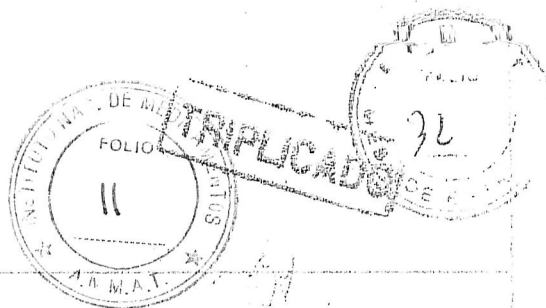




PROYECTO DE PROSPECTO

Nocte

Zolpidem

FORMA FARMACÉUTICA: Comprimidos

Industria Argentina

CONDICIÓN DE EXPENDIO: EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA Psi IV

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Hemitartrato de Zolpidem 10,000 mg

Excipientes:

Anhídrido Silícico Coloidal 1,000 mg

Celulosa Microcristalina 90,000 mg

Talco 0,500 mg

Estearato de Magnesio 1,500 mg

Lactosa c.s.p. 150,000 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Hipnótico (Clasificación ATC: N05C F02).

INDICACIONES Y USO

Esta indicado para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario (DSM IV). Zolpidem también ha demostrado disminuir la latencia del sueño 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Farmacología Clínica

Mecanismo de Acción

Se considera la hipótesis de que la modulación de la subunidad del complejo macromolecular del canal de cloro del GABA_A es responsable de las propiedades

RODRIGO A. PAULI, F. CHEV. FARMACÉUTICA
M. 11 74

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

sedantes, anticonvulsivantes, ansiolíticas y miorrelajantes del fármaco. El principal sitio modulador del complejo receptor GABA_A está localizado en su subunidad alfa (α) y se denomina receptor a 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 a las subunidades alfa1/alfa5. El receptor ω_1 se encuentra principalmente en la lámina IV de las regiones sensorio motoras corticales, sustancia nigra (*pars reticulata*), capa molecular del cerebelo, bulbo olfativo, complejo talámico ventral, protuberancia, colículo inferior y globo pálido. Esta unión selectiva de Zolpidem al receptor ω_1 no es absoluta, pero puede explicar la ausencia relativa del efecto miorrelajante 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.

La vida media de eliminación promedio de Zolpidem fue de 2,6 (rango: 1,4 a 4,5) y 2,5 (rango: 1,4 a 3,8) horas para los comprimidos de 5 a 20 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 $92,5 \pm 0,1\%$ 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.

Un estudio en voluntarios sanos demostró que con alimentos, el ABC y la $C_{\max}$ medias disminuyeron en un 15% y 25%, respectivamente, mientras que la $T_{\max}$ media se prolongó en un 60% (de 1,4 a 2,2 h). La vida media permaneció sin cambios. Estos

resultados sugieren que para un comienzo más rápido del sueño, Zolpidem no debe administrarse con o inmediatamente después de una comida.

En pacientes añosos, la dosis de Zolpidem debe ser de 5 mg (ver Advertencias – Precauciones; Posología/Dosificación - Modo de Administración). Esta recomendación se basa en varios estudios en los cuales la $C_{\max}$, $T_{1/2}$ y el ABC medias aumentaron significativamente al compararse con los resultados en sujetos sanos.

Se comparó la farmacocinética de Zolpidem en pacientes con insuficiencia hepática crónica con los resultados en sujetos sanos. Luego de una dosis oral única de Zolpidem 20 mg, la $C_{\max}$ y el ABC medias fueron dos veces (250 *versus* 499 ng/ml) y cinco veces (788 *versus* 4203 ng.h/ml) mayores, respectivamente, en pacientes con compromiso hepático. 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 sanos de 2,2 h (rango: 1,6 a 2,4 h). La posología en pacientes con insuficiencia hepática, deberá modificarse. (ver Advertencias – Precauciones; Posología/Dosificación - Modo de Administración).

Se estudió la farmacocinética de Zolpidem en pacientes con insuficiencia renal terminal (*Clearance* de Creatinina promedio = $6,5 \pm 1,5$ ml/min) sometidos a hemodiálisis tres veces por semana, que recibieron Zolpidem 10 mg por vía oral todos los días durante 14 ó 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 deterioro de la función renal. No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con función renal comprometida. Como precaución general estos pacientes deben ser monitoreados estrechamente.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

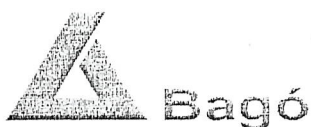
El uso de hipnóticos debe ser limitado a periodos de 7 a 10 días y reevaluación del paciente si se considera prolongar el tratamiento por 2 ó 3 semanas.

