratamiento y una evaluación inmediata y cuidadosa.

- La sedación, la amnesia, una menor capacidad de concentración y una alteración de la función muscular pueden afectar negativamente a la capacidad de conducir o de usar máquinas.
- **Sobredosificación:** existe una experiencia clínica limitada sobre los efectos de una sobredosificación aguda de zaleplon y no se han determinado los niveles de sobredosificación en humanos. Se manifiesta por diferentes grados de depresión del Sistema Nervioso Central que van de la somnolencia al coma. En los casos leves, los síntomas incluyen somnolencia, confusión mental y letargia; en casos más graves, los síntomas pueden incluir ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, rara vez coma y muy rara vez la muerte. El flumazenil puede ser útil como antídoto (estudios realizados en animales). Sin embargo, no existe experiencia clínica con el uso de flumazenil como antídoto para una sobredosis con zaleplon.

Utilización en situaciones especiales (1).

- Zaleplon puede administrarse a ancianos, incluyendo mayores de 75 años, a la dosis de 5 mg.
- Las benzodiazepinas y los fármacos tipo benzodiazepinas deben usarse con una precaución extrema en pacientes con historia de abuso de alcohol y drogas.
- Las benzodiazepinas y los fármacos tipo benzodiazepinas están contraindicadas para el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que pueden desencadenar una encefalopatía. En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe modificarse la dosis de zaleplon.
- No se requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal leve a moderado. No obstante, dichos pacientes están expuestos a niveles plasmáticos mayores de metabolitos inactivos de zaleplon. Zaleplon no se ha estudiado adecuadamente en pacientes con deterioro renal grave.
- Debe tenerse precaución cuando se prescriben medicamentos sedantes a pacientes con insuficiencia respiratoria.
- Las benzodiazepinas y los fármacos tipo benzodiazepinas no se recomiendan como tratamiento de primera elección de enfermedades psíquicas.
- Las benzodiazepinas y los fármacos tipo benzodiazepinas no deben usarse en monoterapia para tratar una depresión o un estado de ansiedad asociado con una depresión (en estos pacientes puede provocarse un suicidio).
- No se dispone de datos en menores de 18 años y, por lo tanto, no se recomienda la prescripción de zaleplon en niños y adolescentes.
- No se recomienda el uso de zaleplon durante el embarazo. Los niños nacidos de madres que tomaban benzodiazepinas y fármacos tipo benzodiazepinas de forma crónica durante las últimas fases del embarazo pueden tener dependencia física y pueden tener riesgo de desarrollar síndrome de abstinencia en el periodo postnatal.
- Como zaleplon se excreta en la leche materna, no debe administrarse a madres en periodo de lactancia.

Interacciones (1,2,3).

- La administración con alimentos ricos en grasas retrasa la absorción de zaleplon.
- No se recomienda la ingesta conjunta con alcohol porque el efecto sedante puede potenciarse. Esto afecta a la capacidad de conducir o de usar máquinas.
- Puede producirse un aumento de la sedación central en caso de utilización concomitante de otros compuestos que actúan sobre el SNC (antipsicóticos, hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes).
- En el caso de los analgésicos narcóticos, puede producirse un aumento de la euforia unido a un aumento de la dependencia fisiológica.
- Se aconseja precaución en la administración conjunta de zaleplon y cimetidina, La cimetidina es un inhibidor moderado no específico de varios enzimas hepáticos (incluyendo aldehído oxidasa y CYP3A4) lo que produce un 85% de incremento en las concentraciones plasmáticas de zaleplon.
- La administración conjunta de zaleplon con eritromicina (inhibidor potente del CYP3A4) produjo un aumento de un 34% en las concentraciones plasmáticas de zaleplon. Aunque no requiere ajuste de dosis es conveniente advertir al paciente de un posible aumento de los efectos sedantes.
- Por el contrario, la administración de inductores del CYP3A4 tales como, rifampicina, carbamacepina y fenobarbital, puede reducir la eficacia de zaleplon.

CONCLUSIÓN.

Zaleplon es un nuevo hipnótico de acción corta estructuralmente diferente a las benzodiazepinas y a otros hipnóticos de acción corta. Está indicado en pacientes con insomnio que tienen dificultades para quedarse dormidos solamente cuando el trastorno es severo, incapacitando o causando angustia extrema al individuo.

Zaleplon en los ensayos clínicos realizados (frente a placebo y control activo), disminuye el periodo de latencia del sueño. Su principal inconveniente es su poca capacidad de aumentar la duración total del sueño o de disminuir el número de despertares; en este sentido parece ser menos eficaz que zolpidem.

