



SOMIT[®]

ZOLPIDEM 10 mg

Venta Bajo Receta Archivada PSICO IV
Industria Argentina

Comprimidos ranurados

COMPOSICIÓN

Cada comprimido ranurado de SOMIT[®] contiene:

Zolpidem hemitartrato..... 10 mg
Excipientes: Cellactosa, Croscaramelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Tartrazina laca aluminica, Opadry YS-1 Blanco, Opaglóls AG.....csp

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipnótico. Sedante.

INDICACIONES

Somit (hemitartrato de zolpidem) está indicado para el tratamiento a corto plazo del insomnio PRIMARIO (DSM-IV). Zolpidem también ha demostrado disminuir la latencia del sueño durante hasta 35 días en estudios clínicos controlados. Los ensayos clínicos realizados que avalan la eficacia fueron de 4-5 semanas de duración con evaluaciones finales formales de la latencia del sueño realizadas al final del tratamiento.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción:

Zolpidem es un hipnótico de la clase de las imidazopiridinas.

Se considera la hipótesis de que la modulación de la subunidad del complejo macromolecular de canal de cloro del GABA_A es responsable de las propiedades sedantes, anticonvulsivantes, ansiolíticas y miorelajantes del fármaco. El principal sitio modulador del complejo receptor GABA_A está localizado en su subunidad alfa (α) y se denomina receptor α benzodiazepinas (BZ) o receptor omega (ω). Se han identificado al menos tres subtipos del receptor (ω).

Aunque zolpidem es un agente hipnótico con una estructura química no relacionada a las benzodiazepinas, barbitúricos y otros fármacos con propiedades hipnóticas conocidas, interactúa con un complejo receptor GABA-BZ y comparte algunas de las propiedades farmacológicas de las benzodiazepinas. A diferencia de las benzodiazepinas, que se unen no selectivamente y activan todos los subtipos del receptor omega, zolpidem se une in vitro con el receptor (ω_1) preferentemente, con un alto índice de afinidad de las subunidades alfa1/alfa5. El receptor (ω_1) se encuentra principalmente en la lámina IV de las regiones sensoriomotoras corticales, la sustancia nigra (pars reticulata), la capa molecular del cerebelo, el bulbo olfatorio, el complejo talámico ventral, la protuberancia, el colículo inferior y el globo pálido. Esta unión selectiva de zolpidem al receptor (ω_1) no es absoluta, pero puede explicar la ausencia relativa de los efectos miorelajantes y anticonvulsivante en estudios en animales, así como la preservación del sueño profundo (estadios 3 y 4) en estudios en humanos de zolpidem a dosis hipnóticas.

FARMACOCINÉTICA

El perfil farmacocinético de zolpidem se caracteriza por una rápida absorción en el tracto gastrointestinal y una vida media de eliminación corta (T_{1/2}) en sujetos sanos.

En sujetos sanos que recibieron 5 y 10 mg de zolpidem, las concentraciones máximas medias (C_{max}) fueron 59 (rango: 29 a 113) y 121 (rango: 58 a 272) ng/ml, respectivamente, ocurriendo en un tiempo medio (T_{max}) de 1,6 horas para ambos. La vida media de eliminación promedio de zolpidem es de 2,6 (rango: 1,4 a 4,5) y 2,5 (rango: 1,4 a 3,8) horas para dosis de 5 y 10 mg, respectivamente. Zolpidem se convierte a metabolitos inactivos que son eliminados primariamente por excreción renal. Zolpidem mostró cinética lineal en el rango de dosis de 5 a 20 mg. La unión total a proteínas se halló en 92,5 ± 0,1% y permaneció constante, independientemente de la concentración, entre 40 y 790 ng/ml. Zolpidem no se acumuló en adultos jóvenes luego de la administración nocturna de comprimidos de tartrato de zolpidem 20 mg durante 2 semanas.

Con alimentos, la AUC y C_{max} medias disminuyen en un 15% y 25%, respectivamente, mientras que la T_{max} media se prolonga en un 60% (de 1,4 a 2,2 h). La vida media permanece sin cambios. Estos resultados sugieren que para un comienzo más rápido del sueño, Somit no debe administrarse con o inmediatamente después de una comida.

En pacientes ancianos, la dosis de Somit debe ser de 5 mg [ver Advertencias y Precauciones y Posología y Formas de Administración]. Esta recomendación se basa en los resultados de varios estudios en los cuales la C_{max}, T_{1/2}, y AUC medias aumentaron significativamente al compararse con los resultados en adultos jóvenes. Las medias para C_{max}, T_{1/2}, y AUC, en pacientes mayores de 70 años, aumentaron significativamente en un 50% (255 vs 384 ng/ml), 32% (2,2 vs 2,9 h), y 64% (955 vs 1562 ng h/ml), respectivamente, al compararse con adultos jóvenes (20 a 40 años) luego de una dosis oral única de 20 mg. Zolpidem no se acumuló en sujetos ancianos luego de la administración oral nocturna de 10 mg durante una semana.