Noche no debe prescribirse por periodos mayores a 1 mes.

Debido al rápido comienzo de acción, **Noche** debe ingerirse inmediatamente antes de acostarse.

Posología en adultos: La dosis de **Noche** debe individualizarse.

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



TRIPULACIÓN



Poblaciones especiales: Los pacientes añosos pueden ser especialmente sensibles a los efectos de **Nocte**.

Los pacientes con insuficiencia hepática no depuran el fármaco tan rápidamente como los individuos sanos. En estos pacientes se recomienda una dosis inicial de 5 mg.

Administración con depresores del SNC: Cuando **Nocte** se administra con agentes que tienen efectos conocidos depresores del SNC, puede ser necesario el ajuste descendente de la dosis del mismo.

Dosis diaria máxima: La dosis total de **Nocte** no debe exceder los 10 mg por día.

CONTRAINDICACIONES

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 anormalidades 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 estar relacionados con la dosis (ver Posología/Dosificación - Modo 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 involucraron lengua, glotis o laringe, después de que los pacientes tomaran la primera dosis o las dosis subsiguientes de sedantes-hipnóticos, incluyendo Zolpidem. Algunos pacientes han tenido síntomas

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA S. C. VERGARA
FARMACEUTICA
ma. 11.7-02

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACEUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
ma. 11.7-02

adicionales como disnea, edema de glotis, náuseas y vómitos, que sugieren anafilaxia. Algunos pacientes requirieron 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 (como 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, cambios conductuales (conductas bizarras), 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 con Zolpidem (como monofármaco) a dosis terapéuticas, el uso de alcohol y otros depresores del SNC con Zolpidem parece incrementar el riesgo de estos comportamientos, así como el uso de Zolpidem en dosis mayores a las dosis recomendadas.

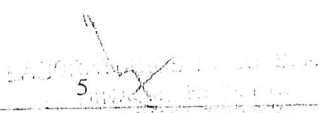
Debido al riesgo para el paciente y para la comunidad, el médico deberá considerar, la discontinuación de Zolpidem, en pacientes que informan un episodio como el citado precedentemente.

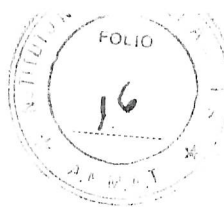
En pacientes que no estaban completamente despiertos, luego de tomar un sedante-hipnótico, se han reportado otros comportamientos complejos (preparar comida y comer, realizar llamadas telefónicas, tener relaciones sexuales). Los pacientes que presentan estos síntomas, usualmente no recuerdan dichos eventos.

Pueden ocurrir amnesia, ansiedad y otros síntomas neuropsiquiátricos impredeciblemente.


PAULA F. BENEVENISTE
FARMACEUTICA
Ma. 11742


LABORATORIOS BAGO S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACEUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO


5
CO-DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICA BAGO S.A.
Ma. 11742



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 por discontinuación del fármaco

Luego de la disminución rápida o la discontinuación abrupta de sedantes/hipnóticos, ha habido reportes de signos y síntomas similares a los asociados con el retiro de otros fármacos depresores del SNC.

Efectos depresores del SNC

Zolpidem, como otros fármacos sedantes/hipnóticos, tiene efectos depresores del SNC.

Debido al rápido comienzo de acción, Zolpidem debe ingerirse inmediatamente antes de acostarse.

Se debe advertir a los pacientes para evitar ocupaciones riesgosas que requieran atención mental completa o coordinación motora, como operar maquinarias o conducir un automóvil, después de ingerir el fármaco, incluyendo deterioro potencial del rendimiento de tales actividades que pueda ocurrir al día siguiente a la ingesta de Zolpidem.

Zolpidem mostró efectos aditivos cuando se combinó con alcohol, por lo que no debe ingerirse simultáneamente. Se debe advertir a los pacientes sobre posibles efectos combinados con otros fármacos depresores del SNC. Pueden requerirse ajustes de dosis cuando Zolpidem se administra con tales agentes, dado los efectos aditivos potenciales.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes

La experiencia clínica con Zolpidem en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Se deberá tener precaución al usar Zolpidem 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

LABORATORIOS BAGO S.A.

PAULA E. CHEVERRIA

FARMACÉUTICA

BOGOTÁ, D.C.

LABORATORIOS BAGO S.A.

JUAN MANUEL APELLA

FARMACÉUTICO - M.P. 17015

DIRECTOR TÉCNICO

pulmonar obstructiva crónica leve a moderada (EPOC), se observó una reducción en el Índice Total de Despertares junto con una reducción en la saturación de oxígeno mínima y un aumento en las ocasiones con desaturación 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 realizado en 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, Zolpidem debe administrarse con precaución en pacientes que muestran síntomas de depresión. Puede presentarse ideación suicida en estos pacientes, que requieran medidas especiales de protección. En este grupo de pacientes es mas común la sobredosis intencional; por lo tanto, para estos pacientes debe prescribirse cada vez, la menor cantidad de fármaco posible.

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de Zolpidem no se han establecido en pacientes menores de 18 años.

Pruebas de laboratorio. Monitoreo.

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 empleadas comúnmente. Además, los datos clínicos indican que Zolpidem no tiene reactividad cruzada con las benzodiazepinas, opiáceos, barbitúricos, cocaína, cannabinoides o anfetaminas en dos exámenes estándares de fármacos en orina.

Interacciones Farmacológicas

Fármacos con acción en el SNC

Zolpidem se evaluó en voluntarios sanos en estudios de interacción de dosis única para varios fármacos que actúan en el SNC. Uno de ellos que incluyó haloperidol y Zolpidem mostró ausencia de efecto del haloperidol sobre la farmacocinética o farmacodinamia de Zolpidem.

La imipramina en combinación con Zolpidem no produjo interacción farmacocinética además de un 20% de disminución 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 sería extensivo a la administración crónica del fármaco.

Se demostró un efecto aditivo sobre el rendimiento psicomotor al ingerir alcohol y Zolpidem.

Un estudio de interacción de dosis única de 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 de 10 mg en presencia de sertralina 50 mg (17 dosis diarias consecutivas, a las 7:00 AM, 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 que actúan en el SNC ha sido limitada, debe tenerse precaución con el uso de cualquier fármaco con acción sobre el SNC conjuntamente con Zolpidem. Cualquier fármaco con efecto depresor sobre el SNC, podría potenciar el efecto depresor de Zolpidem sobre el SNC.

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

Un estudio de interacción en voluntarios sanos, entre 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 $ABC_{0-\infty}$ de Zolpidem. No hubo efectos farmacodinámicos significativos de Zolpidem sobre la somnolencia subjetiva, balanceo postural o rendimiento psicomotor.

Un estudio de interacción 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 del ABC (-73%), $C_{máx}$ (-58%), y $T_{1/2}$ (-36%) de Zolpidem junto con reducciones significativas en los efectos farmacodinámicos de Zolpidem.

Otros fármacos

Un estudio que incluyó combinaciones 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.

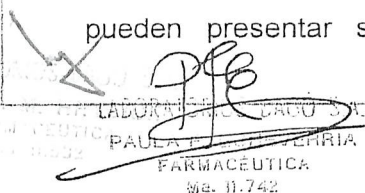
El efecto sedante/hipnótico de Zolpidem se revirtió con flumazenil; sin embargo, no se hallaron alteraciones significativas en la farmacocinética de Zolpidem.

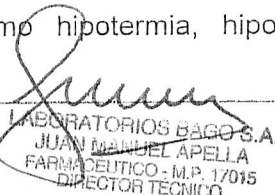
Embarazo

Ningún efecto teratogénico embriotóxico ha sido puesto en evidencia en animales.

Como medida de precaución, este medicamento no debe administrarse durante el embarazo. Si se prescribe a una mujer en período fértil deberá advertirse de la necesidad de interrumpir el tratamiento.

Recién nacidos de madres que tomaron Zolpidem al inicio o al final del embarazo, pueden presentar síntomas como hipotermia, hipotonía y moderada depresión


LABORATORIOS BAGO S.A.
FARMACÉUTICA
Pa. 11.742


LABORATORIOS BAGO S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

respiratoria. El niño puede presentar síntomas de abstinencia, aunque no se evidenció con Zolpidem.

Lactancia

A pesar que el pasaje del Zolpidem a la leche materna es débil, no deberá ser administrado durante la misma. Si el médico considera necesaria su utilización, suspenderá la lactancia.

Uso en geriatría

Para un conjunto de pacientes 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).