En general no parece haber evidencia de que se produzcan efectos residuales al día siguiente con las dosis habitualmente recomendadas de zaleplon (5 y 10 mg). No se detecta deterioro de la función psicomotora ni de la memoria en voluntarios sanos, ni siquiera inmediatamente después de su administración. No obstante, los ensayos clínicos específicos sobre seguridad en los que se estudia entre otros, los efectos residuales y el insomnio de rebote, están realizados en la mayoría de las ocasiones en un escaso número de voluntarios sanos por lo que es necesaria una mayor experiencia de uso a largo plazo para determinar dichos efectos.

Por el momento zaleplon no presenta ventajas significativas frente a otros hipnóticos similares como zolpidem y sólo es útil en pacientes con dificultades para conciliar el sueño ya que no prolonga la duración del sueño ni disminuye el número de despertares.

FRASE RESUMEN: “Continuar utilizando el tratamiento considerado actualmente de elección por su igualdad en términos de eficacia, seguridad y pauta posológica y su menor coste respecto a zaleplon”.

CALIFICACIÓN: "NO APORTA NADA NUEVO"

BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica de SONATA® (Laboratorio Biohorm, S.A-Grupo Uriach).
2. SONATA. Scientific Discussion. EMEA, 2000.CPMP/897/99.
3. SONATA. Summary Basis of Approval Equivalent. NDA Number:20-859. MEDICAL REVIEW(S).
4. Elie R, Rütther E, Farr I et al. Sleep latency is shortened during 4 weeks of treatment with zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:536-44.
5. Fry J, Scharf M, Mangano R, Fujimori M and the Zaleplon Clinical Study Group. Zaleplon improves sleep without producing rebound effects in outpatients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol*; 15:141-52.
6. Walsh JK, Fry J, Erwin CW, Scharf M, Roth T, Vogel GW. Efficacy and tolerability of 14-day administration of zaleplon 5mg and 10mg for the treatment of primary insomnia. *Clin Drug Invest* 1998;16: 347-54.
7. Hedner J, Yaeche R, Emilien G et al. Zaleplon shortens subjective sleep latency and improves subjective sleep quality in elderly patients with insomnia. The Zaleplon Clinical Investigator Study Group. *Int Geriatr Psychiatry* 2000; 15(8): 704-12.
8. Dooley M, Plosker GL. Zaleplon. Una revisión de su empleo en el tratamiento del insomnio. *Drugs* 2000;60(2):413-48.
9. Troy SM, Lucki I, Unruh MA, Cevallos WH, Leister CA, Martin PT, Furlan PM et al. Comparison of the effects of zaleplon, zolpidem, and triazolam on memory, learning, and psychomotor performance. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20(3): 328-37.
10. Danjou P, Paty I, Fruncillo R, Worthington P, Unruh M, Cevallos W and Martin P. A comparison of residual effects of zaleplon and zolpidem following administration 5 to 2 h before awakening. *Br J Clin Pharmacol*;48:367-74.
11. Stone BM, Turner C, Mills SL, Paty I, Patat A, Drawish M and Danjou P. Noise-induced sleep maintenance insomnia:hypnotic and residual effects of zaleplon. *Br J Clin Pharmacol*;53:196-202.