En pacientes con insuficiencia hepática crónica, luego de una dosis oral única de zolpidem 20 mg, la C_{max} y AUC medias aumentaron dos veces (250 vs 499 ng/ml) y cinco veces (788 vs 4203 ng h/ml) respectivamente. La T_{max} no cambió. El promedio de vida media en pacientes cirróticos de 9,9 h (rango: 4,1 a 25,8 h) fue mayor que el observado en sujetos normales de 2,2 h (rango: 1,6 a 2,4 h). La posología debe modificarse de acuerdo a esto en pacientes con insuficiencia hepática [ver Advertencias y Precauciones y Posología y Formas de Administración].

En pacientes con insuficiencia renal terminal (ClCr promedio = 6,5 ± 1,5 ml/min) sometidos a hemodiálisis tres veces por semana, que recibieron zolpidem 10 mg por vía oral todos los días durante 14 o 21 días, no se observaron diferencias estadísticamente significativas para C_{max}, T_{max}, vida media y AUC entre el primer y último día de administración del fármaco cuando se realizaron ajustes de la concentración basal. Zolpidem no fue hemodializable. No apareció acumulación de fármaco intacto luego de 14 o 21 días. La farmacocinética de zolpidem no fue significativamente diferente en pacientes con deterioro de la función renal. No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con función renal comprometida. Como precaución general, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente.

Relación postulada entre el índice de eliminación de los hipnóticos y su perfil de efectos indeseados comunes: El tipo y duración de los efectos hipnóticos y el perfil de efectos no deseados durante la administración de fármacos hipnó-

ticos, pueden estar influenciados por la vida media biológica del fármaco administrado y los metabolitos activos que se formen. Cuando las vidas medias son largas, el fármaco o los metabolitos pueden acumularse durante períodos de administración nocturna y pueden asociarse con deterioro del rendimiento cognitivo y/o motor durante las horas de vigilia; la posibilidad de interacción con otros fármacos psicoactivos o con alcohol se incrementará. Por el contrario, si las vidas medias, incluyendo las vidas medias de los metabolitos, son cortas, el fármaco y los metabolitos se depurarán antes de ingerirse la siguiente dosis, y los efectos remanentes relacionados con sedación excesiva o depresión del SNC deben ser mínimos o ausentes. Zolpidem tiene una vida media corta y no tiene metabolitos activos. Durante el uso nocturno por un período extenso, puede desarrollarse tolerancia farmacodinámica o adaptación a algunos efectos de los hipnóticos. Si el fármaco tiene una vida media de eliminación corta, es posible que pueda ocurrir una relativa deficiencia del fármaco o de sus metabolitos activos (es decir, en relación con el sitio receptor) en algún momento durante el intervalo entre cada uso nocturno. Esta secuencia de eventos puede justificar dos hallazgos clínicos que se reportaron luego de varias semanas de uso nocturno de otros hipnóticos eliminados rápidamente, es decir, aumento de la vigilia durante el último tercio de la noche, y la aparición de aumento de signos de ansiedad diurna. No se ha observado aumento de la vigilia durante el último tercio de la noche medido por polisomnografía.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El uso de hipnóticos debe ser limitado a períodos de 7 a 10 días y reevaluación del paciente si se considera prolongar el tratamiento por 2 o 3 semanas.

Zolpidem no debe prescribirse por períodos mayores a 1 mes.

Posología en adultos:

La dosis de Somit debe individualizarse.

La dosis recomendada para adultos es 10 mg, inmediatamente antes de acostarse.

Poblaciones especiales:

Los pacientes ancianos o debilitados pueden ser especialmente sensibles a los efectos de Somit. Los pacientes con insuficiencia hepática no depuran el fármaco tan rápidamente como los individuos normales. En estos pacientes se recomienda una dosis inicial de 5 mg [ver Advertencias y Precauciones].

Administración con depresores del SNC:

Cuando Somit se administra con agentes que tienen efectos conocidos depresores del SNC, puede ser necesario el ajuste descendente de la dosis, dados los efectos aditivos potenciales [ver Advertencias y Precauciones].

Dosis diaria máxima:

La dosis total de Somit no debe exceder los 10 mg por día.

CONTRAINDICACIONES

Somit está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al zolpidem o a alguno de los excipientes de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

Dado que las alteraciones del sueño pueden ser la manifestación de comienzo de un trastorno físico y/o psiquiátrico, el tratamiento sintomático del insomnio debe iniciarse solamente después de una cuidadosa evaluación del paciente. Si el insomnio no remite luego de 7 a 10 días de tratamiento, esto puede indicar la presencia de una enfermedad psiquiátrica y/o médica primaria que debe ser evaluada.

El empeoramiento del insomnio o la emergencia de anomalías nuevas en el pensamiento o en el comportamiento, pueden ser consecuencia de un trastorno psiquiátrico o físico no reconocido. Estos hallazgos han surgido durante el curso del tratamiento con fármacos sedantes/hipnóticos incluyendo zolpidem. Dado que algunos de los efectos adversos importantes de zolpidem parecen ser relacionados a la dosis [ver Posología y Forma de Administración], es importante usar la menor dosis efectiva posible, especialmente en ancianos.

Reacciones anafilácticas y anafilactoides severas:

Se han reportado casos raros de angioedema que involucró lengua, glotis o laringe, en pacientes, luego de tomar la primera dosis o las dosis subsiguientes de sedantes-hipnóticos, incluyendo zolpidem. Algunos pacientes han tenido síntomas adicionales como disnea, edema de glotis, náuseas y vómitos, que sugieren anafilaxia. Algunos pacientes requieren tratamiento médico URGENTE.

Si el angioedema compromete garganta, glotis o laringe, puede ocurrir obstrucción de la vía aérea y puede ser fatal.

Los pacientes que desarrollan angioedema luego del tratamiento con zolpidem no deben recibir nuevamente el fármaco.

Pensamiento anormal y cambios conductuales:

Se ha reportado la ocurrencia de una variedad de pensamientos anormales y cambios conductuales asociados con el uso de sedantes/hipnóticos. Algunos de estos cambios pueden caracterizarse por una disminución de la inhibición (por ej., agresividad y extroversión ajenas al carácter), similar a los efectos producidos por el alcohol y otros depresores del SNC.

Se han reportado alucinaciones visuales y auditivas así como cambios conductuales, tales como: CONDUCTAS BIZARAS, agitación y despersonalización.

Se han reportado comportamientos complejos como:

- conducir no completamente despierto luego de la ingesta de un sedante-hipnótico, con amnesia del evento.

- Estos eventos pueden ocurrir en pacientes que nunca han recibido sedantes-hipnóticos, así como en personas que ya los han recibido. Aunque los comportamientos COMPLEJOS, COMO EL CITADO, pueden ocurrir únicamente con zolpidem a dosis terapéuticas. El uso de alcohol y otros depresores del SNC con zolpidem parece incrementar el riesgo de estos comportamientos, ASI COMO el uso de zolpidem a dosis que exceden la dosis máxima recomendada.

- Debido al riesgo para el paciente y para la comunidad, debe considerarse firmemente la discontinuación de Somit en pacientes que informan un episodio COMO EL CITADO PRECEDENTEMENTE.

Otros comportamientos complejos: por ejemplo, preparar comida y comer, realizar llamadas telefónicas, tener relaciones sexuales, etc..

Ansiedad y otros síntomas neuro-psiquiátricos impredecibles: se han reportado en pacientes que no estaban completamente despiertos luego de tomar un sedante-hipnótico. Los pacientes habitualmente no recuerdan estos eventos.

En pacientes con depresión primaria, se ha reportado el empeoramiento de la depresión, incluyendo pensamientos suicidas, en asociación con el uso de sedantes/hipnóticos.

Raramente puede determinarse con certeza si una circunstancia particular de los comportamientos anormales mencionados, son inducidos por el fármaco, son de origen espontáneo, o son resultado de un trastorno psiquiátrico o físico subyacente. No obstante, la aparición de un nuevo signo o síntoma preocupante referido al comportamiento requiere evaluación inmediata y cuidadosa.

Efectos de la discontinuación:

Luego de la disminución rápida o la discontinuación abrupta de sedantes/hipnóticos, ha habido reportes de signos y sín-

tomas similares a los asociados con el retiro de otros fármacos depresores del SNC [ver Abuso y Dependencia del fármaco].

Efectos depresores del SNC:

Zolpidem, como otros fármacos sedantes/hipnóticos, tiene efectos depresores del SNC. Debido al rápido comienzo de acción, Somit debe ingerirse inmediatamente antes de acostarse. Los pacientes deben ser advertidos para evitar ocupaciones riesgosas que requieran atención mental completa o coordinación motora, como operación de maquinarias o conducir un vehículo de motor, después de ingerir el fármaco, incluyendo deterioro potencial del rendimiento de tales actividades que pueda ocurrir el día siguiente a la ingesta de Somit. Zolpidem mostró efectos aditivos cuando se combinó con alcohol y no debe tomarse con alcohol. Los pacientes también deben ser advertidos sobre posibles efectos combinados con otros fármacos depresores del SNC. Pueden requerirse ajustes de dosis cuando Somit se administra con tales agentes, dado los efectos aditivos potenciales.

Poblaciones especiales

Uso en pacientes añosos y/o debilitados: En el tratamiento de pacientes añosos y/o debilitados, el rendimiento motor y/o cognitivo deteriorado luego de la exposición repetida o al haber sensibilidad no habitual a los fármacos sedantes/hipnóticos, es un motivo de preocupación. Por lo tanto, la dosis recomendada de Somit en estos pacientes es de 5 mg [ver Posología y Forma de Administración] para disminuir la posibilidad de tener efectos colaterales. Estos pacientes deben monitorearse estrechamente.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes: La experiencia clínica con zolpidem en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Es aconsejable tener precaución al usar Somit en pacientes con enfermedades o condiciones que pudieran afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas. Aunque los estudios no mostraron efectos depresores respiratorios a dosis hipnóticas de zolpidem en sujetos normales o en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve a moderada (EPOC), se observó una reducción en el Índice Total de Despertares con una reducción en la menor saturación de oxígeno y un aumento en las ocasiones de des-saturación de oxígeno por debajo del 80% y 90%, en pacientes con apnea del sueño leve a moderada tratados con zolpidem (10 mg) comparado con placebo. Sin embargo, deben observarse las precauciones si se prescribe a pacientes con función respiratoria comprometida, dado que los sedantes/hipnóticos tienen la capacidad de deprimir el impulso respiratorio. Se han recibido reportes post-comercialización de insuficiencia respiratoria, la mayoría de los cuales involucraban pacientes con deterioro respiratorio pre-existente. Los datos sobre pacientes con insuficiencia renal terminal tratados repetidamente con zolpidem no demostraron acumulación del fármaco ni alteraciones en los parámetros farmacocinéticos. En los pacientes con deterioro de la función renal no son necesarios los ajustes de dosis; sin embargo, estos pacientes deben ser monitoreados estrechamente [ver Farmacocinética]. Un estudio con sujetos con deterioro hepático mostró eliminación prolongada en este grupo; por lo tanto, el tratamiento debe iniciarse con 5 mg en los pacientes con compromiso hepático, y los mismos deben ser monitoreados estrechamente.

Uso en depresión: Como con otros fármacos sedantes/hipnóticos, Somit debe administrarse con precaución en pacientes que muestran síntomas de depresión. Puede haber tendencias suicidas en estos pacientes, y puede requerirse tomar las medidas protectivas. En este grupo de pacientes es más común la sobre dosis intencional; por lo tanto, para estos pacientes debe prescribirse cada vez la menor cantidad de fármaco posible.

Pacientes pediátricos: La seguridad y efectividad de zolpidem no se han establecido en pacientes pediátricos. En un estudio de 8 semanas en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años de edad) con insomnio y ADHD, zolpidem no disminuyó la latencia del sueño en comparación a placebo. Se reportaron alucinaciones en el 7,4% de los pacientes pediátricos que recibieron zolpidem; ninguno de los pacientes pediátricos que recibieron placebo reportó alucinaciones [ver Uso en Poblaciones específicas: Uso en pediatría]

Pruebas de laboratorio

NO hay pruebas de laboratorio específicas recomendadas para monitorear los niveles de zolpidem.

Interferencia con las pruebas de laboratorio: No se conoce ninguna interferencia de zolpidem con las pruebas de laboratorio clínico empleadas comúnmente. Además, los datos clínicos indican que zolpidem no tiene reactividad cruzada con las benzodiazepinas, los opiáceos, barbitúricos, cocaína, cannabinoides o amfetaminas en dos exámenes estándares de fármacos en orina.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Fármacos activos en el SNC

Se observó ausencia de efecto del haloperidol sobre la farmacocinética o farmacodinamia de zolpidem. La imipramina en combinación con zolpidem no produjo interacción farmacocinética más que una disminución de un 20% en los niveles máximos de imipramina, pero hubo un efecto aditivo sobre la disminución del estado de alerta. En forma similar, la clorpromazina en combinación con zolpidem no produjo interacción farmacocinética, pero hubo un efecto aditivo de la disminución del estado de alerta y el rendimiento psicomotor. La ausencia de una interacción farmacológica luego de la administración de una dosis única no predijo la ausencia luego de la administración crónica.

Se demostró un efecto aditivo sobre el rendimiento psicomotor entre alcohol y zolpidem [ver Advertencias y Precauciones: efectos depresores del SNC].

En estudios de interacción de dosis única con 10 mg y fluoxetina 20 mg a niveles de estado estacionario en voluntarios varones sanos no demostró ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa. Cuando se evaluaron dosis múltiples de zolpidem y fluoxetina a concentraciones de estado de equilibrio en mujeres sanas, el único cambio significativo fue un aumento del 17% en la vida media de zolpidem. No hubo evidencia de un efecto aditivo en el rendimiento psicomotor.

Luego de la administración de cinco dosis nocturnas consecutivas de zolpidem 10 mg en presencia de sertralina 50 mg, en voluntarias sanas, la C_{max} de zolpidem fue significativamente superior (43%) y la T_{max} disminuyó significativamente (53%). La farmacocinética de sertralina y N-desmetilsertralina no se vieron afectadas por el zolpidem.

Dado que las evaluaciones sistemáticas de zolpidem en combinación con otros fármacos activos en el SNC ha sido limitada, debe tenerse cuidadosa consideración con la farmacología de cualquier fármaco activo en el SNC cuando se usa con zolpidem. Cualquier fármaco con efectos depresores sobre el SNC podría incrementar potencialmente los efectos depresores de zolpidem sobre el SNC.

Fármacos que afectan el metabolismo farmacológico por medio de la citocromo P450

La administración en voluntarios sanos de itraconazol (200 mg una vez por día durante 4 días) y una dosis única de zolpidem (10 mg) administrado 5 horas después de la última dosis de itraconazol, resultó en un aumento del 34% en la AUC de zolpidem. No hubo efectos farmacodinámicos significativos de zolpidem sobre la somnolencia subjetiva, balanceo postural o rendimiento psicomotor.

La administración en voluntarias sanas entre 5 dosis diarias consecutivas de rifampicina (600 mg) y una dosis única de zolpidem (20 mg) administrada 17 horas después de la última dosis de rifampicina mostró reducciones significativas de la AUC (-73%), C_{max} (-58%), y T_{1/2} (-36%) de zolpidem junto con reducciones significativas en los efectos farmacodinámicos de zolpidem.

Otros fármacos

La combinación de cimetidina/zolpidem y ranitidina/ zolpidem mostró ausencia de efecto de alguno de los fármacos sobre la farmacocinética o farmacodinamia de zolpidem. Zolpidem no tuvo efecto sobre la cinética de la digoxina y no afectó el tiempo de protrombina cuando se administró con warfarina en sujetos normales. El efecto sedante/hipnótico de zolpidem se revirtió con flumazenil; sin embargo, no se hallaron alteraciones significativas en la farmacocinética de zolpidem.

Embarazo

Efectos teratogénicos:

La administración de zolpidem a ratas Sprague-Dawley preñadas por sonda oral durante el período de la organogénesis a dosis de 4, 20, ó 100 mg base/kg/día, provocó efectos adversos maternos y embrio-fetales a dosis de 20 mg base/kg y mayores, manifestándose como letargo y ataxia relacionados a la dosis en ratas preñadas, mientras que el examen del cráneo fetal mostró una tendencia hacia la osificación incompleta relacionada a la dosis. No se observó teratogenicidad a ningún nivel de dosis.

La dosis de zolpidem sin efecto de toxicidad materna y embrio-fetal fue de 4 mg base/kg/día (entre 4 y 5 veces la MRHD de zolpidem expresada en mg/m²).

La administración de tartrato de zolpidem a conejas himalaya albino preñadas a dosis de 1, 4, o 16 mg base/kg/día por sonda oral (más de 35 veces la MRHD de zolpidem expresada en mg/m²) durante el período de organogénesis produjo sedación y disminución del aumento de peso maternos relacionados a la dosis con todas las dosis. Con la dosis alta de 16 mg base/kg, hubo un incremento de la pérdida fetal post-implantación y sub-osificación de la esternebra en fetos viables. No se observó teratogenicidad en ningún nivel de dosis. La dosis de zolpidem sin efecto para toxicidad materna estuvo por debajo de 1 mg base/kg/día (< 2-veces la MRHD de zolpidem expresada en mg/m²). La dosis sin efecto para toxicidad embrio-fetal fue de 4 mg base/kg/día (entre 9 y 10 veces la MRHD de zolpidem expresada en mg/m²).

La administración de tartrato de zolpidem a dosis de 4, 20, o 100 mg base/kg/día a ratas Sprague-Dawley preñadas comenzando en el día 15 de la gestación y continuando hasta el día 21 del período de lactancia post-natal produjo letargo y ataxias relacionados con la dosis en las madres a dosis de 20 mg base/kg y mayores. Se observó disminución del aumento del peso corporal materno y evidencia de glándulas mamarias no secretantes y una única incidencia de muerte materna a 100 mg base/kg. Los efectos observados en las crías de ratas incluyeron disminución del peso corporal con dosis maternas de 20 mg base/kg y mayores y disminución de la supervivencia de las crías a dosis maternas de 100 mg base/kg. La dosis sin efecto para toxicidad materna y de la cría fue de 4 mg base/kg (entre 4 y 5 veces la MRHD de zolpidem expresada en mg/m²).

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

NO DEBERÁ UTILIZARSE DURANTE el embarazo.

Efectos no teratogénicos. No se han llevado a cabo estudios para evaluar los efectos en los niños cuyas madres tomaron zolpidem durante el embarazo. Sin embargo, los niños nacidos de madres que tomaron fármacos sedantes/hipnóticos, pueden estar en algún riesgo de síntomas de retiro del fármaco durante el período post-natal. Además, se reportó flaccidez neonatal en infantes nacidos de madres que recibieron fármacos sedantes/hipnóticos durante el embarazo.

Trabajo de parto y parto

Zolpidem no tiene uso establecido en el trabajo de parto ni en el parto.

Lactancia

La vida media de zolpidem en madres que amamantan es similar a la correspondiente a voluntarios sanos jóvenes (2,6± 0,3 h). Entre el 0,004 y el 0,019% de la dosis total administrada se excreta en la leche, pero se desconoce el efecto de zolpidem en el lactante.

SI EL MEDICO CONSIDERA NECESARIO EL USO DE LA DROGA, SUSPENDERÁ LA LACTANCIA.

Uso en pediatría

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de zolpidem en MENORES DE 18 AÑOS.

Se ha descrito en un estudio controlado de 8 semanas, 201 pacientes pediátricos (de 6-17 años de edad) con insomnio asociado a trastorno de déficit de atención/hiperactividad (el 90% de los pacientes estaban usando psicoanalépticos) fueron tratados con una solución oral de zolpidem, 0,25 mg/kg/día, hasta un máximo de 10 mg/día (n=136), o placebo (n = 65). Zolpidem no disminuyó significativamente la latencia al sueño persistente comparado con placebo, medido con polisomnografía, luego de 4 semanas de tratamiento. Los síntomas psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso constituyeron los eventos adversos emergentes del tratamiento más frecuentes (> 5%) observados con zolpidem versus placebo e incluyeron mareos (23,5% vs. 1,5%), cefaleas (12,5% vs. 9,2%), y alucinaciones (7,4% vs. 0%) [ver Advertencias y Precauciones: poblaciones especiales]. Diez pacientes con zolpidem (7,4%) discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso.

Uso en geriatría

Para un conjunto de pacientes ≥60 años de EE.UU. que recibieron zolpidem a dosis ≤10 mg o placebo, hubo tres eventos adversos que ocurrieron con una incidencia de al menos el 3% para zolpidem y para los cuales la incidencia con zolpidem fue al menos dos veces la incidencia con placebo (es decir, podrían considerarse relacionados al fármaco). Estos eventos fueron: Mareos (3%), somnolencia (5%) y diarrea (3%).

Un total de 30/1959 (1,5%) pacientes fuera de EE.UU. que recibían zolpidem reportaron caídas, incluyendo 28/30 (93%) que eran ≥70 años de edad. De estos 28 pacientes, 23 (82%) estaban recibiendo dosis de zolpidem >10 mg. Un total de 24/1959 (1,2%) de pacientes fuera de EE.UU. que recibían zolpidem reportaron confusión, incluyendo 18/24 (75%) que eran ≥70 años de edad. De estos 18 pacientes, 14 (78%) estaban recibiendo dosis de zolpidem >10 mg.

ABUSO Y DEPENDENCIA

Los sedantes/hipnóticos han producido signos y síntomas de retiro luego de la discontinuación abrupta. Los síntomas reportados variaron de disforia leve a síndrome de abstinencia que puede incluir calambres abdominales y musculares, vómitos, sudoración, temblor y convulsiones. La experiencia en ensayos clínicos en EE.UU. para zolpidem no muestra ninguna evidencia clara de síndrome de abstinencia. No obstante, durante los ensayos clínicos en EE.UU. se reportaron los siguientes eventos adversos incluidos en los criterios del DSM-III-R para retiro de sedantes/hipnóticos no complicado, luego de la sustitución por placebo dentro de las 48 horas posteriores del último tratamiento con zolpidem: fatiga, náuseas, rubor, aturdimiento, llanto no controlado, emesis, calambres estomacales, ataque de pánico, nerviosismo y malestar abdominal. Estos eventos adversos reportados ocurrieron con una incidencia del 1% o menos. Sin embargo, los datos disponibles no pueden proveer un estimado confiable de la incidencia, si la hay, de dependencia durante el tratamiento con las dosis recomendadas. Se han reportado informes raros de abuso, dependencia y retiro post-comercialización.

Dado que las personas con antecedentes de adicción o abuso a drogas o alcohol tienen un riesgo aumentado de habituación y dependencia, deben estar bajo supervisión cuidadosa cuando reciben zolpidem o cualquier otro hipnótico.

REACCIONES ADVERSAS

Se han reportado con zolpidem reacciones adversas serias incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides severas, pensamiento y comportamiento anormales, conductas complejas, efectos de retiro, amnesia, ansiedad, otros síntomas neuropsiquiátricos y efectos depresores del SNC [ver Advertencias y Precauciones].

Incidencia en ensayos clínicos controlados

Asociados con la discontinuación del tratamiento: Aproximadamente el 4% de los pacientes en estudios clínicos discontinuaron la medicación. Los eventos más comúnmente asociados con la discontinuación fueron somnolencia diurna, mareos/vértigos, caídas, cefaleas, náuseas, vómitos y amnesia.