Evento Adverso	Zolpidem	Placebo
Mareos	3%	0%
Somnolencia	5%	2%
Diarrea	3%	1%

Otros síntomas reportados: caídas, confusión, entre otros.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

Prevenir a los conductores de vehículos y en caso de utilización de maquinarias de precisión, por riesgo de aparición de somnolencia.

La asociación con otros medicamentos sedantes potencia el efecto depresor de los hipnóticos.

REACCIONES ADVERSAS

Se han reportado con Zolpidem reacciones adversas serias incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides severas, pensamientos y comportamientos anormales, conductas complejas, efectos de retiro, amnesia, ansiedad, otros síntomas neuropsiquiátricos y efectos depresores del SNC (ver Advertencias y Precauciones).

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 1/1000 pacientes; los eventos raros son aquellos que ocurren en menos de 1/1000 pacientes.

Sistema nervioso autónomo

Infrecuentes: aumento de la sudoración, palidez, hipotensión postural, síncope.

Raros: acomodación anormal, 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 velocidad de sedimentación globular, 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, hipoestesia, ilusiones, calambres en miembros inferiores, migraña, parestesias, 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, hipocinesia, hipotonía, histeria, sensación de estar intoxicado, reacción maníaca, neuralgia, neuritis, neuropatía, neurosis, ataques de pánico, paresia, trastorno de la personalidad, sonambulismo, intentos de suicidio, tetania, bostezos.

Sistema gastrointestinal

Frecuentes: hipo. **Infrecuentes:** constipación, disfagia, 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 zóster, otitis externa, otitis media.

Hígado y sistema biliar

Infrecuentes: función hepática anormal, aumento de la SGPT.

Raros: bilirrubinemia, aumento de la SGOT.

Metabólicos y nutricionales

Infrecuentes: hiperglucemia, sed.

Raros: gota, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la uremia, 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, disnea.

Raros: broncoespasmo, epistaxis, hipoxia, laringitis, neumonía.

Piel y apéndices

Infrecuentes: prurito.

Raros: acné, erupción bullosa, dermatitis, furunculosis, 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, aumento de la frecuencia miccional, nocturia, poliuria, pielonefritis, dolor renal, retención urinaria.

Abuso y dependencia

Los sedantes/hipnóticos han producido signos y síntomas de abstinencia luego de la discontinuación abrupta. Los síntomas reportados variaron desde disforia leve a insomnio y otros síntomas como calambres abdominales y musculares, vómitos, sudoración, temblor y convulsiones. La experiencia en ensayos clínicos para Zolpidem no muestra ninguna evidencia clara de síndrome de abstinencia. No obstante, durante los ensayos clínicos 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 recibido raros reportes de abuso, dependencia y abstinencia post-comercialización.

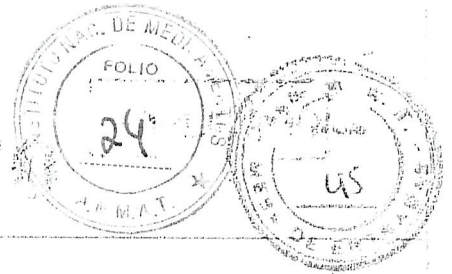
Dado que las personas con antecedentes de adicción o abuso de drogas o alcohol, tienen un riesgo aumentado de habituación y dependencia, deben estar bajo supervisión cuidadosa cuando reciben Zolpidem o cualquier otro hipnótico.

SOBREDOSIFICACIÓN

Signos y síntomas: Los síntomas observados por sobredosis de Zolpidem variaron desde deterioro de la conciencia, somnolencia a coma leve. Un caso presentó compromiso cardiovascular y respiratorio. Los casos de sobredosis que involucraron agentes múltiples depresores del SNC, incluyendo Zolpidem, resultaron en sintomatología más severa, incluyendo resultados fatales.

Tratamiento orientativo

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 o ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, por ejemplo:

Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115

Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Presentación: Envase conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1.000 comprimidos, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 30°C).

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, Noche, DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Calle 4, Nº1429 (B1904CIA) La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Tel. (0221) 425-9550/54.

Administración: Bernardo de Irigoyen 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº: 43.916

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Fecha de última revisión:

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
FARMACIA M. P. F. BAGÓ
FARMACIA M. P. F. BAGÓ
FARMACIA M. P. F. BAGÓ

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO

Prospecto autorizado por la ANMAT



LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACÉUTICA
M.P. 11.742



LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NATALIA M. RYCHINS
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
M.P. 11.002