ANEXO 1. ESTUDIOS

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>Elie R et al. J Clin Psychiatry 1999; 60: 536-44. (4)</p> <p>Escala Jadad: 4 puntos</p>	<p>EC multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego. 615 pacientes con insomnio primario o secundario (18-65 años)</p> <p>Duración: 4 fases: periodo de lavado/blanqueo (1-3 semanas), periodo de run-in (1 semana, placebo), tratamiento (28 días), periodo de run-out (3 días, placebo).</p> <p>Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de Zaleplon a las dosis de 5,10 y 20 mg frente a placebo. También se estudió la posibilidad de aparición de insomnio de rebote y de síndrome de abstinencia/síntomas de privación.</p>	<p>Dosis nocturna única de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zaleplon 5 mg (ZAL5) (n=122) - Zaleplon 10 mg (ZAL10) (n=121) - Zaleplon 20 mg (ZAL20) (n=124) - Zolpidem 10 mg (n=122) - Placebo (n=126) 	<p>Reducción de la latencia del sueño: ZAL10 y ZAL20 presentan diferencia significativa frente a placebo durante las 4 semanas de tratamiento. ZAL5 y zolpidem 10mg presentan diferencias significativas frente a placebo sólo durante las 3 primeras semanas de tratamiento.</p> <p>Duración total del sueño, nº de despertares, calidad del sueño: no hay diferencias significativas frente a placebo con ZAL5 y ZAL10. Sólo ZAL20 aumenta TTS significativamente ($p < 0,05$) y no durante todas las semanas de tratamiento. Zolpidem 10mg mejora la cantidad del sueño significativamente ($P < 0,001$) durante las 4 semanas y también la calidad del sueño.</p> <p>Insomnio de rebote y síndrome de abstinencia: En la primera noche tras la interrupción del tratamiento no hubo diferencias significativas entre ninguna de las dosis de ZAL y placebo en cuanto a la latencia, duración del sueño y número de despertares ni en la incidencia de síntomas de dependencia. Con zolpidem 10 mg se observaron diferencias significativas frente a placebo en la latencia del sueño ($p \leq 0,001$), la duración del sueño ($p \leq 0,05$), y en el número de despertares ($p \leq 0,01$) así como en la incidencia de síntomas de dependencia.</p> <p>Efectos adversos: la incidencia de efectos adversos en los grupos de tratamiento activo fue similar al del grupo placebo. El más frecuente fue el dolor de cabeza. (placebo: 23%; ZAL5: 15%; ZAL10: 18%; ZAL20: 31%; zolpidem 10 mg: 25%).</p>	<p>Para la determinación de las variables de eficacia y seguridad se emplean cuestionarios de evaluación subjetiva.</p>
<p>Fry J et al. Int Clin Psychopharmacol; 15:141-52. (5)</p> <p>Escala Jadad: 4 puntos</p>	<p>EC multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego. 595 pacientes con insomnio primario o secundario (18-65 años)</p> <p>Duración: 4 fases: periodo de lavado/blanqueo (1-3 semanas), periodo de run-in (1 semana, placebo), tratamiento (28 días), periodo de run-out (3 días, placebo).</p> <p>Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de</p>	<p>Dosis nocturna única de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zaleplon 5 mg (ZAL5) (n= 118) - Zaleplon 10 mg (ZAL10) (n= 120) - Zaleplon 20 mg (ZAL20) (n= 121) - Zolpidem 10 mg (n= 117) - Placebo (n= 119) 	<p>Reducción de la latencia del sueño: ZAL5 reduce el PLS de manera significativa sólo la primera semana frente a placebo ($p \leq 0,05$). ZAL10 redujo significativamente el PLS solamente en las semanas 1 y 3 respecto a placebo ($p \leq 0,01$ y $p \leq 0,05$, respectivamente). ZAL20 redujo significativamente el PLS durante las cuatro semanas de tratamiento ($p \leq 0,001$) y zolpidem 10 mg sólo en la primera y en la cuarta semana</p> <p>Duración total del sueño, nº de despertares, calidad del sueño: no hay diferencias</p>	<p>Para la determinación de las variables de eficacia y seguridad se emplean cuestionarios de evaluación subjetiva.</p>

	<p>Zaleplon a las dosis de 5,10 y 20 mg frente a placebo. La variable primaria de eficacia fue el periodo de latencia de sueño (PLS). Otras variable secundarias fueron el tiempo total de sueño (TTS), el número de despertares y la calidad del sueño. También se estudió la posibilidad de aparición de insomnio de rebote y de síndrome de abstinencia/síntomas de privación (BWSQ).</p>		<p>significativas frente a placebo con ZAL5 y ZAL10. Sólo ZAL20 aumenta el TTS significativamente ($p < 0,05$) y no durante todas las semanas de tratamiento. Zolpidem 10 mg mejora la cantidad del sueño significativamente ($P < 0,001$) durante las 4 semanas y también la calidad del sueño.</p> <p>Insomnio de rebote y síndrome de abstinencia: En la primera noche tras la interrupción del tratamiento no hubo diferencias significativas entre ninguna de las dosis de ZAL y placebo en cuanto a la latencia y duración del sueño. La incidencia del número de despertares fue significativamente mayor con ZAL10 que con placebo ($p \leq 0,05$), pero no con ZAL20. Con zolpidem se observaron diferencias significativas frente a placebo en la latencia del sueño ($p \leq 0,001$), la duración del sueño ($p \leq 0,001$), y en el número de despertares ($p \leq 0,001$).</p> <p>Efectos adversos: la incidencia de efectos adversos en los grupos de tratamiento activo fue similar al del grupo placebo. El más frecuentes fue el dolor de cabeza (placebo: 41%; ZAL5: 40%; ZAL10: 38%; ZAL20: 50%; zolpidem 10 mg: 43%).</p>	
<p>Walsh et al. Clin Drug Invest 1998;16: 347-54. (6) Escala Jadad:3 puntos</p>	<p>EC multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego. 132 pacientes con insomnio primario (18-60 años). Duración: 3 fases: periodo de run-in (3 días, placebo), tratamiento (14 días), periodo de run-out (2 días, placebo). Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de zaleplon 5 y 10 mg frente a placebo teniendo como control activo triazolam.</p>	<p>Dosis nocturna única de: -Zaleplon 5 mg (ZAL5) (n= 34) - Zaleplon 10 mg (ZAL10) (n= 33) - Triazolam 0,25 mg (n= 31) - Placebo (n= 34)</p>	<p>Reducción de la latencia del sueño: ZAL5 y ZAL10 redujeron significativamente frente a placebo el PLS en las fases iniciales del tratamiento ($p \leq 0,05$ durante los dos primeros días), pero no al final del periodo de tratamiento de dos semanas.</p> <p>Duración total del sueño y nº de despertares: no existen diferencias significativas entre ZAL5 y ZAL10 frente a placebo en ambos parámetros. Triazolam 0,25 mg aumenta la duración del sueño significativamente tanto frente a placebo ($p \leq 0,01$) como frente a ZAL5 y ZAL10 ($p < 0,05$ y $p < 0,001$, respectivamente). Triazolam tiene efecto similar a placebo y ZAL en el número de despertares nocturnos (no se presenta análisis estadístico).</p> <p>Efectos residuales al día siguiente de la discontinuación del tratamiento: no hay diferencias entre placebo y tratamientos activos.</p> <p>Efectos adversos: la incidencia de efectos</p>	<p>Para la determinación de las variables de eficacia y seguridad se emplean determinaciones objetivas mediante estudios de polisomnografía así como cuestionarios de evaluación subjetiva presentando ambos, en general, resultados acordes. La pérdida de significación en la variable PLS con ZAL al final del periodo de tratamiento es atribuida a la mejoría en el PLS observada desde el inicio del periodo de tratamiento hasta el final de éste en el grupo placebo.</p>