Eventos adversos más comúnmente observados en ensayos controlados: Durante el tratamiento a corto plazo (hasta 10 noches) con zolpidem a dosis de hasta 10 mg, los eventos adversos más comúnmente observados asociados con el uso de zolpidem y que presentaban diferencias estadísticamente significativas con respecto a los pacientes tratados con placebo, fueron somnolencia (reportado por el 2% de los pacientes tratados con zolpidem), mareos (1%) y diarrea (1%). Durante el tratamiento a largo plazo (28 a 35 noches) con zolpidem a dosis de hasta 10 mg, los eventos adversos más comúnmente observados asociados con el uso de zolpidem y que presentaban diferencias estadísticamente significativas con respecto a los pacientes tratados con placebo fueron mareos (5%) y sensaciones de estar bajo el efecto de drogas (3%).

Eventos adversos observados con una incidencia $\geq 1\%$ en ensayos controlados: A continuación se describen los eventos adversos emergentes del tratamiento que se observaron con una incidencia del 1% o mayor entre pacientes con insomnio que recibieron zolpidem a dosis de hasta 10 mg, en ensayos a corto plazo, controlados con placebo. El médico que prescribe la medicación debe saber que estas cifras no pueden usarse para predecir la incidencia de efectos colaterales en el curso de la práctica médica actual, en la cual las características del paciente y otros factores difieren de los que prevalecen en los ensayos clínicos. Las cifras citadas proveen al médico de una base para estimar la contribución relativa del fármaco y los factores no farmacológicos a la incidencia de efectos colaterales en la población estudiada.

Sistema Nervioso Central y Periférico: cefalea, mareos, somnolencia.

Sistema Gastrointestinal: náuseas, diarrea.

Sistema Musculoesquelético: mialgias.

A continuación se describen los eventos adversos reportados en al menos el 1% de los pacientes, en ensayos de eficacia a largo plazo, controlados con placebo, con zolpidem en pacientes con insomnio crónico que fueron tratados durante 28 a 35 noches con dosis de hasta 10 mg.

Sistema Nervioso Autónomo: sequedad bucal.

Organismo en general: alergia, dolor de espalda, síntomas símil influenza, dolor torácico, fatiga.

Sistema Cardiovascular: palpitaciones

Sistema Nervioso Central y Periférico: cefalea, somnolencia, mareos, letargo, sensación de estar drogado, aturdimiento, depresión, amnesia, sueños anormales, ansiedad, nerviosismo, trastornos del sueño.

Sistema Gastrointestinal: náuseas, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, constipación, anorexia, vómitos.

Sistema Inmunológico: infección.

Sistema Musculoesquelético: mialgias, artralgias.

Sistema Respiratorio: infección respiratoria alta, sinusitis, faringitis, rinitis.

Piel y Apéndices: erupción.

Sistema Urogenital: infección del tracto urinario.

Relación con la dosis para los eventos adversos: hay evidencia de los ensayos de comparación de dosis que sugiere una relación con la dosis en la mayoría de los eventos adversos asociados con el uso de zolpidem, particularmente para ciertos eventos adversos del SNC y gastrointestinales.

Incidencia de eventos adversos previa a la aprobación: Se incluyen todos los eventos adversos emergentes del tratamiento, excepto los enumerados previamente, de estudios controlados con placebo, los que codifican términos que son tan generales que resultan no informativos, y aquellos eventos en que la causa farmacológica era remota. Es importante enfatizar que, aunque los eventos reportados ocurrieron durante el tratamiento con zolpidem, no fueron necesariamente causados por el mismo.

Los eventos adversos se clasifican adicionalmente por categorías de sistema de clase orgánico y se enumeran en orden de frecuencia descendente usando las siguientes definiciones: los eventos adversos frecuentes se definen como aquellos que ocurren en más de 1/100 sujetos; los eventos adversos infrecuentes son aquellos que ocurren en 1/100 a 1/1.000 pacientes; los eventos raros son aquellos que ocurren en menos de 1/1.000 pacientes.

Sistema nervioso autónomo: Infrecuentes: aumento de la sudoración, palidez, hipotensión postural, síncope. **Raros:** acomodación anormal, saliva alterada, rubor, glaucoma, hipotensión, impotencia, aumento de la saliva, tenesmo.

Organismo en general: Frecuentes: astenia. **Infrecuentes:** edema, caída, fiebre, malestar, trauma. **Raros:** reacción alérgica, alergia agravada, shock anafilactoide, edema facial, tuforadas de calor, aumento de la ERS, dolor, piernas inquietas, escalofríos, aumento de la tolerancia, disminución de peso.

Sistema cardiovascular: Infrecuentes: trastorno cerebrovascular, hipertensión, taquicardia. **Raros:** angina de pecho, arritmia, arteritis, insuficiencia circulatoria, extrasístoles, hipertensión agravada, infarto de miocardio, flebitis, embolia pulmonar, edema pulmonar, venas varicosas, taquicardia ventricular.

Sistema nervioso central y periférico: Frecuentes: ataxia, confusión, euforia, insomnio, vértigo. **Infrecuentes:** agitación, disminución de la cognición, indiferencia, dificultad para concentrarse, disartria, labilidad emocional, alucinaciones, hipostesia, ilusiones, calambres en piernas, migraña, parestias, sueño (luego de la administración diurna), trastornos del discurso, estupor, temblor. **Raros:** marcha anormal, pensamiento anormal, reacción agresiva, apatía, aumento del apetito, disminución de la libido, delirio, demencia, despersonalización, disfasia, sensación de extrañeza, hipoquinesia, hipotonía, histeria, sensación de estar intoxicado, reacción maniaca, neuralgia, neuritis, neuropatía, neurosis, ataques de pánico, parésia, trastorno de la personalidad, sonambulismo, intentos de suicidio, tetania, bostezos.

Sistema gastrointestinal: Frecuentes: hipo. **Infrecuentes:** constipación, disfgia, flatulencia, gastroenteritis. **Raros:** enteritis, eructos, espasmo esofágico, gastritis, hemorroides, obstrucción intestinal, hemorragia rectal, caries dentales.

Sistema hematológico y linfático: Raros: anemia, hiperhemoglobinemia, leucopenia, linfadenopatía, anemia macrocítica, púrpura, trombosis.

Sistema inmunológico: Raros: abscesos, herpes simplex, herpes zoster, otitis externa, otitis media.

Hígado y sistema biliar: Infrecuentes: función hepática anormal, aumento de la SGPT. **Raros:** bilirrubinemia, aumento de la SGOT.

Metabólico y nutricional: Infrecuentes: hiperglucemia, sed. **Raros:** gota, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento del BUN, edema periorbitario.

Sistema músculo-esquelético: Infrecuentes: artritis. **Raros:** artrosis, debilidad muscular, ciática, tendinitis.

Sistema reproductivo: Infrecuentes: trastorno menstrual, vaginitis. **Raros:** fibroadenosis de mama, neoplasia de mama, dolor de mama.

Sistema respiratorio: Infrecuentes: bronquitis, tos, dipnea. **Raros:** broncoespasmo, epistaxis, hipoxia, laringitis, neumonía.

Piel y apéndices: Infrecuentes: prurito. **Raros:** acné, erupción bullosa, dermatitis, furunculosis, inflamación del sitio de inyección, reacción de fotosensibilidad, urticaria.

Sentidos especiales: Frecuentes: diplopía, visión anormal. Infrecuentes: irritación ocular, dolor ocular, escleritis, disgeusia, tinnitus. Raros: conjuntivitis, ulceración corneal, lagrimeo anormal, parosmia, fotopsia.

Sistema urogenital: Infrecuentes: cistitis, incontinencia urinaria. Raros: insuficiencia renal aguda, disuria, frecuencia miccional, nocturia, poliuria, pielonefritis, dolor renal, retención

SOBREDOSIS

Signos y síntomas

En los informes europeos post-comercialización de sobredosis con zolpidem solo, el deterioro de la conciencia varió desde somnolencia a coma leve. Hubo un caso de cada uno de compromiso cardiovascular y respiratorio. Los individuos se han recuperado completamente de las sobredosis con zolpidem de hasta 400 mg (40 veces la dosis máxima recomendada). Los casos de sobredosis que involucraron agentes múltiples depresores del SNC, incluyendo zolpidem, resultaron en sintomatología más severa, incluyendo resultados fatales.

Tratamiento recomendado

Deben usarse medidas sintomáticas y de soporte junto con lavado gástrico inmediato cuando corresponda. Deben administrarse líquidos intravenosos según necesidad. El flumazenil puede ser útil. Como en todos los casos de sobredosis de fármacos, deben monitorearse la respiración, pulso, presión arterial y otros signos apropiados y deben emplearse medidas generales de soporte. La hipotensión y la depresión del SNC deben monitorearse y tratarse con la intervención médica apropiada. Los fármacos sedantes deben suspenderse luego de la sobredosis de zolpidem, aún cuando haya excitación.

El valor de la diálisis en el tratamiento de la sobredosis no se ha determinado, aunque en estudios de hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal que recibían dosis terapéuticas se demostró que zolpidem no es dializable.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 comprimidos ranurados.

"Este medicamento contiene Tartrazina como colorante"

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica."

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Gador

Al Cuidado de la Vida

Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: www.gador.com.ar

o solicítela por correo electrónico: info@gador.com.ar

Gador

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires. 4858-9000

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 42.121

Producto registrado en Bolivia, Paraguay y República Dominicana

Fecha última revisión: 12 / 07

G00081900-01