			adversos en los grupos de tratamiento activo fue similar al del grupo placebo. El más frecuente fue el dolor de cabeza (placebo: 15%; ZAL5: 15%; ZAL10: 18%; triazolam 0,25mg: 23%).	
Hedner et al. Int J Geriatr Psychiatry 2000;15(8):704-12. (7) Escala Jadad: 4 puntos	EC multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble-ciego. 437 pacientes externos con insomnio primario (≥ 65 años). La evaluación de la eficacia se realizó en 422 pacientes que cumplieron los requisitos de inclusión y de los que se tenían datos. Duración: 3 fases: periodo de run-in (7 días, placebo), tratamiento (14 días), periodo de run-out (7 días, placebo). Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de zaleplon 5 y 10 mg en pacientes externos con insomnio primario ≥ 65 años.	Dosis nocturna única de: - Zaleplon 5 mg (ZAL5) (n=138) - Zaleplon 10 mg (ZAL10) (n=139) - Placebo (n=145)	Reducción de la latencia del sueño: tanto ZAL10 como ZAL5 redujeron significativamente el PLS frente a placebo en las dos semanas de tratamiento ($p \leq 0,001$). Duración total del sueño y nº de despertares: sólo ZAL10 y sólo en la primera semana mejora significativamente estos parámetros ($p < 0,05$). Calidad del sueño: ZAL10 mejoró la calidad del sueño durante las dos semanas y ZAL5 sólo en la primera semana. Insomnio de rebote un mayor número de pacientes en el grupo tratado con ZAL10 (13%) que en el grupo placebo (5%) presentaron una disminución en el TTS en la primera noche tras la interrupción del tratamiento ($p \leq 0,05$). la incidencia de efectos adversos en los grupos de tratamiento activo fue similar al del grupo placebo. El más frecuente fue el dolor de cabeza (placebo: 15%; ZAL5: 15%; ZAL10: 18%; triazolam 0,25 mg: 23%). Efectos adversos: la incidencia de efectos adversos en los grupos de tratamiento activo fue similar al del grupo placebo. Los efectos más comunes en los tres grupos fueron dolor de cabeza, dolor y mareo.	Para la determinación de las variables de eficacia se emplean cuestionarios de evaluación subjetiva.
Ancoli-Israel S et al. Primary Care Companion J Clin Psychiatry 1999; 1: 114-20. (8) Escala Jadad:	EC multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado. 549 pacientes con insomnio primario ≥ 65 años Duración: 2 semanas de tratamiento	Dosis nocturna única de: - Zaleplon 5 mg (ZAL5) - Zaleplon 10 mg (ZAL10) - Zolpidem 5 mg - Placebo	Reducción de la latencia del sueño: ZAL5 reduce sólo en la segunda semana significativamente el PLS ($p < 0,001$ frente a placebo), pero no en la primera. ZAL10 reduce significativamente el PLS en ambas semanas ($p < 0,001$ frente a placebo). Duración del sueño, nº de despertares, y calidad del sueño: sólo ZAL10 y sólo en la primera semana aumenta TTS y calidad del sueño frente a placebo ($p < 0,05$). Zolpidem 5 mg mejora durante ambas semanas las tres variables frente a placebo ($p < 0,01$ a $p < 0,001$) y frente a ZAL5 el TTS ($p < 0,5$).	No disponible el artículo original. Datos extraídos de la referencia (8).

BWSQ: Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionaire.