



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

8 2 5 3

BUENOS AIRES,

05 DIC 2014
- 7 - 50 13 12 2014

VISTO, el Expediente nº 1-47-4587-13-2 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A. solicita nuevas concentraciones para la especialidad medicinal denominada SOMIT SL / ZOLPIDEM HEMITARTRATO, forma farmacéutica COMPRIMIDOS SUBLINGUALES, autorizada por Certificado nº 42.121.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nº 9.763/94, 150/92 y sus modificatorios Nº 1890/92 y 177/93.

Que como surge de la información aportada la firma recurrente ha cumplido con los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos nº 1490/92 y nº 1886/14.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 8253

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma GADOR S.A. las nuevas concentraciones de ZOLPIDEM HEMITARTRATO 1,75 mg y 3,50 mg, en la forma farmacéutica de COMPRIMIDOS SUBLINGUALES para la especialidad medicinal que se denominará SOMIT SL 1,75 y SOMIT SL 3,50; cuya composición será para ZOLPIDEM HEMITRATATO 1,75 mg, excipientes: BICARBONATO DE SODIO 24,15 mg, CARBONATO DE SODIO 17,85 mg, MANITOL 131,91 mg, SILICA COLIDAL ANHIDRA 1,05 mg, ESENCIA DE MENTA EN POLVO 3,15 mg, DEBITTER 73766 0,21 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO Nº10 2 mg, SUCRALOSA 1,68 mg, CROSPVIDONA 10,50 mg, CROSCARMELOSA SODICA 10,50 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 5,25 mg; y para el comprimido sublingual que contiene ZOLPIDEM HEMITRATATO 3,50 mg, excipientes: BICARBONATO DE SODIO 24,15 mg, CARBONATO DE SODIO 17,85 mg, MANITOL 129,66 mg, SILICA COLIDAL ANHIDRA 1,05 mg, ESENCIA DE MENTA EN POLVO 3,15 mg, DEBITTER 73766 0,21 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO Nº10 0,40 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO Nº30 2,10 mg SUCRALOSA 1,68 mg, CROSPVIDONA 10,50 mg, CROSCARMELOSA SODICA 10,50 mg, ESTEARIL FUMARATO DE



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 8253

SODIO 5,25 mg; a expendirse en envases de BLISTER ALU / ALU TROQUELADO, CONTENIENDO 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 500 y 1000 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES, SIENDO LOS 2 ULTIMOS USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO; efectuándose su elaboración completa en el laboratorio situado en la calle DARWIN 429, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES; con la condición de expendio de venta BAJO RECETA ARCHIVADA lista IV y un período de vida útil de VEINTICUATRO (24) MESES, CONSERVADO A TEMPERATURA MENOR A 30°C.

ARTICULO 2º - Acéptanse los proyectos de rótulos de fs. 460 a 471 y prospectos de fojas 505 a 594.

ARTICULO 3º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado nº 42.121 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 4º.- Inscribase las nuevas concentraciones autorizadas en el Registro Nacional de Especialidades medicinales

ARTICULO 6º - Regístrese, por Mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición junto con los proyectos de rótulos y prospectos autorizados, gírese a la

[Handwritten signature and initials]



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 8253

Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido,
archívese.

Expediente nº 4587-13-2

DISPOSICIÓN Nº

20
V. J. vr
o

8253

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL



8 2 5 3

Proyecto de Rótulo

SOMIT® SL 1.75
HEMITARTRATO DE ZOLPIDEM 1.75 mg
Comprimido sublingual

Contenido: 7 comprimidos sublinguales

Venta Bajo Receta Archivada – PSI IV

Industria Argentina

Cada comprimido sublingual de Somit® SL 1.75 contiene:

Hemitartrato de Zolpidem	1,75 mg
Excipientes:	
Bicarbonato de sodio	24,15 mg
Carbonato de sodio	17,85 mg
Manitol	131,91 mg
Silica coloidal anhidra	1,05 mg
Esencia de menta en polvo	3,15 mg
Debitter 73766	0,21 mg
Óxido de hierro amarillo N°10	2,00 mg
Sucralosa	1,68 mg
Crospovidona	10,50 mg
Croscaramelosa sódica	10,50mg
Estearil fumarato de sodio	5,25 mg

POSOLOGIA:

Ver prospecto adjunto.

Lote N°

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente inferior a 30°C.

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

"Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños"

GADOR S.A.

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniaca
ADELMO F. ABENIACA
APODERADO
O.N.I. 4.094.086

Olga Noemi Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 8957

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Argentina .Tel: (011) 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 43.121

Nota: igual rótulo llevarán los envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 500 y 1000 comprimidos sublinguales, siendo los dos últimos para Uso Exclusivo Hospitalario.



8253

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniácar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

Olga Noemi Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

DUPLICADO



Proyecto de Rótulo

SOMIT® SL 1.75
HEMITARTRATO DE ZOLPIDEM 1.75 mg
Comprimido sublingual

8 2 5 3

Contenido: 7 comprimidos sublinguales

Venta Bajo Receta Archivada – PSI IV

Industria Argentina

Cada comprimido sublingual de Somit® SL 1.75 contiene:

Hemitartrato de Zolpidem	1,75 mg
Excipientes:	
Bicarbonato de sodio	24,15 mg
Carbonato de sodio	17,85 mg
Manitol	131,91 mg
Silica coloidal anhidra	1,05 mg
Esencia de menta en polvo	3,15 mg
Debitter 73766	0,21 mg
Óxido de hierro amarillo N°10	2,00 mg
Sucralosa	1,68 mg
Crospovidona	10,50 mg
Croscaramelosa sódica	10,50mg
Estearil fumarato de sodio	5,25 mg

POSOLOGIA:

Ver prospecto adjunto.

Lote N°

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente inferior a 30°C.

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

"Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños"

GADOR S.A.

GADOR S.A.
Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Argentina .Tel: (011) 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 43.121

Nota: igual rótulo llevarán los envases conteniendo **10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 500 y 1000 comprimidos sublinguales, siendo los dos últimos para Uso Exclusivo Hospitalario.**



8 2 5 3

GADOR S.A.
Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9957

TRIPPLICADO



Proyecto de Rótulo

SOMIT® SL 1.75
HEMITARTRATO DE ZOLPIDEM 1.75 mg
Comprimido sublingual

8 2 5 3

Contenido: 7 comprimidos sublinguales

Venta Bajo Receta Archivada – PSI IV

Industria Argentina

Cada comprimido sublingual de Somit® SL 1.75 contiene:

Hemitartrato de Zolpidem	1,75 mg
Excipientes:	
Bicarbonato de sodio	24,15 mg
Carbonato de sodio	17,85 mg
Manitol	131,91 mg
Sílica coloidal anhidra	1,05 mg
Esencia de menta en polvo	3,15 mg
Debitter 73766	0,21 mg
Óxido de hierro amarillo N°10	2,00 mg
Sucralosa	1,68 mg
Crospovidona	10,50 mg
Croscaramelosa sódica	10,50mg
Estearil fumarato de sodio	5,25 mg

POSOLOGIA:

Ver prospecto adjunto.

Lote N°

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente inferior a 30°C.

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

"Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños"

GADOR S.A.

GADOR S.A.
Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Argentina .Tel: (011) 4858-9000




Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

8253

Certificado N° 43.121

Nota: igual rótulo llevarán los envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 500 y 1000 comprimidos sublinguales, siendo los dos últimos para Uso Exclusivo Hospitalario.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

DUPLICADO



Proyecto de Rótulo

SOMIT[®]SL 3.50
HEMITARTRATO DE ZOLPIDEM 3.50 mg
Comprimido sublingual

8 2 5 3

Contenido: 7 comprimidos sublinguales

Venta Bajo Receta Archivada – PSI IV

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido sublingual de Somit[®] SL 3.50 contiene:

Hemitartrato de Zolpidem	3.50 mg
Excipientes:	
Bicarbonato de sodio	24,15 mg
Carbonato de sodio	17,85 mg
Manitol	129,66 mg
Silica coloidal anhidra	1,05 mg
Esencia de menta en polvo	3,15 mg
Debitter 73766	0,21 mg
Óxido de hierro amarillo N° 10	0,40 mg
Óxido de hierro rojo N°30	2,10 mg
Sucralosa	1,68 mg
Crospovidona	10,50 mg
Croscaramelosa sódica	10,50 mg
Estearil fumarato de sodio	5,25 mg

POSOLOGIA:

Ver prospecto adjunto.

Lote N°

Fecha de vencimiento:

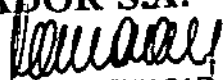
CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente inferior a 30°C.

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

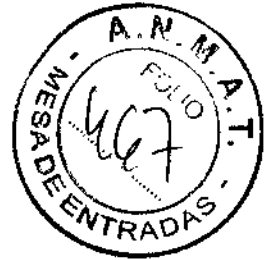
"Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños"

GADOR S.A.


ADELMO F. ABENIACAR,
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.


OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957



GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Argentina .Tel: (011) 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 43.121

Nota: igual rótulo llevarán los envases conteniendo **10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 500, y 1000 comprimidos sublinguales**, siendo los 2 últimos Uso Exclusivo Hospitalario.

GADOR S.A.
Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.088

GADOR S.A.
Olga N. Greco
OLGA NOEMIGRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MARTIN 39857

TRIPPLICADO



Proyecto de Rótulo

SOMIT® SL 3.50
HEMITARTRATO DE ZOLPIDEM 3.50 mg 2 5 3
Comprimido sublingual

Contenido: 7 comprimidos sublinguales

Venta Bajo Receta Archivada – PSI IV

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido sublingual de Somit® SL 3.50 contiene:

Hemitartrato de Zolpidem	3.50 mg
Excipientes:	
Bicarbonato de sodio	24,15 mg
Carbonato de sodio	17,85 mg
Manitol	129,66 mg
Sílica coloidal anhidra	1,05 mg
Esencia de menta en polvo	3,15 mg
Debitter 73766	0,21 mg
Óxido de hierro amarillo N° 10	0,40 mg.
Óxido de hierro rojo N°30	2,10 mg
Sucralosa	1,68 mg
Crospovidona	10,50 mg
Croscaramelosa sódica	10,50 mg
Estearil fumarato de sodio	5,25 mg

POSOLOGIA:

Ver prospecto adjunto.

Lote N°

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente inferior a 30°C.

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

"Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños"

GADOR S.A.
Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957



GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Argentina .Tel: (011) 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

8257

Certificado N° 43.121

Nota: igual rótulo llevarán los envases conteniendo **10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 500, y 1000 comprimidos sublinguales**, siendo los 2 últimos Uso Exclusivo Hospitalario.

GADOR S.A.
Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

ORIGINAL



Proyecto de Rótulo

SOMIT® SL 3.50
HEMITARTRATO DE ZOLPIDEM 3.50 mg
Comprimido sublingual

8 2 5 3

Contenido: 7 comprimidos sublinguales

Venta Bajo Receta Archivada – PSI IV

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido sublingual de Somit® SL 3.50 contiene:

Hemitartrato de Zolpidem	3.50 mg
Excipientes:	
Bicarbonato de sodio	24,15 mg
Carbonato de sodio	17,85 mg
Manitol	129,66 mg
Silica coloidal anhidra	1,05 mg
Esencia de menta en polvo	3,15 mg
Debitter 73766	0,21 mg
Óxido de hierro amarillo N° 10	0,40 mg
Óxido de hierro rojo N°30	2,10 mg
Sucralosa	1,68 mg
Crospovidona	10,50 mg
Croscaramelosa sódica	10,50 mg
Estearil fumarato de sodio	5,25 mg

POSOLOGIA:

Ver prospecto adjunto.

Lote N°

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente inferior a 30°C.

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

"Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños"

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957



GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Argentina .Tel: (011) 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 43.121

Nota: igual rótulo llevarán los envases conteniendo **10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 500, y 1000 comprimidos sublinguales**, siendo los 2 últimos Uso Exclusivo Hospitalario.

8253

GADOR S.A.
Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

ORIGINAL 8253



Proyecto de Prospecto interior del envase e información para el paciente

SOMIT® SL 1.75 y 3,50
HEMITARTRATO DE ZOLPIDEM 1.75 mg- 3.50 mg
Comprimido sublingual

Venta Bajo Receta Archivada – PSI IV

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido sublingual de Somit® SL 1.75 contiene:

Hemitartrato de Zolpidem	1,75 mg
Excipientes:	
Bicarbonato de sodio	24,15 mg
Carbonato de sodio	17,85 mg
Manitol	131,91 mg
Silica coloidal anhidra	1,05 mg
Esencia de menta en polvo	3,15 mg
Debitter 73766	0,21 mg
Óxido de hierro amarillo N° 10	2,00 mg
Sucralosa	1,68 mg
Crospovidona	10,50 mg
Croscaramelosa sódica	10,50mg
Estearil fumarato de sodio	5,25 mg

Cada comprimido sublingual de Somit® SL 3.50 contiene:

Hemitartrato de Zolpidem	3.50 mg
Excipientes:	
Bicarbonato de sodio	24,15 mg
Carbonato de sodio	17,85 mg
Manitol	129,66 mg
Silica coloidal anhidra	1,05 mg
Esencia de menta en polvo	3,15 mg
Debitter 73766	0,21 mg
Óxido de hierro amarillo N°10	0,40 mg
Óxido de hierro rojo N°30	2,10 mg
Sucralosa	1,68 mg
Crospovidona	10,50 mg
Croscaramelosa sódica	10,50 mg
Estearil fumarato de sodio	5,25 mg

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniagari
ADELMO F. ABENIAGARI
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8 2 5 3



ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipnótico. Código ATC N05CF02

INDICACIONES

Zolpidem comprimido sublingual está indicado para el tratamiento del insomnio primario (DSM IV), especialmente cuando se produce un despertar en medio de la noche seguido con dificultad para retomar el sueño.

Zolpidem sublingual no debería ser indicado cuando el paciente no cuenta con un mínimo de 4 horas hasta el tiempo planeado para despertarse.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de Acción

Zolpidem es un hipnótico no benzodiazepínico de la clase de imidazopiridina. 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 miorrelejantes 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). Zolpidem es un agente hipnótico con una estructura química no relacionada con las benzodiazepinas, barbitúricos, u 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 de los receptores BZ u ω , zolpidem in vitro se liga preferencialmente al receptor BZ₁ u ω_1 con un alto rango de

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



afinidad de las subunidades α_1/α_5 . El receptor (ω_1) se encuentra principalmente en la lámina IV de las regiones sensorio motoras 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 BZ_1 u ω_1 no es absoluta, aunque puede explicar la relativa ausencia de efectos miorelajantes y anticonvulsivantes en estudios en animales así como la preservación del sueño profundo (estadios 3 y 4) en estudios en humanos con zolpidem a dosis hipnóticas.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Zolpidem sublingual se desintegra en la cavidad sublingual después de la administración. En promedio, zolpidem sublingual se absorbe rápidamente en ambos sexos, con un $T_{m\acute{a}x}$ medio en todos los estudios de aproximadamente 35 minutos a 75 minutos.

En voluntarios sanos (edad 21 a 45 años), quienes recibieron una dosis de zolpidem sublingual de 3,5 mg, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC promedio fueron de 77 ng/mL y 296 ng•h/mL, respectivamente, en mujeres. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC promedio fueron de 53 ng/mL y 198 ng•h/mL, respectivamente, en hombres. En mujeres, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC promedio de la dosis de zolpidem sublingual de 1,75 mg fueron de 37 ng/mL y 151 ng•h/mL, respectivamente.

Los alimentos produjeron una disminución de los valores generales de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la dosis de zolpidem sublingual de 3,5 mg en un 42% y 19%, respectivamente, y produjeron un aumento del tiempo transcurrido hasta la

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

88 85 157



exposición máxima ($T_{m\acute{a}x}$) de casi 3 horas. Para obtener un efecto óptimo zolpidem sublingual no se debe administrar con o inmediatamente después de las comidas

Distribución

Sobre la base de los datos obtenidos con zolpidem oral, se descubrió que la unión a proteínas totales es del $93\% \pm 0,1\%$ y se mantuvo constante, independientemente de la concentración, entre 40 ng/mL y 790 ng/mL.

Metabolismo

Sobre la base de los datos obtenidos con zolpidem oral, zolpidem tartrato se convierte en metabolitos inactivos que se eliminan principalmente a través de la excreción renal.

Eliminación


La vida media de eliminación de una dosis única de zolpidem de 3,5 mg en forma de comprimidos sublinguales es de aproximadamente 2,5 horas (rango de 1,4 a 3,6 horas).

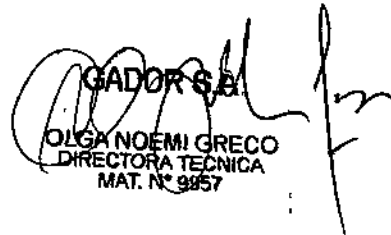
Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La dosis recomendada de zolpidem sublingual es de 1,75 mg. Un estudio farmacocinético de zolpidem sublingual con dosis de 1,75 mg y 3,5 mg demostró que la $C_{m\acute{a}x}$ plasmática y el AUC_{0-4} hs, en los pacientes de edad avanzada que recibieron dosis de 3,5 mg, fueron superiores al 34% y 30%, respectivamente, que los valores observados en los demás grupos etarios. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la dosis de 1,75 mg, en pacientes de edad avanzada, fueron consistentemente menores que

GADOR S.A.


ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9857



los valores observados con la administración de la dosis de 3,5 mg, en los demás grupos etarios, pero fueron consistentemente mayores que con la administración de la dosis de 1,75 mg en los demás grupos etarios. La vida media de eliminación permaneció sin cambios.

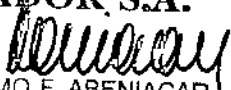
Insuficiencia hepática

La farmacocinética de zolpidem oral en ocho pacientes con insuficiencia hepática crónica se comparó con los resultados obtenidos en sujetos con función hepática normal. Con la administración de una dosis única de 20 mg de zolpidem oral, se descubrió que la $C_{máx}$ y el AUC medios fueron dos veces (250 ng/mL vs. 499 ng/mL) y cinco veces (788 ng•hr/mL vs. 4203 ng•hr/mL) superiores, respectivamente, en pacientes con compromiso hepático, en comparación con los pacientes con función hepática normal. El $T_{máx}$ no sufrió cambios. La vida media en pacientes cirróticos, de 9,9 hs. (rango: 4,1 a 25,8) fue mayor que la observada en pacientes con función hepática normal de 2,2 hs. (rango: 1,6 a 2,4 hs.). La posología se debe modificar de acuerdo con la insuficiencia hepática [ver Posología y Forma de Administración].

Insuficiencia renal

La farmacocinética de zolpidem se estudió en 11 pacientes con insuficiencia renal terminal (Cl_{Cr} medio= $6,5 \pm 1,5$ mL/min), bajo tratamiento con hemodiálisis tres veces por semana, a quienes se les administraron dosis diarias de zolpidem de 10 mg por vía oral durante 14 o 21 días. No se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la $C_{máx}$, el $T_{máx}$, la vida media y el AUC entre el primer día y el último día de la administración del fármaco, cuando se

GADOR S.A.


ADELMO F. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I. 4.094 086


GADOR S.A.
OLGA NOEMÍ GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT N° 9957

8253



realizaron ajustes respecto de la concentración basal. El zolpidem no hemodializable. No se observó acumulación del fármaco inalterado después de 14 o 21 días. La farmacocinética de zolpidem no fue significativamente diferente en los pacientes con insuficiencia renal. No es necesario realizar ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Zolpidem sublingual debe administrarse en la cama cuando el paciente se despierta en medio de la noche y presenta dificultad para volver a dormirse. Sólo debe administrarse zolpidem sublingual si el paciente ya está en la cama y puede permanecer en ella durante, al menos, 4 horas más previo al tiempo previsto para despertarse [ver Advertencias y Precauciones].

Zolpidem debe colocarse debajo de la lengua y permitir su completa desintegración antes de tragarlo. El comprimido no debe tragarse entero. Para optimizar el efecto, zolpidem sublingual no debe administrarse con las comidas o inmediatamente después de comer. El comprimido no debe extraerse del blíster hasta el momento de la toma.

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 un mes.

No deberá utilizar simultáneamente otros hipnóticos / inductores del sueño, dado que el despertar en el medio de la noche forma parte del Insomnio Primario (DSM IV).

GADOR S.A.

Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

Olga Noemi Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8253



Información Básica sobre la Dosificación

La dosis máxima recomendada de zolpidem sublingual es 1,75 mg para las mujeres y 3,5 mg para los hombres, administrándose sólo una vez por la noche según necesidad, si un despertar en medio de la noche es seguido por la dificultad en volver a dormirse. Las dosis recomendadas para mujeres y hombres son diferentes debido a que en las mujeres el índice de vida media de eliminación de zolpidem es menor con respecto a los hombres [ver Uso en Poblaciones Especiales]

Uso con Depresores del SNC

La dosis recomendada de zolpidem sublingual para hombres y mujeres a quienes se administra concomitantemente con depresores del SNC es de 1,75 mg. Puede resultar necesario un ajuste de dosis al administrar zolpidem conjuntamente con depresores del SNC debido a los potenciales efectos aditivos. No se recomienda el uso de zolpidem sublingual con otros hipnótico/sedantes (incluyendo otros productos con zolpidem) al acostarse o en mitad de la noche [ver Advertencias y Precauciones].

Uso en Pacientes Geriátricos

Los pacientes geriátricos pueden resultar particularmente sensibles a los efectos de zolpidem. La dosis recomendada de zolpidem sublingual en hombres y mujeres mayores de 65 años de edad es 1,75 mg, administrados sólo una vez por la noche según necesidad [ver Uso en Poblaciones Especiales].

Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática

GADOR S.A.
Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



8253

La dosis recomendada de zolpidem sublingual en pacientes con insuficiencia hepática es 1,75 mg, administrados sólo una vez por la noche según necesidad [ver Farmacología Clínica].

CONTRAINDICACIONES

Zolpidem sublingual está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a zolpidem. Las reacciones observadas con zolpidem incluyen anafilaxia y angioedema [ver Advertencias y Precauciones].

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 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 y Forma de administración), es importante usar la menor dosis efectiva posible, especialmente en ancianos.

GADOR S.A.
Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094 086

Olga Noemi Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



Efectos Depresores sobre el SNC y Deterioro al Día Siguiente

Zolpidem, al igual que otros fármacos hipnótico-sedantes, causa efectos depresores sobre el sistema nervioso central (SNC). La administración conjunta con otros depresores del SNC (por ej: benzodiacepinas, opioides, antidepresivos tricíclicos, alcohol) aumenta el riesgo de depresión del SNC. Puede resultar necesario un ajuste de dosis de zolpidem sublingual como el de otros depresores del SNC cuando zolpidem sublingual se administra con tales agentes debido a los potenciales efectos aditivos. No se recomienda el uso de zolpidem junto a otros hipnótico-sedantes (incluidos otros productos con zolpidem) al acostarse o en medio de la noche [ver Posología y Forma de Administración].

En un estudio sobre la habilidad para conducir, sujetos sanos que recibieron zolpidem sublingual 3,5 mg que permanecieron en cama menos de 4 horas mostraron falta de habilidad para conducir en comparación con sujetos que recibieron placebo. Existe un aumento del riesgo en la falta de habilidad para conducir (y de deterioro psicomotor) al día siguiente si zolpidem sublingual se administra con menos de 4 horas de permanecer en cama; al administrarse una dosis mayor a la recomendada; si se administra conjuntamente con otros depresores del SNC; o conjuntamente con otras drogas depresoras del SNC; o con aquellas que aumentan los niveles de zolpidem en sangre.

Necesidad de Evaluar Diagnóstico de Comorbilidades

Debido a que los trastornos del sueño pueden constituir la evidente manifestación de un desorden físico y/o psiquiátrico, debería iniciarse un tratamiento sintomático

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957



del insomnio sólo a posteriori dé una cuidadosa evaluación del paciente. El fracaso en la remisión del insomnio luego de 7 a 10 días de tratamiento puede indicar la presencia de una afección psiquiátrica primaria y/o médica que debería ser evaluada. El empeoramiento del insomnio o la aparición de nuevos pensamientos anormales o alteraciones de la conducta pueden ser la consecuencia de un desorden físico o psiquiátrico no identificado. Tales hallazgos surgieron en el curso del tratamiento con fármacos hipnótico-sedantes, incluido zolpidem.

Reacciones Anafilácticas y Anafilactoides Severas

En pacientes que recibieron las primeras o subsiguientes dosis de zolpidem se reportaron casos de angioedema que incluyeron la lengua, glotis, o laringe. Algunos pacientes presentaron síntomas adicionales tales como disnea, edema de glotis, o náuseas y vómitos que sugirieron anafilaxia. Algunos pacientes requirieron tratamiento médico urgente. Si el angioedema compromete la garganta, glotis o laringe, puede ocurrir obstrucción de las vías aéreas que puede ser fatal. Los pacientes que desarrollan angioedema o anafilaxia tras el tratamiento con zolpidem no deben ser sobreexposados a zolpidem sublingual..

Pensamiento Anormal y Cambios Conductuales

Se reportaron pensamiento anormal y alteraciones de la conducta en pacientes tratados con hipnótico-sedantes incluido zolpidem. Algunas de estas alteraciones incluyeron disminución de la inhibición (por ej: agresividad y extroversión que no resultaron típicas), comportamiento bizarro, agitación y despersonalización. Igualmente se reportaron alucinaciones visuales y auditivas.

GADOR S.A.

Adelmo P. Abeniácar
ADELMO P. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



En ensayos controlados de zolpidem 10 mg tomados al acostarse, < 1% de los adultos con insomnio que recibieron zolpidem reportaron alucinaciones. En un ensayo clínico, el 7% de los pacientes pediátricos tratados con zolpidem 0,25 mg/kg tomados al acostarse, reportaron alucinaciones, frente a 0% tratados con placebo [ver Uso en Poblaciones Especiales].

Se reportaron conductas complejas como "conducir dormido" (es decir, conducir mientras no se está totalmente despierto tras la ingestión de un hipnótico-sedante, con amnesia para el evento) tanto en personas que han sido tratadas o no con hipnótico-sedantes. Aunque ocurrieron conductas tales como "conducir dormido" con zolpidem solo a dosis terapéuticas, la administración conjunta de zolpidem con alcohol y otros depresores del SNC aumenta el riesgo de tales conductas, tal como ocurre con el uso de zolpidem a dosis que exceden la dosis máxima recomendada. Debido al riesgo tanto para el paciente como para la comunidad, la interrupción de zolpidem sublingual debe ser especialmente tenida en cuenta en pacientes que reportan un episodio de "conducir dormido".

Igualmente se reportaron otras conductas complejas (como preparar e ingerir comidas, hacer llamados telefónicos, o tener relaciones sexuales) en pacientes no totalmente despiertos tras ingerir un hipnótico-sedante. Del mismo modo que "conducir dormido", estos pacientes generalmente no recuerdan estos episodios. También pueden ocurrir episodios de amnesia, ansiedad y otros síntomas neuropsiquiátricos.

La aparición de cualquier nuevo episodio de conducta o síntoma de preocupación requiere una inmediata y cuidadosa evaluación.

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniácar
ADELMO F. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
Olga Ndem Greco
OLGA NDEM GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8253



Uso en Pacientes con Depresión

En pacientes con depresión primaria tratados con hipnótico-sedantes, se reportaron agravamiento de la depresión así como pensamientos y acciones suicidas (incluyendo suicidios completados). En tales pacientes las tendencias suicidas pueden estar presentes requiriéndose las pertinentes medidas de protección. En este grupo de pacientes es más común una sobredosis intencional; por lo tanto, debe prescribirse la mínima cantidad de comprimidos que sea factible para el paciente en una única administración.

Depresión Respiratoria

Aunque estudios con 10 mg de zolpidem no revelaron efectos de depresión respiratoria a dosis hipnóticas en sujetos sanos o en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de leve a moderada, se observó una reducción en el Índice Total de Despertares, junto a una reducción en la saturación mínima de oxígeno y un aumento en los tiempos de desaturación de oxígeno por debajo del 80 y el 90% en pacientes con apnea del sueño de leve a moderada al ser tratados con zolpidem en comparación con placebo. Debido a que los hipnótico-sedantes poseen la capacidad de deprimir el impulso respiratorio, se debe ser cauteloso al administrar zolpidem a pacientes con compromiso de la función respiratoria. En reportes posteriores a la comercialización se observó insuficiencia respiratoria en pacientes que recibieron 10 mg de zolpidem, la mayoría de los cuales padecían insuficiencia respiratoria pre-existente. Deben tenerse en cuenta los riesgos que causa la depresión respiratoria antes de prescribir zolpidem en

GADOR S.A.
Abeniakar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
Olga Nemi Greco
OLGA NEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



pacientes con insuficiencia respiratoria que incluye apnea del sueño y miastenia gravis.

Efectos de la discontinuación

Hubo reportes de signos y síntomas de abstinencia tras la disminución rápida o supresión abrupta de la dosis de zolpidem. Resulta necesario el monitoreo de pacientes por la tolerancia, abuso, y dependencia [ver Abuso y Dependencia]

Pruebas de laboratorio

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

Interferencia con pruebas de laboratorio

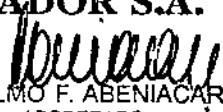
No se conoce ninguna interferencia de zolpidem con las pruebas de laboratorio clínico empleadas comúnmente. Además, los datos clínicos indican que zolpidem no tiene reactividad cruzada con las benzodiazepinas, los opiáceos, barbitúricos, cocaína, cannabinoides o anfetaminas en dos exámenes estándares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

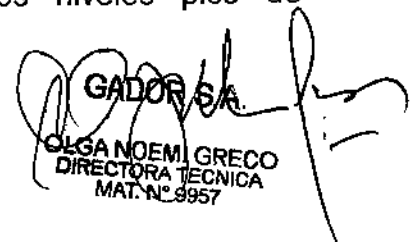
Interacciones Farmacológicas

Fármacos que actúan en el SNC

La administración conjunta de zolpidem con otros depresores del SNC aumenta el riesgo de depresión del SNC [ver Advertencias y Precauciones]. Se evaluó zolpidem en voluntarios sanos en estudios de interacción de dosis única para varias drogas que actúan sobre el SNC.

Imipramina: Imipramina en combinación con zolpidem no produjo interacción farmacocinética excepto una disminución del 20% en los niveles pico de

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMÍ GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 9957

8 2 5 3



imipramina, aunque se reportó un efecto aditivo en la disminución del estado de alerta.

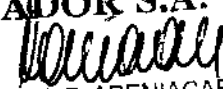
Clorpromazina: la clorpromazina en combinación con zolpidem no provocó interacción farmacocinética, a excepción de un efecto aditivo en la disminución del estado de alerta y la función psicomotora.

Haloperidol: un estudio que incluyó haloperidol y zolpidem reveló que no se produjo ningún efecto del haloperidol sobre la farmacocinética o farmacodinamia de zolpidem. La ausencia de interacción de un fármaco luego de la administración de una dosis única no es predictiva de la ausencia de un efecto tras una administración crónica.

Alcohol: se demostró que la administración de zolpidem junto con alcohol produce un efecto adverso aditivo sobre la función psicomotora.

Sertralina: la administración concomitante de zolpidem y sertralina aumenta la exposición a zolpidem pudiendo incrementar el efecto farmacodinámico de zolpidem. Con la administración oral de cinco dosis consecutivas de zolpidem tartrato de 10 mg a la hora de acostarse en presencia de sertralina 50 mg (17 dosis diarias consecutivas, a las 7:00 a.m., en voluntarias sanas de sexo femenino), la $C_{máx}$ de zolpidem fue significativamente más alta (43%) y el $T_{máx}$ disminuyó significativamente (-53%). La farmacocinética de la sertralina y N-desmetilsertralina no se vio afectada por el zolpidem.

Fluoxetina : un estudio de interacción con dosis únicas de zolpidem tartrato de 10 mg y fluoxetina de 20 mg, en niveles de estado estacionario, en voluntarios de sexo masculino, no demostró interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8 2 5 3



clínicamente significativas. Cuando se administraron dosis múltiples de zolpidem y fluoxetina en estado estacionario y en las concentraciones evaluadas en las voluntarias sanas, se observó un aumento de la vida media de zolpidem (17%). No hubo evidencia de efecto aditivo en la función psicomotora.

Fármacos que Afectan el Metabolismo Farmacológico por vía del Citocromo P450


Algunos compuestos conocidos por inhibir CYP3A pueden aumentar la exposición a zolpidem. No se conoce el efecto de otras enzimas del Citocromo P450 sobre la exposición a zolpidem.

Itraconazol: un estudio de interacción con dosis únicas de zolpidem de 10 mg e itraconazol de 200 mg en niveles de estado estacionario, en voluntarios de sexo masculino, provocó un aumento del 34% del AUC_{0-∞} de zolpidem. No se detectaron efectos farmacodinámicos de zolpidem sobre la somnolencia, el balanceo postural o la función psicomotora.

Rifampicina: rifampicina, un inductor del CYP3A4, redujo significativamente la exposición a zolpidem y a los efectos farmacodinámicos de zolpidem. El uso de Rifampicina en combinación con zolpidem puede disminuir la eficacia de zolpidem.

Un estudio de interacción con dosis únicas de zolpidem de 10 mg y rifampicina de 600 mg, en niveles de estado estacionario, en pacientes de sexo femenino, demostró reducciones significativas del AUC (-73%), la C_{máx} (-58%), y la T_{1/2} (-36 %) de zolpidem además de reducciones significativas de los efectos farmacodinámicos de zolpidem.

GADOR S.A.


ADELMO F. ABENIACCAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.


OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9967

1 2 3 3



Ketoconazol: el ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, aumentó los efectos farmacodinámicos de zolpidem. Se debe considerar el uso de una dosis menor de zolpidem al administrarse ketoconazol y zolpidem en forma conjunta. Un estudio de interacción con dosis únicas de zolpidem de 5 mg y ketoconazol, administrado a dosis de 200 mg dos veces por día, durante 2 días, aumentó la $C_{máx}$ de zolpidem (30%) y el AUC total de zolpidem (70%) en comparación con la administración de zolpidem únicamente y prolongó la vida media de eliminación (30%) además de aumentar los efectos farmacodinámicos de zolpidem.


Otros fármacos sin interacciones con zolpidem

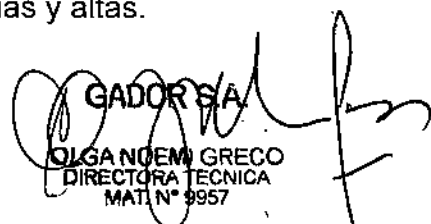
Un estudio con combinaciones de cimetidina/ zolpidem y ranitidina/ zolpidem reveló que ninguno de los fármacos influye sobre la farmacocinética o farmacodinamia de zolpidem.

El zolpidem no influyó sobre la farmacocinética de la digoxina ni influyó sobre el tiempo de la protrombina, cuando se administró con warfarina en sujetos sanos.

Carcinogénesis y Tumorigénesis

Zolpidem se administró en la dieta a ratas y ratones durante 2 años a dosis de 4, 18, y 80 mg base/kg/día. En ratones, estas dosis son aproximadamente 7, 30, y 140 veces, respectivamente, superiores a la dosis humana recomendada (DHR) de 3,5 mg/día (aproximadamente 2,8 mg de zolpidem base) sobre una base de mg/m². En ratas, estas dosis son aproximadamente 15, 60 y 280 veces, respectivamente, superiores a la DHR sobre una base de mg/m². No se observó evidencia de potencial carcinogénico en ratones. En ratas, se observaron tumores renales (lipoma, liposarcoma) con la administración de dosis intermedias y altas.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMÍ GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

348



Mutagénesis

El zolpidem fue negativo en ensayos de toxicología genética in vitro (mutación inversa bacteriana, linfoma de ratón y aberración cromosómica) e in vivo (micronúcleo de ratón).

Deterioro de la fertilidad

La administración oral de zolpidem (dosis de 4, 20 y 100 mg base/kg/día) en ratas, antes y durante el apareamiento, que continuó hasta el día 25 del posparto en el caso de las hembras, provocó ciclos estrales irregulares y prolongó los intervalos precoitales con la administración de la dosis más alta estudiada. La dosis sin efecto para estos hallazgos es aproximadamente 70 veces superior a la DHR sobre una base de mg/m². No se observó deterioro de la fertilidad con ninguna de las dosis estudiadas.

Embarazo

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados con zolpidem en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, este medicamento no deberá utilizarse durante el embarazo. Si se prescribe el producto en la mujer en edad fértil, se le debe advertir que contacte a su médico para suspender el tratamiento si tiene la intención de quedar embarazada o si sospecha que está embarazada.

No se han llevado a cabo estudios en niños para evaluar los efectos de la exposición prenatal a zolpidem; no obstante, se reportaron casos de depresión respiratoria neonatal grave al utilizar zolpidem al final del embarazo, especialmente al administrarse conjuntamente con otros depresores del SNC. Los niños nacidos de madres que reciben drogas hipnótico-sedantes pueden sufrir riesgo de síntomas

GADOR S.A.

Adelmo F. Abenícar
ADELMO F. ABENÍCAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8 2 5 3



de abstinencia durante el período postnatal. También se reportó flaccidez neonatal en niños nacidos de madres que recibieron hipnótico-sedantes durante el embarazo.

La administración de zolpidem a ratas y conejos preñados resultó en efectos adversos en las crías a dosis mayores que la dosis humana recomendada (DHR) de 3,5 mg/día (aproximadamente 2,8 mg base/día de zolpidem); sin observarse, no obstante, teratogenicidad.

Al administrarse zolpidem a dosis orales de 4, 20 y 100 mg sobre la base/kg/día a ratas preñadas durante el período de organogénesis, se observaron retrasos en la osificación craneal fetal relacionados con la dosis a todas las dosis, salvo las dosis mínima, lo que es aproximadamente 15 veces la DHR sobre una base de mg/m². En conejos tratados con zolpidem a dosis orales de 1, 4 y 16 mg base/kg/día durante la organogénesis, se observó un incremento de la muerte embriofetal y una osificación craneal fetal incompleta a la dosis máxima analizada. La dosis sin efecto observable para la toxicidad embriofetal en conejos es aproximadamente 30 veces la DHR sobre una base de mg/m². La administración de zolpidem en ratas a dosis orales de 4, 20 y 100 mg sobre una base de kg/día durante el último período de embarazo y a través de la lactancia produjo una reducción en el crecimiento de las crías y la supervivencia a todas las dosis, salvo la dosis mínima, lo que es aproximadamente 15 veces la DHR sobre una base de mg/m².

Lactancia

GADOR S.A.
Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8 2 5 3



Zolpidem se excreta por la leche materna. No se conoce el efecto de zolpidem en el lactante. Si el médico considera necesario el uso del fármaco, suspenderá la lactancia.

Uso en Pediatría

Zolpidem sublingual no se recomienda para el uso en niños. No se estableció la seguridad y eficacia de zolpidem en pacientes pediátricos menores de 18 años.

En un estudio de 8 semanas en pacientes pediátricos (de edades entre 6 y 17 años) con insomnio asociado con TDAH, una solución oral de zolpidem a dosis de 0,25 mg/kg al acostarse no redujo la latencia de sueño comparado con placebo. Se reportaron alucinaciones en 7% de los pacientes pediátricos que recibieron zolpidem; en pacientes pediátricos que recibieron placebo no se reportaron alucinaciones.

Uso en Geriatría

En pacientes geriátricos resulta necesario un ajuste de la dosis de zolpidem sublingual. Las drogas sedantes pueden causar confusión y sobresedación en los pacientes añosos, estos pacientes deberían generalmente comenzar con dosis bajas de zolpidem sublingual y ser cuidadosamente monitoreados [ver Posología y Forma de Administración].

En ensayos clínicos con otras formulaciones de zolpidem (5 mg a 10 mg zolpidem oral) administradas al acostarse, en pacientes geriátricos ocurrieron las siguientes reacciones adversas con una incidencia de por lo menos el 3% para zolpidem y para los cuales la incidencia de zolpidem fue por los menos dos veces la incidencia

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniagar
ADELMO F. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8 2 5 3



de placebo: Mareos 3% (placebo 0%), Somnolencia 5% (placebo 2%) y Diarrea (placebo 1%).

La dosis de zolpidem sublingual en pacientes añosos es de 1,75 mg a efectos de minimizar los efectos adversos relacionados con el deterioro de la función motora y/o rendimiento cognitivo y la sensibilidad inusual al uso de hipnótico/sedantes.

Influencia del Sexo sobre la Farmacocinética

En mujeres el clearance de zolpidem en el organismo tras la administración sublingual de una dosis de 3,5 mg de zolpidem sublingual se produce en un índice menor con respecto a los hombres (2.7 mL/min/kg frente a 4.0 mL/min/kg). Los parámetros de la $C_{máx}$ y el AUC de zolpidem fueron aproximadamente 45% más elevados a la misma dosis en mujeres en comparación con hombres. Dado los niveles más elevados en sangre de zolpidem en mujeres en comparación con hombres a una dosis determinada, la dosis de zolpidem sublingual recomendada en mujeres es 1,75 mg, así como la dosis recomendada para adultos hombres es 3,5 mg.

ABUSO Y DEPENDENCIA

Abuso

Estudios sobre potencial de abuso en ex toxicómanos descubrieron que los efectos de dosis únicas de 40 mg de zolpidem oral fueron similares, aunque no idénticos, a diazepam 20 mg, mientras que 10 mg de zolpidem oral resultó difícil de distinguir de placebo.

Debido a que personas con antecedentes de adicción, abuso a la droga o alcoholismo poseen un mayor riesgo de mal uso, abuso y adicción a zolpidem,

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniácar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

Olga Noemí Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMÍ GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



estos pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados cuando se les administra zolpidem sublingual..


Dependencia

Los hipnóticos-sedantes produjeron signos y síntomas de abstinencia tras la suspensión abrupta del fármaco. Se han reportado desde disforia leve e insomnio a un síndrome de abstinencia que puede incluir calambres musculares y abdominales, vómitos, sudoración, temblor y convulsiones. No obstante, en ensayos clínicos con otras formulaciones de zolpidem oral se reportaron los siguientes efectos adversos incluidos en los criterios DSM-III-R para el retiro no complicado de hipnóticos-sedantes luego de la sustitución por placebo dentro de las 48 horas posteriores al 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 de abuso, dependencia y retiro bajo el uso de zolpidem oral posteriores a la comercialización.

EFFECTOS 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

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8253



En pacientes tratados con zolpidem se analizan con mayor detalle las siguientes reacciones adversas graves en la sección del prospecto de "advertencias y precauciones": Efectos depresores del SNC y deterioro al día siguiente, Reacciones anafilácticas y anafilactoides severas, Pensamiento anormal, alteraciones de la conducta y comportamiento complejo, y Efectos de discontinuación [ver Advertencias y Precauciones].

Experiencia en Ensayos Clínicos con Zolpidem Sublingual

A continuación se describen las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia $\geq 2\%$, reportadas en estudios clínicos con zolpidem sublingual (3,5 mg) y en quienes se demostró una mayor incidencia con respecto a la incidencia en el grupo placebo. En el caso de mujeres y otros pacientes que recibieron la dosis de 1,75 mg, la incidencia de reacciones adversas fue similar a la incidencia observada con 3,5 mg de zolpidem sublingual:

Trastornos Gastrointestinales 4% (placebo 2%).

Náuseas 1% (placebo 1%).

Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración 3% (placebo 0%).

Fatiga 1% (placebo 0%).


Desórdenes del Sistema Nervioso 5% (placebo 3%).

Dolor de cabeza 3% (placebo 1%).

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en todos los grupos de tratamiento fueron dolor de cabeza, náuseas y fatiga.

SOBREDOSIS

Signos y Síntomas

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I. 4 094 086.

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8 2 5 3



Según la experiencia posterior a la comercialización acerca de sobredosis de zolpidem oral solo, o en combinación con agentes depresores del SNC, se reportó deterioro de la conciencia que osciló de somnolencia a coma, compromiso cardiovascular y/o respiratorio así como desenlaces fatales.

Tratamiento Recomendado

Deberían aplicarse medidas generales de apoyo y tratamiento sintomático junto al lavado gástrico inmediato donde sea pertinente. Según corresponda, deberían administrarse fluidos intravenosos. Se observó una reducción del efecto hipnótico/sedante de zolpidem con flumazenil; por lo tanto flumazenil puede resultar útil; no obstante, la administración de flumazenil puede contribuir a la aparición de síntomas neurológicos (convulsiones). Como en todos los casos de sobredosis, deberían monitorearse todos los parámetros como respiración, pulso, presión arterial, y demás signos junto al empleo de medidas generales de apoyo. La hipotensión y la depresión del SNC deben tratarse mediante la adecuada intervención médica. Los fármacos con propiedades sedantes deben suspenderse tras la sobredosis con zolpidem, aun ante un cuadro de excitación. No se ha establecido la importancia de la diálisis en el tratamiento por sobredosis, a pesar de que estudios de hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal que recibieron dosis terapéuticas demostraron que zolpidem no es dializable. Al igual que con el manejo de cualquier sobredosis, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que el paciente haya ingerido múltiples productos.

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

GADOR S.A.
Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N°-8957

7 2 5 3



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

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

Optativamente otros Centros de Toxicología”.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Su médico le ha prescrito SOMIT[®] SL para ayudarlo a dormir. La siguiente información tiene el propósito de guiarlo con respecto al uso seguro de este medicamento. Esta información no reemplaza las indicaciones de su médico. Si usted posee alguna pregunta sobre los comprimidos de SOMIT[®] SL, consulte con su médico.

QUÉ ES SOMIT[®] SL?

SOMIT[®] SL es un medicamento hipnótico-sedante (para dormir). SOMIT[®] SL se utiliza en adultos para el tratamiento de un problema para dormir denominado insomnio. Muchas personas tienen dificultad en volver a dormirse después de un despertar en medio de la noche. SOMIT[®] SL ha sido creado para tratar específicamente este problema

ANTES DE USAR SOMIT[®] SL

SOMIT[®] SL puede no ser adecuado para usted. Antes de comenzar a tomar SOMIT[®] SL, informe a su médico sobre todas sus afecciones de salud, incluso si usted:

- tiene antecedentes de depresión, enfermedad mental o pensamientos suicidas
- tiene antecedentes de abuso o adicción a drogas o alcohol

GADOR.S.A.

Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

Olga Noemi Greco
GADOR.S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

253



- tiene enfermedad hepática o renal
- sufre problemas respiratorios o enfermedad pulmonar
- está embarazada, planea quedar embarazada o está amamantando

Informe a su médico todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y no recetados, vitaminas y suplementos de hierbas. Los medicamentos pueden interactuar entre sí, y, en algunos casos, causar efectos colaterales graves.

Su médico le informará si puede tomar SOMIT® SL con sus otros medicamentos.

Sepa los medicamentos que toma. No tome SOMIT® SL con cualquier otro medicamento que lo pueda hacer dormir.

Quiénes no deben tomar SOMIT® SL

- No tomar SOMIT® SL si es alérgico a zolpidem o algún otro componente de SOMIT® SL.
- No tomar SOMIT® SL si ha sufrido una reacción alérgica a medicamentos que contienen zolpidem.

Los síntomas de una reacción alérgica grave con SOMIT® SL pueden incluir:

- inflamación del rostro, los labios y la garganta que puede causar dificultad para respirar o tragar
- náuseas y vómitos

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

- Tomar SOMIT® SL exactamente del modo prescrito por su médico.
- No tomar SOMIT® SL si bebió alcohol esa noche o antes de acostarse.
- Mientras está en la cama, saque el comprimido del blíster y coloque el mismo debajo de su lengua; deje que se disuelva por completo. No lo trague entero.

GADOR S.A.
Wuau
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
[Signature]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



- No debe tomar SOMIT[®] SL con la comida o inmediatamente después de la comida. SOMIT[®] SL puede ayudarlo a quedarse dormido más rápido cuando lo toma con el estómago vacío.
- Consulte con su médico si su insomnio empeora o si no mejora dentro de 7 a 10 días. Esto puede significar que existe otra afección que está causando su problema para dormir.
- Si toma demasiado SOMIT[®] SL o una sobredosis, debe recibir tratamiento de emergencia.


MODO DE CONSERVACIÓN

- Conserve SOMIT[®] SL a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C)
- Sólo abrir el blíster cuándo esté listo para usar SOMIT[®] SL
- Mantener SOMIT[®] SL y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

EFFECTOS INDESEABLES

SOMIT[®] SL puede causar efectos colaterales graves, entre ellos:

- Levantarse de la cama sin estar totalmente despierto y realizar una actividad que no sabe que está haciendo.
- Pensamientos y conductas anormales. Los síntomas incluyen conductas más agresivas o fuera de lo normal, confusión, agitación, alucinaciones, empeoramiento de la depresión y pensamientos o acciones suicidas.
- Pérdida de la memoria.
- Ansiedad
- Reacciones alérgicas graves. Los síntomas incluyen inflamación de la lengua o la garganta, dificultad para respirar, y náuseas y vómitos. Busque ayuda médica de emergencia si sufre alguno de estos síntomas después de tomar SOMIT[®] SL.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8253



Llame a su médico inmediatamente si presenta alguno de los efectos colaterales mencionados anteriormente o algún otro efecto colateral que le preocupa durante el tratamiento con SOMIT® SL. Los efectos colaterales más comunes de SOMIT SL son:

- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Fatiga

Incluso si usted sigue las Instrucciones de Uso, aún puede sentirse somnoliento en la mañana posterior a la toma de SOMIT® SL. No conduzca ni realice actividades peligrosas después de tomar SOMIT® SL hasta que esté totalmente despierto.

Estos no son todos los efectos colaterales de SOMIT® SL. Consulte con su médico más información.

RECORDATORIO

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas"

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA SOMIT® SL

Siga las Instrucciones para el uso apropiado del medicamento cuando tome SOMIT® SL. Si no sigue las instrucciones de uso, podría estar somnoliento durante la mañana sin saberlo.

- Sólo tome un comprimido por noche, si su médico se lo indica.
- Sólo tome SOMIT® SL si puede permanecer en la cama, al menos, 4 horas más.

SOMIT® SL puede causar efectos colaterales graves, entre ellos:

- Después de tomar SOMIT® SL, puede levantarse de la cama sin estar totalmente despierto y hacer alguna actividad sin saber lo que está haciendo. A la

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniagar
ADELMO F. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

Olga Noemi Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8 2 5 3



mañana siguiente, quizá no recuerde lo que hizo durante la noche. Tiene más chances de hacer estas actividades si bebió alcohol ese día o tomó otros medicamentos que le provocan somnolencia con SOMIT® SL. Las actividades informadas incluyen:

- conducir un automóvil ("conducir dormido")
- cocinar y comer alimentos
- hablar por teléfono
- tener relaciones sexuales
- caminar dormido

Comuníquese con su médico de inmediato si descubre que ha realizado alguna de las siguientes actividades después de tomar SOMIT® SL.

INSTRUCCIONES DE USO DEL MEDICAMENTO

Siga estas Instrucciones de Uso cuando tome SOMIT® SL. Si no sigue estas instrucciones, podría sentirse somnoliento durante la mañana sin darse cuenta de ello.

- Sólo tome 1 comprimido por noche.
- Sólo tome SOMIT® SL si puede permanecer al menos 4 horas más en la cama previo al horario previsto para despertarse.

Si usa SOMIT® SL incorrectamente puede sentir somnolencia a la mañana siguiente.

Antes de acostarse:

- Coloque sólo 1 comprimido, en su blíster, de SOMIT® SL al lado de su cama y tenga un reloj cerca.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8 2 5 3



- Sólo abra el blíster de SOMIT® SL cuando esté listo para usarlo.
- Cuando vaya a tomar SOMIT® SL retire el comprimido del blíster.
- Mientras se encuentra en la cama, coloque el comprimido de SOMIT® SL debajo de la lengua y deje que se disuelva por completo, y luego tráguelo. No lo trague entero.

Cuando se despierte por la mañana, asegúrese de que hayan pasado al menos 4 horas desde que tomó SOMIT® SL y de que se siente totalmente despierto para conducir. No realice actividades peligrosas hasta conocer cómo influye SOMIT® SL sobre usted.

PRESENTACIONES:

SOMIT® SL 1,75: envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 500 y 1000 comprimidos sublinguales, siendo los 2 últimos Uso Exclusivo Hospitalario.

SOMIT® SL 3,75: envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 500 y 1000 comprimidos sublinguales, siendo los 2 últimos Uso Exclusivo Hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente inferior a 30°C.

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

"Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños"

GADOR S.A.

Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

8 2 5 3



GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Argentina .Tel: (011) 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 43.121

Fecha última revisión: __/__/__

GADOR S.A.
Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

Olga N. Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9057

DUPLICADO

2253



Proyecto de Prospecto interior del envase e información para el paciente

SOMIT® SL 1.75 y 3,50
HEMITARTRATO DE ZOLPIDEM 1.75 mg- 3.50 mg
Comprimido sublingual

Venta Bajo Receta Archivada – PSI IV

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido sublingual de **Somit® SL 1.75** contiene:

Hemitartrato de Zolpidem	1,75 mg
Excipientes:	
Bicarbonato de sodio	24,15 mg
Carbonato de sodio	17,85 mg
Manitol	131,91 mg
Silica coloidal anhidra	1,05 mg
Esencia de menta en polvo	3,15 mg
Debitter 73766	0,21 mg
Óxido de hierro amarillo N° 10	2,00 mg
Sucralosa	1,68 mg
Crospovidona	10,50 mg
Croscaramelosa sódica	10,50mg
Estearil fumarato de sodio	5,25 mg

Cada comprimido sublingual de **Somit® SL 3.50** contiene:

Hemitartrato de Zolpidem	3.50 mg
Excipientes:	
Bicarbonato de sodio	24,15 mg
Carbonato de sodio	17,85 mg
Manitol	129,66 mg
Silica coloidal anhidra	1,05 mg
Esencia de menta en polvo	3,15 mg
Debitter 73766	0,21 mg
Óxido de hierro amarillo N°10	0,40 mg
Óxido de hierro rojo N°30	2,10 mg
Sucralosa	1,68 mg
Crospovidona	10,50 mg
Croscaramelosa sódica	10,50 mg
Estearil fumarato de sodio	5,25 mg

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9857

8253



ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipnótico. Código ATC N05CF02

INDICACIONES

Zolpidem comprimido sublingual está indicado para el tratamiento del insomnio primario (DSM IV), especialmente cuando se produce un despertar en medio de la noche seguido con dificultad para retomar el sueño.

Zolpidem sublingual no debería ser indicado cuando el paciente no cuenta con un mínimo de 4 horas hasta el tiempo planeado para despertarse.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de Acción

Zolpidem es un hipnótico no benzodiazepínico de la clase de imidazopiridina. 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 miorreajantes 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). Zolpidem es un agente hipnótico con una estructura química no relacionada con las benzodiazepinas, barbitúricos, u 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 de los receptores BZ u ω , zolpidem in vitro se liga preferencialmente al receptor BZ_1 u ω_1 con un alto rango de

GADOR S.A.

[Firma]
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

[Firma]
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9987

8 2 5 3



afinidad de las subunidades α_1/α_5 . El receptor (ω_1) se encuentra principalmente en la lámina IV de las regiones sensorio motoras 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 BZ_1 u ω_1 no es absoluta, aunque puede explicar la relativa ausencia de efectos miorelajantes y anticonvulsivantes en estudios en animales así como la preservación del sueño profundo (estadios 3 y 4) en estudios en humanos con zolpidem a dosis hipnóticas.

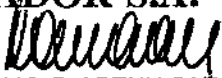
FARMACOCINÉTICA

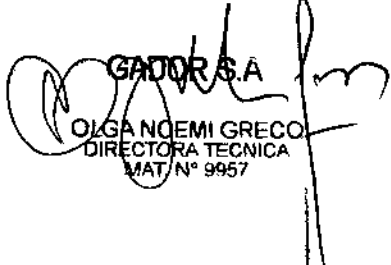
Absorción

Zolpidem sublingual se desintegra en la cavidad sublingual después de la administración. En promedio, zolpidem sublingual se absorbe rápidamente en ambos sexos, con un $T_{m\acute{a}x}$ medio en todos los estudios de aproximadamente 35 minutos a 75 minutos.

En voluntarios sanos (edad 21 a 45 años), quienes recibieron una dosis de zolpidem sublingual de 3,5 mg, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC promedio fueron de 77 ng/mL y 296 ng•h/mL, respectivamente, en mujeres. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC promedio fueron de 53 ng/mL y 198 ng•h/mL, respectivamente, en hombres. En mujeres, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC promedio de la dosis de zolpidem sublingual de 1,75 mg fueron de 37 ng/mL y 151 ng•h/mL, respectivamente.

Los alimentos produjeron una disminución de los valores generales de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la dosis de zolpidem sublingual de 3,5 mg en un 42% y 19%, respectivamente, y produjeron un aumento del tiempo transcurrido hasta la

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NQEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT/N° 9957

8 2 5 3



exposición máxima (T_{máx}) de casi 3 horas. Para obtener un efecto opioide, el zolpidem sublingual no se debe administrar con o inmediatamente después de las comidas.

Distribución

Sobre la base de los datos obtenidos con zolpidem oral, se descubrió que la unión a proteínas totales es del 93% ± 0,1% y se mantuvo constante, independientemente de la concentración, entre 40 ng/mL y 790 ng/mL.

Metabolismo

Sobre la base de los datos obtenidos con zolpidem oral, zolpidem tartrato se convierte en metabolitos inactivos que se eliminan principalmente a través de la excreción renal.


Eliminación

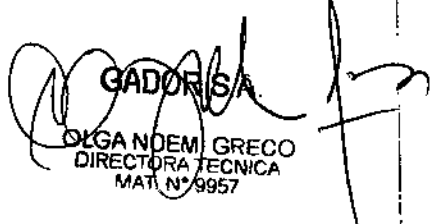
La vida media de eliminación de una dosis única de zolpidem de 3,5 mg en forma de comprimidos sublinguales es de aproximadamente 2,5 horas (rango de 1,4 a 3,6 horas).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La dosis recomendada de zolpidem sublingual es de 1,75 mg. Un estudio farmacocinético de zolpidem sublingual con dosis de 1,75 mg y 3,5 mg demostró que la C_{máx} plasmática y el AUC₀₋₄ hs, en los pacientes de edad avanzada que recibieron dosis de 3,5 mg, fueron superiores al 34% y 30%, respectivamente, que los valores observados en los demás grupos etarios. La C_{máx} y el AUC de la dosis de 1,75 mg, en pacientes de edad avanzada, fueron consistentemente menores que

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086


GADOR S.A.
OLGA NDEM GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



los valores observados con la administración de la dosis de 3,5 mg, en los demás grupos etarios, pero fueron consistentemente mayores que con la administración de la dosis de 1,75 mg en los demás grupos etarios. La vida media de eliminación permaneció sin cambios.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de zolpidem oral en ocho pacientes con insuficiencia hepática crónica se comparó con los resultados obtenidos en sujetos con función hepática normal. Con la administración de una dosis única de 20 mg de zolpidem oral, se descubrió que la $C_{máx}$ y el AUC medios fueron dos veces (250 ng/mL vs. 499 ng/mL) y cinco veces (788 ng·hr/mL vs. 4203 ng·hr/mL) superiores, respectivamente, en pacientes con compromiso hepático, en comparación con los pacientes con función hepática normal. El $T_{máx}$ no sufrió cambios. La vida media en pacientes cirróticos, de 9,9 hs. (rango: 4,1 a 25,8) fue mayor que la observada en pacientes con función hepática normal de 2,2 hs. (rango: 1,6 a 2,4 hs.). La posología se debe modificar de acuerdo con la insuficiencia hepática [ver Posología y Forma de Administración].

Insuficiencia renal

La farmacocinética de zolpidem se estudió en 11 pacientes con insuficiencia renal terminal (Cl_{Cr} medio = $6,5 \pm 1,5$ mL/min), bajo tratamiento con hemodiálisis tres veces por semana, a quienes se les administraron dosis diarias de zolpidem de 10 mg por vía oral durante 14 o 21 días. No se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la $C_{máx}$, el $T_{máx}$, la vida media y el AUC entre el primer día y el último día de la administración del fármaco, cuando se

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniácar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

Olga Noemi Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8 2 5 3



realizaron ajustes respecto de la concentración basal. El zolpidem fue hemodializable. No se observó acumulación del fármaco inalterado después de 14 o 21 días. La farmacocinética de zolpidem no fue significativamente diferente en los pacientes con insuficiencia renal. No es necesario realizar ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.


POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Zolpidem sublingual debe administrarse en la cama cuando el paciente se despierta en medio de la noche y presenta dificultad para volver a dormirse. Sólo debe administrarse zolpidem sublingual si el paciente ya está en la cama y puede permanecer en ella durante, al menos, 4 horas más previo al tiempo previsto para despertarse [ver Advertencias y Precauciones].

Zolpidem debe colocarse debajo de la lengua y permitir su completa desintegración antes de tragarlo. El comprimido no debe tragarse entero. Para optimizar el efecto, zolpidem sublingual no debe administrarse con las comidas o inmediatamente después de comer. El comprimido no debe extraerse del blíster hasta el momento de la toma.

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 un mes.

No deberá utilizar simultáneamente otros hipnóticos / inductores del sueño, dado que el despertar en el medio de la noche forma parte del Insomnio Primario (DSM IV).

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

253



Información Básica sobre la Dosificación

La dosis máxima recomendada de zolpidem sublingual es 1,75 mg para las mujeres y 3,5 mg para los hombres, administrándose sólo una vez por la noche según necesidad, si un despertar en medio de la noche es seguido por la dificultad en volver a dormirse. Las dosis recomendadas para mujeres y hombres son diferentes debido a que en las mujeres el índice de vida media de eliminación de zolpidem es menor con respecto a los hombres [ver Uso en Poblaciones Especiales]


Uso con Depresores del SNC

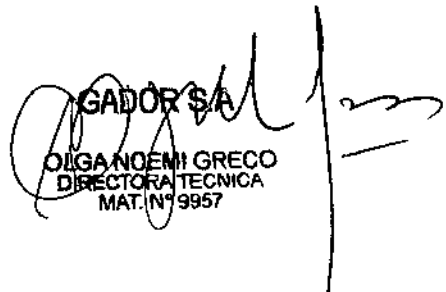
La dosis recomendada de zolpidem sublingual para hombres y mujeres a quienes se administra concomitantemente con depresores del SNC es de 1,75 mg. Puede resultar necesario un ajuste de dosis al administrar zolpidem conjuntamente con depresores del SNC debido a los potenciales efectos aditivos. No se recomienda el uso de zolpidem sublingual con otros hipnótico/sedantes (incluyendo otros productos con zolpidem) al acostarse o en mitad de la noche [ver Advertencias y Precauciones].

Uso en Pacientes Geriátricos

Los pacientes geriátricos pueden resultar particularmente sensibles a los efectos de zolpidem. La dosis recomendada de zolpidem sublingual en hombres y mujeres mayores de 65 años de edad es 1,75 mg, administrados sólo una vez por la noche según necesidad [ver Uso en Poblaciones Especiales].

Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094 086


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

3285



La dosis recomendada de zolpidem sublingual en pacientes con insuficiencia hepática es 1,75 mg, administrados sólo una vez por la noche según necesidad [ver Farmacología Clínica].

CONTRAINDICACIONES

Zolpidem sublingual está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a zolpidem. Las reacciones observadas con zolpidem incluyen anafilaxia y angioedema [ver Advertencias y Precauciones].

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES


Generales

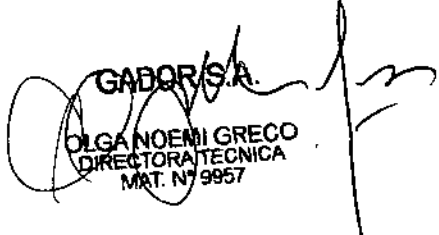
Dado que las alteraciones del sueño pueden ser la manifestación de comienzo de un trastorno físico y/o psiquiátrico, el tratamiento sintomático del insomnio debe iniciarse solamente después de una cuidadosa evaluación del paciente.

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 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 y Forma de administración), es importante usar la menor dosis efectiva posible, especialmente en ancianos.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



0253

Efectos Depresores sobre el SNC y Deterioro al Día Siguiente

Zolpidem, al igual que otros fármacos hipnótico-sedantes, causa efectos depresores sobre el sistema nervioso central (SNC). La administración conjunta con otros depresores del SNC (por ej: benzodiacepinas, opioides, antidepresivos tricíclicos, alcohol) aumenta el riesgo de depresión del SNC. Puede resultar necesario un ajuste de dosis de zolpidem sublingual como el de otros depresores del SNC cuando zolpidem sublingual se administra con tales agentes debido a los potenciales efectos aditivos. No se recomienda el uso de zolpidem junto a otros hipnótico-sedantes (incluidos otros productos con zolpidem) al acostarse o en medio de la noche [ver Posología y Forma de Administración].

En un estudio sobre la habilidad para conducir, sujetos sanos que recibieron zolpidem sublingual 3,5 mg que permanecieron en cama menos de 4 horas mostraron falta de habilidad para conducir en comparación con sujetos que recibieron placebo. Existe un aumento del riesgo en la falta de habilidad para conducir (y de deterioro psicomotor) al día siguiente si zolpidem sublingual se administra con menos de 4 horas de permanecer en cama; al administrarse una dosis mayor a la recomendada; si se administra conjuntamente con otros depresores del SNC; o conjuntamente con otras drogas depresoras del SNC; o con aquellas que aumentan los niveles de zolpidem en sangre.

Necesidad de Evaluar Diagnóstico de Comorbilidades

Debido a que los trastornos del sueño pueden constituir la evidente manifestación de un desorden físico y/o psiquiátrico, debería iniciarse un tratamiento sintomático

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4 094.086

GADOR S.A.
Olga Nemi Greco
OLGA NEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8 2 5 3




del insomnio sólo a posteriori de una cuidadosa evaluación del paciente. El fracaso en la remisión del insomnio luego de 7 a 10 días de tratamiento puede indicar la presencia de una afección psiquiátrica primaria y/o médica que debería ser evaluada. El empeoramiento del insomnio o la aparición de nuevos pensamientos anormales o alteraciones de la conducta pueden ser la consecuencia de un desorden físico o psiquiátrico no identificado. Tales hallazgos surgieron en el curso del tratamiento con fármacos hipnótico-sedantes, incluido zolpidem.

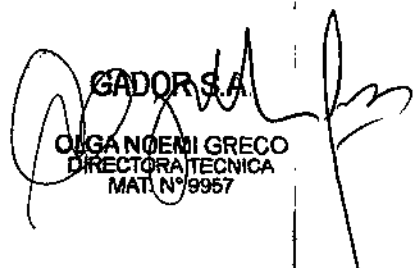
Reacciones Anafilácticas y Anafilactoides Severas

En pacientes que recibieron las primeras o subsiguientes dosis de zolpidem se reportaron casos de angioedema que incluyeron la lengua, glotis, o laringe. Algunos pacientes presentaron síntomas adicionales tales como disnea, edema de glotis, o náuseas y vómitos que sugirieron anafilaxia. Algunos pacientes requirieron tratamiento médico urgente. Si el angioedema compromete la garganta, glotis o laringe, puede ocurrir obstrucción de las vías aéreas que puede ser fatal. Los pacientes que desarrollan angioedema o anafilaxia tras el tratamiento con zolpidem no deben ser sobreexpuestos a zolpidem sublingual..

Pensamiento Anormal y Cambios Conductuales

Se reportaron pensamiento anormal y alteraciones de la conducta en pacientes tratados con hipnótico-sedantes incluido zolpidem. Algunas de estas alteraciones incluyeron disminución de la inhibición (por ej: agresividad y extroversión que no resultaron típicas), comportamiento bizarro, agitación y despersonalización. Igualmente se reportaron alucinaciones visuales y auditivas.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

82531




En ensayos controlados de zolpidem 10 mg tomados al acostarse, < 1% de los adultos con insomnio que recibieron zolpidem reportaron alucinaciones. En un ensayo clínico, el 7% de los pacientes pediátricos tratados con zolpidem 0,25 mg/kg tomados al acostarse, reportaron alucinaciones, frente a 0% tratados con placebo [ver Uso en Poblaciones Especiales].

Se reportaron conductas complejas como "conducir dormido" (es decir, conducir mientras no se está totalmente despierto tras la ingestión de un hipnótico-sedante, con amnesia para el evento) tanto en personas que han sido tratadas o no con hipnótico-sedantes. Aunque ocurrieron conductas tales como "conducir dormido" con zolpidem solo a dosis terapéuticas, la administración conjunta de zolpidem con alcohol y otros depresores del SNC aumenta el riesgo de tales conductas, tal como ocurre con el uso de zolpidem a dosis que exceden la dosis máxima recomendada. Debido al riesgo tanto para el paciente como para la comunidad, la interrupción de zolpidem sublingual debe ser especialmente tenida en cuenta en pacientes que reportan un episodio de "conducir dormido".

Igualmente se reportaron otras conductas complejas (como preparar e ingerir comidas, hacer llamados telefónicos, o tener relaciones sexuales) en pacientes no totalmente despiertos tras ingerir un hipnótico-sedante. Del mismo modo que "conducir dormido", estos pacientes generalmente no recuerdan estos episodios. También pueden ocurrir episodios de amnesia, ansiedad y otros síntomas neuropsiquiátricos.

La aparición de cualquier nuevo episodio de conducta o síntoma de preocupación requiere una inmediata y cuidadosa evaluación.

GADOR S.A.


ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.


OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9857

1253



Uso en Pacientes con Depresión

En pacientes con depresión primaria tratados con hipnótico-sedantes, se reportaron agravamiento de la depresión así como pensamientos y acciones suicidas (incluyendo suicidios completados). En tales pacientes las tendencias suicidas pueden estar presentes requiriéndose las pertinentes medidas de protección. En este grupo de pacientes es más común una sobredosis intencional; por lo tanto, debe prescribirse la mínima cantidad de comprimidos que sea factible para el paciente en una única administración.

Depresión Respiratoria

Aunque estudios con 10 mg de zolpidem no revelaron efectos de depresión respiratoria a dosis hipnóticas en sujetos sanos o en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de leve a moderada, se observó una reducción en el Índice Total de Despertares, junto a una reducción en la saturación mínima de oxígeno y un aumento en los tiempos de desaturación de oxígeno por debajo del 80 y el 90% en pacientes con apnea del sueño de leve a moderada al ser tratados con zolpidem en comparación con placebo. Debido a que los hipnótico-sedantes poseen la capacidad de deprimir el impulso respiratorio, se debe ser cauteloso al administrar zolpidem a pacientes con compromiso de la función respiratoria. En reportes posteriores a la comercialización se observó insuficiencia respiratoria en pacientes que recibieron 10 mg de zolpidem, la mayoría de los cuales padecían insuficiencia respiratoria pre-existente. Deben tenerse en cuenta los riesgos que causa la depresión respiratoria antes de prescribir zolpidem en

GADOR S.A.

Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



pacientes con insuficiencia respiratoria que incluye apnea del sueño y miastenia gravis.

Efectos de la discontinuación

Hubo reportes de signos y síntomas de abstinencia tras la disminución rápida o supresión abrupta de la dosis de zolpidem. Resulta necesario el monitoreo de pacientes por la tolerancia, abuso, y dependencia [ver Abuso y Dependencia]

Pruebas de laboratorio

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

Interferencia con 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 anfetaminas en dos exámenes estándares de fármacos en orina.


Interacciones Farmacológicas

Fármacos que actúan en el SNC

La administración conjunta de zolpidem con otros depresores del SNC aumenta el riesgo de depresión del SNC [ver Advertencias y Precauciones]. Se evaluó zolpidem en voluntarios sanos en estudios de interacción de dosis única para varias drogas que actúan sobre el SNC.

Imipramina: Imipramina en combinación con zolpidem no produjo interacción farmacocinética excepto una disminución del 20% en los niveles pico de

GADOR S.A.


ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.


OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8253



imipramina, aunque se reportó un efecto aditivo en la disminución del estado alerta.

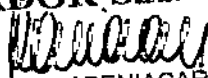
Clorpromazina: la clorpromazina en combinación con zolpidem no provocó interacción farmacocinética, a excepción de un efecto aditivo en la disminución del estado de alerta y la función psicomotora.

Haloperidol: un estudio que incluyó haloperidol y zolpidem reveló que no se produjo ningún efecto del haloperidol sobre la farmacocinética o farmacodinamia de zolpidem. La ausencia de interacción de un fármaco luego de la administración de una dosis única no es predictiva de la ausencia de un efecto tras una administración crónica.

Alcohol: se demostró que la administración de zolpidem junto con alcohol produce un efecto adverso aditivo sobre la función psicomotora.

Sertralina: la administración concomitante de zolpidem y sertralina aumenta la exposición a zolpidem pudiendo incrementar el efecto farmacodinámico de zolpidem. Con la administración oral de cinco dosis consecutivas de zolpidem tartrato de 10 mg a la hora de acostarse en presencia de sertralina 50 mg (17 dosis diarias consecutivas, a las 7:00 a.m., en voluntarias sanas de sexo femenino), la $C_{máx}$ de zolpidem fue significativamente más alta (43%) y el $T_{máx}$ disminuyó significativamente (-53%). La farmacocinética de la sertralina y N-desmetilsertralina no se vio afectada por el zolpidem.

Fluoxetina : un estudio de interacción con dosis únicas de zolpidem tartrato de 10 mg y fluoxetina de 20 mg, en niveles de estado estacionario, en voluntarios de sexo masculino, no demostró interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086


GADOR S.A.
OLGA NOEMÍ GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8253




clínicamente significativas. Cuando se administraron dosis múltiples de zolpidem y fluoxetina en estado estacionario y en las concentraciones evaluadas en las voluntarias sanas, se observó un aumento de la vida media de zolpidem (17%). No hubo evidencia de efecto aditivo en la función psicomotora.


Fármacos que Afectan el Metabolismo Farmacológico por vía del Citocromo P450

Algunos compuestos conocidos por inhibir CYP3A pueden aumentar la exposición a zolpidem. No se conoce el efecto de otras enzimas del Citocromo P450 sobre la exposición a zolpidem.

Itraconazol: un estudio de interacción con dosis únicas de zolpidem de 10 mg e itraconazol de 200 mg en niveles de estado estacionario, en voluntarios de sexo masculino, provocó un aumento del 34% del AUC_{0-∞} de zolpidem. No se detectaron efectos farmacodinámicos de zolpidem sobre la somnolencia, el balanceo postural o la función psicomotora.

Rifampicina: rifampicina, un inductor del CYP3A4, redujo significativamente la exposición a zolpidem y a los efectos farmacodinámicos de zolpidem. El uso de Rifampicina en combinación con zolpidem puede disminuir la eficacia de zolpidem. Un estudio de interacción con dosis únicas de zolpidem de 10 mg y rifampicina de 600 mg, en niveles de estado estacionario, en pacientes de sexo femenino, demostró reducciones significativas del AUC (-73%), la C_{máx} (-58%), y la T_{1/2} (-36%) de zolpidem además de reducciones significativas de los efectos farmacodinámicos de zolpidem.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

19 2 15 5



Ketoconazol: el ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, aumentó los efectos farmacodinámicos de zolpidem. Se debe considerar el uso de una dosis menor de zolpidem al administrarse ketoconazol y zolpidem en forma conjunta. Un estudio de interacción con dosis únicas de zolpidem de 5 mg y ketoconazol, administrado a dosis de 200 mg dos veces por día, durante 2 días, aumentó la $C_{máx}$ de zolpidem (30%) y el AUC total de zolpidem (70%) en comparación con la administración de zolpidem únicamente y prolongó la vida media de eliminación (30%) además de aumentar los efectos farmacodinámicos de zolpidem.

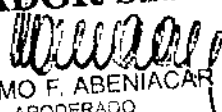
Otros fármacos sin interacciones con zolpidem

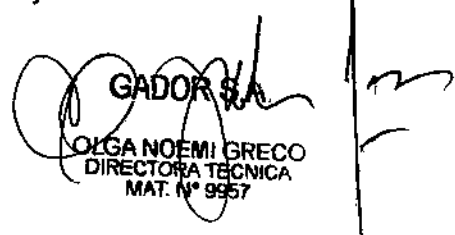
Un estudio con combinaciones de cimetidina/ zolpidem y ranitidina/ zolpidem reveló que ninguno de los fármacos influye sobre la farmacocinética o farmacodinamia de zolpidem.

El zolpidem no influyó sobre la farmacocinética de la digoxina ni influyó sobre el tiempo de la protrombina, cuando se administró con warfarina en sujetos sanos.

Carcinogénesis y Tumorigénesis

Zolpidem se administró en la dieta a ratas y ratones durante 2 años a dosis de 4, 18, y 80 mg base/kg/día. En ratones, estas dosis son aproximadamente 7, 30, y 140 veces, respectivamente, superiores a la dosis humana recomendada (DHR) de 3,5 mg/día (aproximadamente 2,8 mg de zolpidem base) sobre una base de mg/m². En ratas, estas dosis son aproximadamente 15, 60 y 280 veces, respectivamente, superiores a la DHR sobre una base de mg/m². No se observó evidencia de potencial carcinogénico en ratones. En ratas, se observaron tumores renales (lipoma, liposarcoma) con la administración de dosis intermedias y altas.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I. 4.094 086


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

3 2 5 3



Mutagénesis

El zolpidem fue negativo en ensayos de toxicología genética in vitro (mutación inversa bacteriana, linfoma de ratón y aberración cromosómica) e in vivo (micronúcleo de ratón).

Deterioro de la fertilidad


La administración oral de zolpidem (dosis de 4, 20 y 100 mg base/kg/día) en ratas, antes y durante el apareamiento, que continuó hasta el día 25 del posparto en el caso de las hembras, provocó ciclos estrales irregulares y prolongó los intervalos precoitales con la administración de la dosis más alta estudiada. La dosis sin efecto para estos hallazgos es aproximadamente 70 veces superior a la DHR sobre una base de mg/m². No se observó deterioro de la fertilidad con ninguna de las dosis estudiadas.

Embarazo

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados con zolpidem en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, este medicamento no deberá utilizarse durante el embarazo. Si se prescribe el producto en la mujer en edad fértil, se le debe advertir que contacte a su médico para suspender el tratamiento si tiene la intención de quedar embarazada o si sospecha que está embarazada.

No se han llevado a cabo estudios en niños para evaluar los efectos de la exposición prenatal a zolpidem; no obstante, se reportaron casos de depresión respiratoria neonatal grave al utilizar zolpidem al final del embarazo, especialmente al administrarse conjuntamente con otros depresores del SNC. Los niños nacidos de madres que reciben drogas hipnótico-sedantes pueden sufrir riesgo de síntomas

GADOR S.A.


ADELMO F. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I. 4 094.086

GADOR S.A.


OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8253



de abstinencia durante el período postnatal. También se reportó flaccidez neonatal en niños nacidos de madres que recibieron hipnótico-sedantes durante el embarazo.

La administración de zolpidem a ratas y conejos preñados resultó en efectos adversos en las crías a dosis mayores que la dosis humana recomendada (DHR) de 3,5 mg/día (aproximadamente 2,8 mg base/día de zolpidem); sin observarse, no obstante, teratogenicidad.

Al administrarse zolpidem a dosis orales de 4, 20 y 100 mg sobre la base/kg/día a ratas preñadas durante el período de organogénesis, se observaron retrasos en la osificación craneal fetal relacionados con la dosis a todas las dosis, salvo la dosis mínima, lo que es aproximadamente 15 veces la DHR sobre una base de mg/m². En conejos tratados con zolpidem a dosis orales de 1, 4 y 16 mg base/kg/día durante la organogénesis, se observó un incremento de la muerte embriofetal y una osificación craneal fetal incompleta a la dosis máxima analizada. La dosis sin efecto observable para la toxicidad embriofetal en conejos es aproximadamente 30 veces la DHR sobre una base de mg/m². La administración de zolpidem en ratas a dosis orales de 4, 20 y 100 mg sobre una base de kg/día durante el último período de embarazo y a través de la lactancia produjo una reducción en el crecimiento de las crías y la supervivencia a todas las dosis, salvo la dosis mínima, lo que es aproximadamente 15 veces la DHR sobre una base de mg/m².

Lactancia

GADOR S.A.
Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957

8 2 5 3



Zolpidem se excreta por la leche materna. No se conoce el efecto de zolpidem en el lactante. Si el médico considera necesario el uso del fármaco, suspenderá la lactancia.

Uso en Pediatría


Zolpidem sublingual no se recomienda para el uso en niños. No se estableció la seguridad y eficacia de zolpidem en pacientes pediátricos menores de 18 años.


En un estudio de 8 semanas en pacientes pediátricos (de edades entre 6 y 17 años) con insomnio asociado con TDAH, una solución oral de zolpidem a dosis de 0,25 mg/kg al acostarse no redujo la latencia de sueño comparado con placebo. Se reportaron alucinaciones en 7% de los pacientes pediátricos que recibieron zolpidem; en pacientes pediátricos que recibieron placebo no se reportaron alucinaciones.

Uso en Geriatría

En pacientes geriátricos resulta necesario un ajuste de la dosis de zolpidem sublingual. Las drogas sedantes pueden causar confusión y sobredosificación en los pacientes añosos, estos pacientes deberían generalmente comenzar con dosis bajas de zolpidem sublingual y ser cuidadosamente monitoreados [ver Posología y Forma de Administración].

En ensayos clínicos con otras formulaciones de zolpidem (5 mg a 10 mg zolpidem oral) administradas al acostarse, en pacientes geriátricos ocurrieron las siguientes reacciones adversas con una incidencia de por lo menos el 3% para zolpidem y para los cuales la incidencia de zolpidem fue por los menos dos veces la incidencia

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8 2 5 3



de placebo: Mareos 3% (placebo 0%), Somnolencia 5% (placebo 2%) y Diarrea (placebo 1%).

La dosis de zolpidem sublingual en pacientes añosos es de 1,75 mg a efectos de minimizar los efectos adversos relacionados con el deterioro de la función motora y/o rendimiento cognitivo y la sensibilidad inusual al uso de hipnótico/sedantes.

Influencia del Sexo sobre la Farmacocinética

En mujeres el clearance de zolpidem en el organismo tras la administración sublingual de una dosis de 3,5 mg de zolpidem sublingual se produce en un índice menor con respecto a los hombres (2.7 mL/min/kg frente a 4.0 mL/min/kg). Los parámetros de la $C_{máx}$ y el AUC de zolpidem fueron aproximadamente 45% más elevados a la misma dosis en mujeres en comparación con hombres. Dado los niveles más elevados en sangre de zolpidem en mujeres en comparación con hombres a una dosis determinada, la dosis de zolpidem sublingual recomendada en mujeres es 1,75 mg, así como la dosis recomendada para adultos hombres es 3,5 mg.

ABUSO Y DEPENDENCIA

Abuso

Estudios sobre potencial de abuso en ex toxicómanos descubrieron que los efectos de dosis únicas de 40 mg de zolpidem oral fueron similares, aunque no idénticos, a diazepam 20 mg, mientras que 10 mg de zolpidem oral resultó difícil de distinguir de placebo.

Debido a que personas con antecedentes de adicción, abuso a la droga o alcoholismo poseen un mayor riesgo de mal uso, abuso y adicción a zolpidem,

GADOR, S.A.

Adelmo F. Abeniácar
ADELMO F. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9987



estos pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados cuando se les administra zolpidem sublingual..


Dependencia

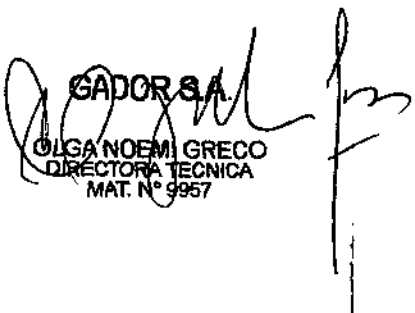
Los hipnóticos-sedantes produjeron signos y síntomas de abstinencia tras la suspensión abrupta del fármaco. Se han reportado desde disforia leve e insomnio a un síndrome de abstinencia que puede incluir calambres musculares y abdominales, vómitos, sudoración, temblor y convulsiones. No obstante, en ensayos clínicos con otras formulaciones de zolpidem oral se reportaron los siguientes efectos adversos incluidos en los criterios DSM-III-R para el retiro no complicado de hipnóticos-sedantes luego de la sustitución por placebo dentro de las 48 horas posteriores al 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 de abuso, dependencia y retiro bajo el uso de zolpidem oral posteriores a la comercialización.

EFFECTOS 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

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIAGAR
 APODERADO
 D.N.I. 4.094 086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957



3257

En pacientes tratados con zolpidem se analizan con mayor detalle las siguientes reacciones adversas graves en la sección del prospecto de "advertencias y precauciones": Efectos depresores del SNC y deterioro al día siguiente, Reacciones anafilácticas y anafilactoides severas, Pensamiento anormal, alteraciones de la conducta y comportamiento complejo, y Efectos de discontinuación [ver Advertencias y Precauciones].

Experiencia en Ensayos Clínicos con Zolpidem Sublingual

A continuación se describen las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia $\geq 2\%$, reportadas en estudios clínicos con zolpidem sublingual (3,5 mg) y en quienes se demostró una mayor incidencia con respecto a la incidencia en el grupo placebo. En el caso de mujeres y otros pacientes que recibieron la dosis de 1,75 mg, la incidencia de reacciones adversas fue similar a la incidencia observada con 3,5 mg de zolpidem sublingual:

Trastornos Gastrointestinales 4% (placebo 2%).

Náuseas 1% (placebo 1%).

Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración 3% (placebo 0%).

Fatiga 1% (placebo 0%).

Desórdenes del Sistema Nervioso 5% (placebo 3%).

Dolor de cabeza 3% (placebo 1%).

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en todos los grupos de tratamiento fueron dolor de cabeza, náuseas y fatiga.

SOBREDOSIS

Signos y Síntomas

GADOR S.A.
Abeni
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8253



Según la experiencia posterior a la comercialización acerca de sobredosis zolpidem oral solo, o en combinación con agentes depresores del SNC, se reportó deterioro de la conciencia que osciló de somnolencia a coma, compromiso cardiovascular y/o respiratorio así como desenlaces fatales.

Tratamiento Recomendado

Deberían aplicarse medidas generales de apoyo y tratamiento sintomático junto al lavado gástrico inmediato donde sea pertinente. Según corresponda, deberían administrarse fluidos intravenosos. Se observó una reducción del efecto hipnótico/sedante de zolpidem con flumazenil; por lo tanto flumazenil puede resultar útil; no obstante, la administración de flumazenil puede contribuir a la aparición de síntomas neurológicos (convulsiones). Como en todos los casos de sobredosis, deberían monitorearse todos los parámetros como respiración, pulso, presión arterial, y demás signos junto al empleo de medidas generales de apoyo. La hipotensión y la depresión del SNC deben tratarse mediante la adecuada intervención médica. Los fármacos con propiedades sedantes deben suspenderse tras la sobredosis con zolpidem, aun ante un cuadro de excitación. No se ha establecido la importancia de la diálisis en el tratamiento por sobredosis, a pesar de que estudios de hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal que recibieron dosis terapéuticas demostraron que zolpidem no es dializable. Al igual que con el manejo de cualquier sobredosis, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que el paciente haya ingerido múltiples productos.

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

GADOR S.A.

Abeniaca
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

[Signature]
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8253



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

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

Optativamente otros Centros de Toxicología”.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Su médico le ha prescrito SOMIT[®] SL para ayudarlo a dormir. La siguiente información tiene el propósito de guiarlo con respecto al uso seguro de este medicamento. Esta información no reemplaza las indicaciones de su médico. Si usted posee alguna pregunta sobre los comprimidos de SOMIT[®] SL, consulte con su médico.

QUÉ ES SOMIT[®] SL?

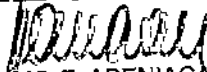
SOMIT[®] SL es un medicamento hipnótico-sedante (para dormir). SOMIT[®] SL se utiliza en adultos para el tratamiento de un problema para dormir denominado insomnio. Muchas personas tienen dificultad en volver a dormirse después de un despertar en medio de la noche. SOMIT[®] SL ha sido creado para tratar específicamente este problema

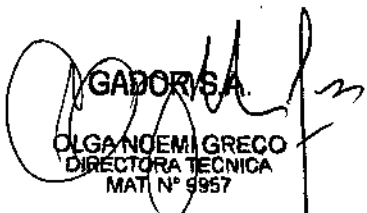
ANTES DE USAR SOMIT[®] SL

SOMIT[®] SL puede no ser adecuado para usted. Antes de comenzar a tomar SOMIT[®] SL, informe a su médico sobre todas sus afecciones de salud, incluso si usted:

- tiene antecedentes de depresión, enfermedad mental o pensamientos suicidas
- tiene antecedentes de abuso o adicción a drogas o alcohol

GADOR S.A.


ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086


GADOR S.A.
OLGA NEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT N° 9957

8 2 5 3



- tiene enfermedad hepática o renal
- sufre problemas respiratorios o enfermedad pulmonar
- está embarazada, planea quedar embarazada o está amamantando

Informe a su médico todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y no recetados, vitaminas y suplementos de hierbas. Los medicamentos pueden interactuar entre sí, y, en algunos casos, causar efectos colaterales graves. Su médico le informará si puede tomar SOMIT[®] SL con sus otros medicamentos.

Sepa los medicamentos que toma. No tome SOMIT[®] SL con cualquier otro medicamento que lo pueda hacer dormir.

Quiénes no deben tomar SOMIT[®] SL

- No tomar SOMIT[®] SL si es alérgico a zolpidem o algún otro componente de SOMIT[®] SL.
- No tomar SOMIT[®] SL si ha sufrido una reacción alérgica a medicamentos que contienen zolpidem.

Los síntomas de una reacción alérgica grave con SOMIT[®] SL pueden incluir:

- inflamación del rostro, los labios y la garganta que puede causar dificultad para respirar o tragar
- náuseas y vómitos

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

- Tomar SOMIT[®] SL exactamente del modo prescrito por su médico.
- No tomar SOMIT[®] SL si bebió alcohol esa noche o antes de acostarse.
- Mientras está en la cama, saque el comprimido del blíster y coloque el mismo debajo de su lengua; deje que se disuelva por completo. No lo trague entero.

GADOR S.A.
[Firma]
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

[Firma]
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8253



- No debe tomar SOMIT[®] SL con la comida o inmediatamente después de la comida. SOMIT[®] SL puede ayudarlo a quedarse dormido más rápido cuando lo toma con el estómago vacío.
- Consulte con su médico si su insomnio empeora o si no mejora dentro de 7 a 10 días. Esto puede significar que existe otra afección que está causando su problema para dormir.
- Si toma demasiado SOMIT[®] SL o una sobredosis, debe recibir tratamiento de emergencia.

MODO DE CONSERVACIÓN

- Conserve SOMIT[®] SL a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C)
- Sólo abrir el blíster cuándo esté listo para usar SOMIT[®] SL
- Mantener SOMIT[®] SL y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

EFFECTOS INDESEABLES

SOMIT[®] SL puede causar efectos colaterales graves, entre ellos:

- Levantarse de la cama sin estar totalmente despierto y realizar una actividad que no sabe que está haciendo.
- Pensamientos y conductas anormales. Los síntomas incluyen conductas más agresivas o fuera de lo normal, confusión, agitación, alucinaciones, empeoramiento de la depresión y pensamientos o acciones suicidas.
- Pérdida de la memoria.
- Ansiedad
- Reacciones alérgicas graves. Los síntomas incluyen inflamación de la lengua o la garganta, dificultad para respirar, y náuseas y vómitos. Busque ayuda médica de emergencia si sufre alguno de estos síntomas después de tomar SOMIT[®] SL.

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

Olga Noemi Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

8 2 5 3



Llame a su médico inmediatamente si presenta alguno de los efectos colaterales mencionados anteriormente o algún otro efecto colateral que le preocupa durante el tratamiento con SOMIT® SL. Los efectos colaterales más comunes de SOMIT SL son:

- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Fatiga

Incluso si usted sigue las Instrucciones de Uso, aún puede sentirse somnoliento en la mañana posterior a la toma de SOMIT® SL. No conduzca ni realice actividades peligrosas después de tomar SOMIT® SL hasta que esté totalmente despierto. Estos no son todos los efectos colaterales de SOMIT® SL. Consulte con su médico más información.

RECORDATORIO

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA SOMIT® SL

Siga las Instrucciones para el uso apropiado del medicamento cuando tome SOMIT® SL. Si no sigue las instrucciones de uso, podría estar somnoliento durante la mañana sin saberlo.

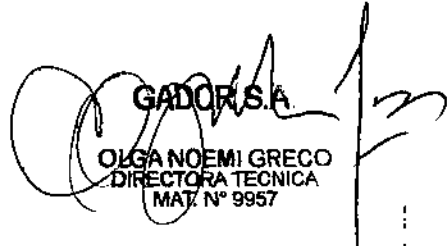
- Sólo tome un comprimido por noche, si su médico se lo indica.
- Sólo tome SOMIT® SL si puede permanecer en la cama, al menos, 4 horas más.

SOMIT® SL puede causar efectos colaterales graves, entre ellos:

- Después de tomar SOMIT® SL, puede levantarse de la cama sin estar totalmente despierto y hacer alguna actividad sin saber lo que está haciendo. A la

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

7253



mañana siguiente, quizá no recuerde lo que hizo durante la noche. Tiene más chances de hacer estas actividades si bebió alcohol ese día o tomó otros medicamentos que le provocan somnolencia con SOMIT® SL. Las actividades informadas incluyen:

- conducir un automóvil ("conducir dormido")
- cocinar y comer alimentos
- hablar por teléfono
- tener relaciones sexuales
- caminar dormido

Comuníquese con su médico de inmediato si descubre que ha realizado alguna de las siguientes actividades después de tomar SOMIT® SL.

INSTRUCCIONES DE USO DEL MEDICAMENTO

Siga estas Instrucciones de Uso cuando tome SOMIT® SL. Si no sigue estas instrucciones, podría sentirse somnoliento durante la mañana sin darse cuenta de ello.

- Sólo tome 1 comprimido por noche.
- Sólo tome SOMIT® SL si puede permanecer al menos 4 horas más en la cama previo al horario previsto para despertarse.

Si usa SOMIT® SL incorrectamente puede sentir somnolencia a la mañana siguiente.

Antes de acostarse:

- Coloque sólo 1 comprimido, en su blíster, de SOMIT® SL al lado de su cama y tenga un reloj cerca.

GADOR S.A.
[Signature]
ADELMO F. ABENIACAR
APODERAL J
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
[Signature]
OLGA NDEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8 2 5 3



- Sólo abra el blíster de SOMIT® SL cuando esté listo para usarlo.
- Cuando vaya a tomar SOMIT® SL retire el comprimido del blíster.
- Mientras se encuentra en la cama, coloque el comprimido de SOMIT® SL debajo de la lengua y deje que se disuelva por completo, y luego tráguelo. No lo trague entero.

Cuando se despierte por la mañana, asegúrese de que hayan pasado al menos 4 horas desde que tomó SOMIT® SL y de que se siente totalmente despierto para conducir. No realice actividades peligrosas hasta conocer cómo influye SOMIT® SL sobre usted.

PRESENTACIONES:

SOMIT® SL 1,75: envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 500 y 1000 comprimidos sublinguales, siendo los 2 últimos Uso Exclusivo Hospitalario.

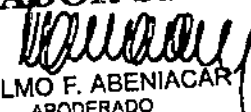
SOMIT® SL 3,75: envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 500 y 1000 comprimidos sublinguales, siendo los 2 últimos Uso Exclusivo Hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente inferior a 30°C.

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

"Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños"

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

3205



GADOR S.A.


Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Argentina .Tel: (011) 4858-9000.

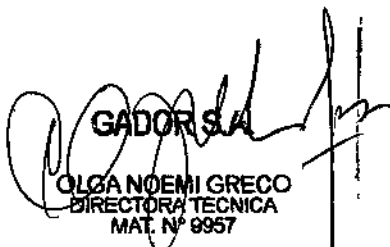
Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 43.121

Fecha última revisión: __/__/__

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957

TRIPPLICADO

8253



Proyecto de Prospecto interior del envase e información para el paciente

SOMIT® SL 1.75 y 3,50
HEMITARTRATO DE ZOLPIDEM 1.75 mg- 3.50 mg
Comprimido sublingual

Venta Bajo Receta Archivada – PSI IV

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido sublingual de **Somit® SL 1.75** contiene:

Hemitartrato de Zolpidem	1,75 mg
Excipientes:	
Bicarbonato de sodio	24,15 mg
Carbonato de sodio	17,85 mg
Manitol	131,91 mg
Silica coloidal anhidra	1,05 mg
Esencia de menta en polvo	3,15 mg
Debitter 73766	0,21 mg
Óxido de hierro amarillo N° 10	2,00 mg
Sucralosa	1,68 mg
Crospovidona	10,50 mg
Croscaramelosa sódica	10,50mg
Estearil fumarato de sodio	5,25 mg

Cada comprimido sublingual de **Somit® SL 3.50** contiene:

Hemitartrato de Zolpidem	3.50 mg
Excipientes:	
Bicarbonato de sodio	24,15 mg
Carbonato de sodio	17,85 mg
Manitol	129,66 mg
Silica coloidal anhidra	1,05 mg
Esencia de menta en polvo	3,15 mg
Debitter 73766	0,21 mg
Óxido de hierro amarillo N°10	0,40 mg
Óxido de hierro rojo N°30	2,10 mg
Sucralosa	1,68 mg
Crospovidona	10,50 mg
Croscaramelosa sódica	10,50 mg
Estearil fumarato de sodio	5,25 mg

GADOR S.A.

Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

Noemi Greco
GADOR S.A.
D.L.G.A. NOEMI GRECCO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 0957

8 2 5 3



ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipnótico. Código ATC N05CF02

INDICACIONES

Zolpidem comprimido sublingual está indicado para el tratamiento del insomnio primario (DSM IV), especialmente cuando se produce un despertar en medio de la noche seguido con dificultad para retomar el sueño.

Zolpidem sublingual no debería ser indicado cuando el paciente no cuenta con un mínimo de 4 horas hasta el tiempo planeado para despertarse.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de Acción

Zolpidem es un hipnótico no benzodiazepínico de la clase de imidazopiridina. 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 a benzodiazepinas (BZ) o receptor omega (ω). Se han identificado al menos tres subtipos del receptor (ω). Zolpidem es un agente hipnótico con una estructura química no relacionada con las benzodiazepinas, barbitúricos, u 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 de los receptores BZ u ω , zolpidem in vitro se liga preferencialmente al receptor BZ₁ u ω ₁ con un alto rango de

GADOR S.A.

[Signature]
LIVIO F. ABENIACAP
PRODURADO
D.N.I. 4.094.086

[Signature]
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8 2 5 3



afinidad de las subunidades α_1/α_5 . El receptor (ω_1) se encuentra principalmente en la lámina IV de las regiones sensorio motoras 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 BZ_1 u ω_1 no es absoluta, aunque puede explicar la relativa ausencia de efectos miorelajantes y anticonvulsivantes en estudios en animales así como la preservación del sueño profundo (estadios 3 y 4) en estudios en humanos con zolpidem a dosis hipnóticas.

FARMACOCINÉTICA

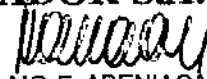
Absorción


Zolpidem sublingual se desintegra en la cavidad sublingual después de la administración. En promedio, zolpidem sublingual se absorbe rápidamente en ambos sexos, con un $T_{m\acute{a}x}$ medio en todos los estudios de aproximadamente 35 minutos a 75 minutos.

En voluntarios sanos (edad 21 a 45 años), quienes recibieron una dosis de zolpidem sublingual de 3,5 mg, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC promedio fueron de 77 ng/mL y 296 ng•h/mL, respectivamente, en mujeres. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC promedio fueron de 53 ng/mL y 198 ng•h/mL, respectivamente, en hombres. En mujeres, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC promedio de la dosis de zolpidem sublingual de 1,75 mg fueron de 37 ng/mL y 151 ng•h/mL, respectivamente.

Los alimentos produjeron una disminución de los valores generales de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la dosis de zolpidem sublingual de 3,5 mg en un 42% y 19%, respectivamente, y produjeron un aumento del tiempo transcurrido hasta la

GADOR S.A.


ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086


GADOR S.A.
OLGA NEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8253



exposición máxima ($T_{m\acute{a}x}$) de casi 3 horas. Para obtener un efecto óptimo zolpidem sublingual no se debe administrar con o inmediatamente después de las comidas

Distribución

Sobre la base de los datos obtenidos con zolpidem oral, se descubrió que la unión a proteínas totales es del $93\% \pm 0,1\%$ y se mantuvo constante, independientemente de la concentración, entre 40 ng/mL y 790 ng/mL.

Metabolismo

Sobre la base de los datos obtenidos con zolpidem oral, zolpidem tartrato se convierte en metabolitos inactivos que se eliminan principalmente a través de la excreción renal.

Eliminación


La vida media de eliminación de una dosis única de zolpidem de 3,5 mg en forma de comprimidos sublinguales es de aproximadamente 2,5 horas (rango de 1,4 a 3,6 horas).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La dosis recomendada de zolpidem sublingual es de 1,75 mg. Un estudio farmacocinético de zolpidem sublingual con dosis de 1,75 mg y 3,5 mg demostró que la $C_{m\acute{a}x}$ plasmática y el AUC_{0-4} hs, en los pacientes de edad avanzada que recibieron dosis de 3,5 mg, fueron superiores al 34% y 30%, respectivamente, que los valores observados en los demás grupos etarios. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la dosis de 1,75 mg, en pacientes de edad avanzada, fueron consistentemente menores que

GADOR S.A.


ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8253



los valores observados con la administración de la dosis de 3,5 mg, en los demás grupos etarios, pero fueron consistentemente mayores que con la administración de la dosis de 1,75 mg en los demás grupos etarios. La vida media de eliminación permaneció sin cambios.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de zolpidem oral en ocho pacientes con insuficiencia hepática crónica se comparó con los resultados obtenidos en sujetos con función hepática normal. Con la administración de una dosis única de 20 mg de zolpidem oral, se descubrió que la $C_{máx}$ y el AUC medios fueron dos veces (250 ng/mL vs. 499 ng/mL) y cinco veces (788 ng·hr/mL vs. 4203 ng·hr/mL) superiores, respectivamente, en pacientes con compromiso hepático, en comparación con los pacientes con función hepática normal. El $T_{máx}$ no sufrió cambios. La vida media en pacientes cirróticos, de 9,9 hs. (rango: 4,1 a 25,8) fue mayor que la observada en pacientes con función hepática normal de 2,2 hs. (rango: 1,6 a 2,4 hs.). La posología se debe modificar de acuerdo con la insuficiencia hepática [ver Posología y Forma de Administración].

Insuficiencia renal

La farmacocinética de zolpidem se estudió en 11 pacientes con insuficiencia renal terminal (Cl_{Cr} medio= $6,5 \pm 1,5$ mL/min), bajo tratamiento con hemodiálisis tres veces por semana, a quienes se les administraron dosis diarias de zolpidem de 10 mg por vía oral durante 14 o 21 días. No se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la $C_{máx}$, el $T_{máx}$, la vida media y el AUC entre el primer día y el último día de la administración del fármaco, cuando se

GADOR S.A.

[Firma]
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

[Firma]
GADOR S.A.
OLGA NOEMÍ GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 3957

8253



realizaron ajustes respecto de la concentración basal. El zolpidem no es hemodializable. No se observó acumulación del fármaco inalterado después de 14 o 21 días. La farmacocinética de zolpidem no fue significativamente diferente en los pacientes con insuficiencia renal. No es necesario realizar ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.


POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

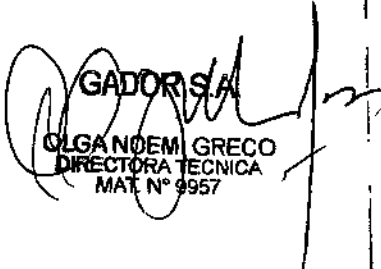
Zolpidem sublingual debe administrarse en la cama cuando el paciente se despierta en medio de la noche y presenta dificultad para volver a dormirse. Sólo debe administrarse zolpidem sublingual si el paciente ya está en la cama y puede permanecer en ella durante, al menos, 4 horas más previo al tiempo previsto para despertarse [ver Advertencias y Precauciones].

Zolpidem debe colocarse debajo de la lengua y permitir su completa desintegración antes de tragarlo. El comprimido no debe tragarse entero. Para optimizar el efecto, zolpidem sublingual no debe administrarse con las comidas o inmediatamente después de comer. El comprimido no debe extraerse del blíster hasta el momento de la toma.

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 un mes.

No deberá utilizar simultáneamente otros hipnóticos / inductores del sueño, dado que el despertar en el medio de la noche forma parte del Insomnio Primario (DSM IV).

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086


GADOR S.A.
OLGA NDEM GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8253



Información Básica sobre la Dosificación

La dosis máxima recomendada de zolpidem sublingual es 1,75 mg para las mujeres y 3,5 mg para los hombres, administrándose sólo una vez por la noche según necesidad, si un despertar en medio de la noche es seguido por la dificultad en volver a dormirse. Las dosis recomendadas para mujeres y hombres son diferentes debido a que en las mujeres el índice de vida media de eliminación de zolpidem es menor con respecto a los hombres [ver Uso en Poblaciones Especiales]

Uso con Depresores del SNC

La dosis recomendada de zolpidem sublingual para hombres y mujeres a quienes se administra concomitantemente con depresores del SNC es de 1,75 mg. Puede resultar necesario un ajuste de dosis al administrar zolpidem conjuntamente con depresores del SNC debido a los potenciales efectos aditivos. No se recomienda el uso de zolpidem sublingual con otros hipnótico/sedantes (incluyendo otros productos con zolpidem) al acostarse o en mitad de la noche [ver Advertencias y Precauciones].

Uso en Pacientes Geriátricos

Los pacientes geriátricos pueden resultar particularmente sensibles a los efectos de zolpidem. La dosis recomendada de zolpidem sublingual en hombres y mujeres mayores de 65 años de edad es 1,75 mg, administrados sólo una vez por la noche según necesidad [ver Uso en Poblaciones Especiales].

Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

Olga Noemi Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MATI Nº 9957

8253



La dosis recomendada de zolpidem sublingual en pacientes con insuficiencia hepática es 1,75 mg, administrados sólo una vez por la noche según necesidad [ver Farmacología Clínica].

CONTRAINDICACIONES

Zolpidem sublingual está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a zolpidem. Las reacciones observadas con zolpidem incluyen anafilaxia y angioedema [ver Advertencias y Precauciones].

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 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 y Forma de administración), es importante usar la menor dosis efectiva posible, especialmente en ancianos.

GADOR S.A.

Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



Efectos Depresores sobre el SNC y Deterioro al Día Siguiete

Zolpidem, al igual que otros fármacos hipnótico-sedantes, causa efectos depresores sobre el sistema nervioso central (SNC). La administración conjunta con otros depresores del SNC (por ej: benzodiacepinas, opioides, antidepresivos tricíclicos, alcohol) aumenta el riesgo de depresión del SNC. Puede resultar necesario un ajuste de dosis de zolpidem sublingual como el de otros depresores del SNC cuando zolpidem sublingual se administra con tales agentes debido a los potenciales efectos aditivos. No se recomienda el uso de zolpidem junto a otros hipnótico-sedantes (incluidos otros productos con zolpidem) al acostarse o en medio de la noche [ver Posología y Forma de Administración].

En un estudio sobre la habilidad para conducir, sujetos sanos que recibieron zolpidem sublingual 3,5 mg que permanecieron en cama menos de 4 horas mostraron falta de habilidad para conducir en comparación con sujetos que recibieron placebo. Existe un aumento del riesgo en la falta de habilidad para conducir (y de deterioro psicomotor) al día siguiente si zolpidem sublingual se administra con menos de 4 horas de permanecer en cama; al administrarse una dosis mayor a la recomendada; si se administra conjuntamente con otros depresores del SNC; o conjuntamente con otras drogas depresoras del SNC; o con aquellas que aumentan los niveles de zolpidem en sangre.

Necesidad de Evaluar Diagnóstico de Comorbilidades

Debido a que los trastornos del sueño pueden constituir la evidente manifestación de un desorden físico y/o psiquiátrico, debería iniciarse un tratamiento sintomático

GADOR S.A.
[Handwritten Signature]
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
[Handwritten Signature]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



del insomnio sólo a posteriori de una cuidadosa evaluación del paciente. El fracaso en la remisión del insomnio luego de 7 a 10 días de tratamiento puede indicar la presencia de una afección psiquiátrica primaria y/o médica que debería ser evaluada. El empeoramiento del insomnio o la aparición de nuevos pensamientos anormales o alteraciones de la conducta pueden ser la consecuencia de un desorden físico o psiquiátrico no identificado. Tales hallazgos surgieron en el curso del tratamiento con fármacos hipnótico-sedantes, incluido zolpidem.

Reacciones Anafilácticas y Anafilactoides Severas

En pacientes que recibieron las primeras o subsiguientes dosis de zolpidem se reportaron casos de angioedema que incluyeron la lengua, glotis, o laringe. Algunos pacientes presentaron síntomas adicionales tales como disnea, edema de glotis, o náuseas y vómitos que sugirieron anafilaxia. Algunos pacientes requirieron tratamiento médico urgente. Si el angioedema compromete la garganta, glotis o laringe, puede ocurrir obstrucción de las vías aéreas que puede ser fatal. Los pacientes que desarrollan angioedema o anafilaxia tras el tratamiento con zolpidem no deben ser sobreexpuestos a zolpidem sublingual..

Pensamiento Anormal y Cambios Conductuales

Se reportaron pensamiento anormal y alteraciones de la conducta en pacientes tratados con hipnótico-sedantes incluido zolpidem. Algunas de estas alteraciones incluyeron disminución de la inhibición (por ej: agresividad y extroversión que no resultaron típicas), comportamiento bizarro, agitación y despersonalización. Igualmente se reportaron alucinaciones visuales y auditivas.

GADOR S.A.
Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8253



En ensayos controlados de zolpidem 10 mg tomados al acostarse, < 1% de los adultos con insomnio que recibieron zolpidem reportaron alucinaciones. En un ensayo clínico, el 7% de los pacientes pediátricos tratados con zolpidem 0,25 mg/kg tomados al acostarse, reportaron alucinaciones, frente a 0% tratados con placebo [ver Uso en Poblaciones Especiales].

Se reportaron conductas complejas como "conducir dormido" (es decir, conducir mientras no se está totalmente despierto tras la ingestión de un hipnótico-sedante, con amnesia para el evento) tanto en personas que han sido tratadas o no con hipnótico-sedantes. Aunque ocurrieron conductas tales como "conducir dormido" con zolpidem solo a dosis terapéuticas, la administración conjunta de zolpidem con alcohol y otros depresores del SNC aumenta el riesgo de tales conductas, tal como ocurre con el uso de zolpidem a dosis que exceden la dosis máxima recomendada. Debido al riesgo tanto para el paciente como para la comunidad, la interrupción de zolpidem sublingual debe ser especialmente tenida en cuenta en pacientes que reportan un episodio de "conducir dormido".

Igualmente se reportaron otras conductas complejas (como preparar e ingerir comidas, hacer llamados telefónicos, o tener relaciones sexuales) en pacientes no totalmente despiertos tras ingerir un hipnótico-sedante. Del mismo modo que "conducir dormido", estos pacientes generalmente no recuerdan estos episodios. También pueden ocurrir episodios de amnesia, ansiedad y otros síntomas neuropsiquiátricos.

La aparición de cualquier nuevo episodio de conducta o síntoma de preocupación requiere una inmediata y cuidadosa evaluación.

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
Olga Noemí Greco
OLGA NOEMÍ GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8253




Uso en Pacientes con Depresión

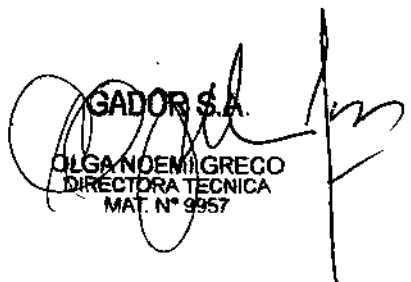
En pacientes con depresión primaria tratados con hipnótico-sedantes, se reportaron agravamiento de la depresión así como pensamientos y acciones suicidas (incluyendo suicidios completados). En tales pacientes las tendencias suicidas pueden estar presentes requiriéndose las pertinentes medidas de protección. En este grupo de pacientes es más común una sobredosis intencional; por lo tanto, debe prescribirse la mínima cantidad de comprimidos que sea factible para el paciente en una única administración.

Depresión Respiratoria

Aunque estudios con 10 mg de zolpidem no revelaron efectos de depresión respiratoria a dosis hipnóticas en sujetos sanos o en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de leve a moderada, se observó una reducción en el Índice Total de Despertares, junto a una reducción en la saturación mínima de oxígeno y un aumento en los tiempos de desaturación de oxígeno por debajo del 80 y el 90% en pacientes con apnea del sueño de leve a moderada al ser tratados con zolpidem en comparación con placebo. Debido a que los hipnótico-sedantes poseen la capacidad de deprimir el impulso respiratorio, se debe ser cauteloso al administrar zolpidem a pacientes con compromiso de la función respiratoria. En reportes posteriores a la comercialización se observó insuficiencia respiratoria en pacientes que recibieron 10 mg de zolpidem, la mayoría de los cuales padecían insuficiencia respiratoria pre-existente. Deben tenerse en cuenta los riesgos que causa la depresión respiratoria antes de prescribir zolpidem en

GADOR S.A.


ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8253



pacientes con insuficiencia respiratoria que incluye apnea del sueño y miastenia gravis.

Efectos de la discontinuación

Hubo reportes de signos y síntomas de abstinencia tras la disminución rápida o supresión abrupta de la dosis de zolpidem. Resulta necesario el monitoreo de pacientes por la tolerancia, abuso, y dependencia [ver Abuso y Dependencia]

Pruebas de laboratorio

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

Interferencia con 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 anfetaminas en dos exámenes estándares de fármacos en orina.

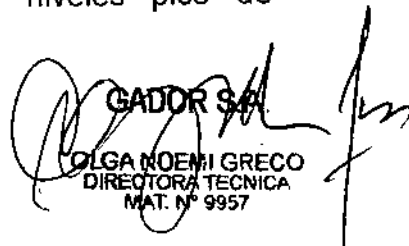
Interacciones Farmacológicas

Fármacos que actúan en el SNC

La administración conjunta de zolpidem con otros depresores del SNC aumenta el riesgo de depresión del SNC [ver Advertencias y Precauciones]. Se evaluó zolpidem en voluntarios sanos en estudios de interacción de dosis única para varias drogas que actúan sobre el SNC.

Imipramina: Imipramina en combinación con zolpidem no produjo interacción farmacocinética excepto una disminución del 20% en los niveles pico de

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8253



imipramina, aunque se reportó un efecto aditivo en la disminución del estado alerta.

Clorpromazina: la clorpromazina en combinación con zolpidem no provocó interacción farmacocinética, a excepción de un efecto aditivo en la disminución del estado de alerta y la función psicomotora.

Haloperidol: un estudio que incluyó haloperidol y zolpidem reveló que no se produjo ningún efecto del haloperidol sobre la farmacocinética o farmacodinamia de zolpidem. La ausencia de interacción de un fármaco luego de la administración de una dosis única no es predictiva de la ausencia de un efecto tras una administración crónica.

Alcohol: se demostró que la administración de zolpidem junto con alcohol produce un efecto adverso aditivo sobre la función psicomotora.

Sertralina: la administración concomitante de zolpidem y sertralina aumenta la exposición a zolpidem pudiendo incrementar el efecto farmacodinámico de zolpidem. Con la administración oral de cinco dosis consecutivas de zolpidem tartrato de 10 mg a la hora de acostarse en presencia de sertralina 50 mg (17 dosis diarias consecutivas, a las 7:00 a.m., en voluntarias sanas de sexo femenino), la $C_{m\acute{a}x}$ de zolpidem fue significativamente más alta (43%) y el $T_{m\acute{a}x}$ disminuyó significativamente (-53%). La farmacocinética de la sertralina y N-desmetilsertralina no se vio afectada por el zolpidem.

Fluoxetina : un estudio de interacción con dosis únicas de zolpidem tartrato de 10 mg y fluoxetina de 20 mg, en niveles de estado estacionario, en voluntarios de sexo masculino, no demostró interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas

GADOR S.A.

[Handwritten signature]
ADELMO F. ARFENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
[Handwritten signature]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9657

13243



clínicamente significativas. Cuando se administraron dosis múltiples de zolpidem y fluoxetina en estado estacionario y en las concentraciones evaluadas en las voluntarias sanas, se observó un aumento de la vida media de zolpidem (17%). No hubo evidencia de efecto aditivo en la función psicomotora.

Fármacos que Afectan el Metabolismo Farmacológico por vía del Citocromo P450

Algunos compuestos conocidos por inhibir CYP3A pueden aumentar la exposición a zolpidem. No se conoce el efecto de otras enzimas del Citocromo P450 sobre la exposición a zolpidem.

Itraconazol: un estudio de interacción con dosis únicas de zolpidem de 10 mg e itraconazol de 200 mg en niveles de estado estacionario, en voluntarios de sexo masculino, provocó un aumento del 34% del AUC_{0-∞} de zolpidem. No se detectaron efectos farmacodinámicos de zolpidem sobre la somnolencia, el balanceo postural o la función psicomotora.

Rifampicina: rifampicina, un inductor del CYP3A4, redujo significativamente la exposición a zolpidem y a los efectos farmacodinámicos de zolpidem. El uso de Rifampicina en combinación con zolpidem puede disminuir la eficacia de zolpidem.

Un estudio de interacción con dosis únicas de zolpidem de 10 mg y rifampicina de 600 mg, en niveles de estado estacionario, en pacientes de sexo femenino, demostró reducciones significativas del AUC (-73%), la C_{máx} (-58%), y la T_{1/2} (-36%) de zolpidem además de reducciones significativas de los efectos farmacodinámicos de zolpidem.

GADOR S.A.

Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



Ketoconazol: el ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, aumentó los efectos farmacodinámicos de zolpidem. Se debe considerar el uso de una dosis menor de zolpidem al administrarse ketoconazol y zolpidem en forma conjunta. Un estudio de interacción con dosis únicas de zolpidem de 5 mg y ketoconazol, administrado a dosis de 200 mg dos veces por día, durante 2 días, aumentó la $C_{máx}$ de zolpidem (30%) y el AUC total de zolpidem (70%) en comparación con la administración de zolpidem únicamente y prolongó la vida media de eliminación (30%) además de aumentar los efectos farmacodinámicos de zolpidem.

Otros fármacos sin interacciones con zolpidem

Un estudio con combinaciones de cimetidina/ zolpidem y ranitidina/ zolpidem reveló que ninguno de los fármacos influye sobre la farmacocinética o farmacodinamia de zolpidem.

El zolpidem no influyó sobre la farmacocinética de la digoxina ni influyó sobre el tiempo de la protrombina, cuando se administró con warfarina en sujetos sanos.

Carcinogénesis y Tumorigénesis

Zolpidem se administró en la dieta a ratas y ratones durante 2 años a dosis de 4, 18, y 80 mg base/kg/día. En ratones, estas dosis son aproximadamente 7, 30, y 140 veces, respectivamente, superiores a la dosis humana recomendada (DHR) de 3,5 mg/día (aproximadamente 2,8 mg de zolpidem base) sobre una base de mg/m². En ratas, estas dosis son aproximadamente 15, 60 y 280 veces, respectivamente, superiores a la DHR sobre una base de mg/m². No se observó evidencia de potencial carcinogénico en ratones. En ratas, se observaron tumores renales (lipoma, liposarcoma) con la administración de dosis intermedias y altas.

GADOR S.A.
[Handwritten signature]
REGISTRO FARMACIUTICARIO
BOGOTÁ
CÓDIGO 4.094.086

GADOR S.A.
[Handwritten signature]
OLGA NOEMÍ GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8253



Mutagénesis

El zolpidem fue negativo en ensayos de toxicología genética in vitro (mutación inversa bacteriana, linfoma de ratón y aberración cromosómica) e in vivo (micronúcleo de ratón).

Deterioro de la fertilidad

La administración oral de zolpidem (dosis de 4, 20 y 100 mg base/kg/día) en ratas, antes y durante el apareamiento, que continuó hasta el día 25 del posparto en el caso de las hembras, provocó ciclos estrales irregulares y prolongó los intervalos precoitales con la administración de la dosis más alta estudiada. La dosis sin efecto para estos hallazgos es aproximadamente 70 veces superior a la DHR sobre una base de mg/m². No se observó deterioro de la fertilidad con ninguna de las dosis estudiadas.

Embarazo

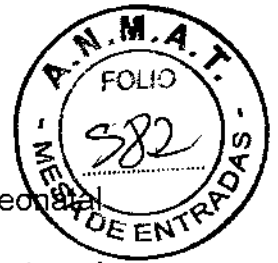
No se dispone de estudios adecuados y bien controlados con zolpidem en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, este medicamento no deberá utilizarse durante el embarazo. Si se prescribe el producto en la mujer en edad fértil, se le debe advertir que contacte a su médico para suspender el tratamiento si tiene la intención de quedar embarazada o si sospecha que está embarazada.

No se han llevado a cabo estudios en niños para evaluar los efectos de la exposición prenatal a zolpidem; no obstante, se reportaron casos de depresión respiratoria neonatal grave al utilizar zolpidem al final del embarazo, especialmente al administrarse conjuntamente con otros depresores del SNC. Los niños nacidos de madres que reciben drogas hipnótico-sedantes pueden sufrir riesgo de síntomas

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniácar
ADELMO F. ABENIACAR
GERADO
D.N.I. 4.094.086

Olga Noemi Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



de abstinencia durante el período postnatal. También se reportó flaccidez neonatal en niños nacidos de madres que recibieron hipnótico-sedantes durante el embarazo.

8 2 5 7

La administración de zolpidem a ratas y conejos preñados resultó en efectos adversos en las crías a dosis mayores que la dosis humana recomendada (DHR) de 3,5 mg/día (aproximadamente 2,8 mg base/día de zolpidem); sin observarse, no obstante, teratogenicidad.

Al administrarse zolpidem a dosis orales de 4, 20 y 100 mg sobre la base/kg/día a ratas preñadas durante el período de organogénesis, se observaron retrasos en la osificación craneal fetal relacionados con la dosis a todas las dosis, salvo la dosis mínima, lo que es aproximadamente 15 veces la DHR sobre una base de mg/m². En conejos tratados con zolpidem a dosis orales de 1, 4 y 16 mg base/kg/día durante la organogénesis, se observó un incremento de la muerte embriofetal y una osificación craneal fetal incompleta a la dosis máxima analizada. La dosis sin efecto observable para la toxicidad embriofetal en conejos es aproximadamente 30 veces la DHR sobre una base de mg/m². La administración de zolpidem en ratas a dosis orales de 4, 20 y 100 mg sobre una base de kg/día durante el último período de embarazo y a través de la lactancia produjo una reducción en el crecimiento de las crías y la supervivencia a todas las dosis, salvo la dosis mínima, lo que es aproximadamente 15 veces la DHR sobre una base de mg/m².

Lactancia

GADOR S.A.
[Handwritten Signature]
ADELMO F. ABENÍZAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
[Handwritten Signature]
OLGA NGEM GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



Zolpidem se excreta por la leche materna. No se conoce el efecto de zolpidem en el lactante. Si el médico considera necesario el uso del fármaco, suspenderá la lactancia.

8253

Uso en Pediatría

Zolpidem sublingual no se recomienda para el uso en niños. No se estableció la seguridad y eficacia de zolpidem en pacientes pediátricos menores de 18 años.

En un estudio de 8 semanas en pacientes pediátricos (de edades entre 6 y 17 años) con insomnio asociado con TDAH, una solución oral de zolpidem a dosis de 0,25 mg/kg al acostarse no redujo la latencia de sueño comparado con placebo. Se reportaron alucinaciones en 7% de los pacientes pediátricos que recibieron zolpidem; en pacientes pediátricos que recibieron placebo no se reportaron alucinaciones.

Uso en Geriatría

En pacientes geriátricos resulta necesario un ajuste de la dosis de zolpidem sublingual. Las drogas sedantes pueden causar confusión y sobresedación en los pacientes afeosos, estos pacientes deberían generalmente comenzar con dosis bajas de zolpidem sublingual y ser cuidadosamente monitoreados [ver Posología y Forma de Administración].

En ensayos clínicos con otras formulaciones de zolpidem (5 mg a 10 mg zolpidem oral) administradas al acostarse, en pacientes geriátricos ocurrieron las siguientes reacciones adversas con una incidencia de por lo menos el 3% para zolpidem y para los cuales la incidencia de zolpidem fue por los menos dos veces la incidencia

GADOR.S.A.

[Handwritten signature]
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

[Handwritten signature]
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8 2 5 3



de placebo: Mareos 3% (placebo 0%), Somnolencia 5% (placebo 2%) y Diarrea 3% (placebo 1%).

La dosis de zolpidem sublingual en pacientes añosos es de 1,75 mg a efectos de minimizar los efectos adversos relacionados con el deterioro de la función motora y/o rendimiento cognitivo y la sensibilidad inusual al uso de hipnótico/sedantes.

Influencia del Sexo sobre la Farmacocinética

En mujeres el clearance de zolpidem en el organismo tras la administración sublingual de una dosis de 3,5 mg de zolpidem sublingual se produce en un índice menor con respecto a los hombres (2.7 mL/min/kg frente a 4.0 mL/min/kg). Los parámetros de la $C_{máx}$ y el AUC de zolpidem fueron aproximadamente 45% más elevados a la misma dosis en mujeres en comparación con hombres. Dado los niveles más elevados en sangre de zolpidem en mujeres en comparación con hombres a una dosis determinada, la dosis de zolpidem sublingual recomendada en mujeres es 1,75 mg, así como la dosis recomendada para adultos hombres es 3,5 mg.

ABUSO Y DEPENDENCIA

Abuso

Estudios sobre potencial de abuso en ex toxicómanos descubrieron que los efectos de dosis únicas de 40 mg de zolpidem oral fueron similares, aunque no idénticos, a diazepam 20 mg, mientras que 10 mg de zolpidem oral resultó difícil de distinguir de placebo.

Debido a que personas con antecedentes de adicción, abuso a la droga o alcoholismo poseen un mayor riesgo de mal uso, abuso y adicción a zolpidem,

GADOR S.A.
[Handwritten signature]
ADELMO F. MENIACAR
MAT. N° 9957
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
[Handwritten signature]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



estos pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados cuando se les administra zolpidem sublingual..

Dependencia

8257

Los hipnóticos-sedantes produjeron signos y síntomas de abstinencia tras la suspensión abrupta del fármaco. Se han reportado desde disforia leve e insomnio a un síndrome de abstinencia que puede incluir calambres musculares y abdominales, vómitos, sudoración, temblor y convulsiones. No obstante, en ensayos clínicos con otras formulaciones de zolpidem oral se reportaron los siguientes efectos adversos incluidos en los criterios DSM-III-R para el retiro no complicado de hipnóticos-sedantes luego de la sustitución por placebo dentro de las 48 horas posteriores al 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 de abuso, dependencia y retiro bajo el uso de zolpidem oral posteriores a la comercialización.

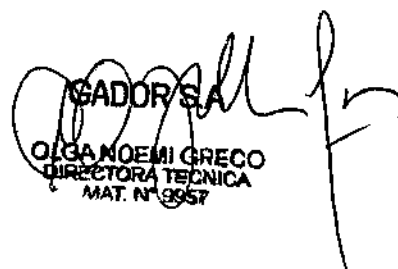
EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS:

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

GADOR S.A.


ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



En pacientes tratados con zolpidem se analizan con ⁸²⁵³mayor detalle las siguientes reacciones adversas graves en la sección del prospecto de "advertencias y precauciones": Efectos depresores del SNC y deterioro al día siguiente, Reacciones anafilácticas y anafilactoides severas, Pensamiento anormal, alteraciones de la conducta y comportamiento complejo, y Efectos de discontinuación [ver Advertencias y Precauciones].

Experiencia en Ensayos Clínicos con Zolpidem Sublingual

A continuación se describen las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia $\geq 2\%$, reportadas en estudios clínicos con zolpidem sublingual (3,5 mg) y en quienes se demostró una mayor incidencia con respecto a la incidencia en el grupo placebo. En el caso de mujeres y otros pacientes que recibieron la dosis de 1,75 mg, la incidencia de reacciones adversas fue similar a la incidencia observada con 3,5 mg de zolpidem sublingual:

Trastornos Gastrointestinales 4% (placebo 2%).

Náuseas 1% (placebo 1%).

Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración 3% (placebo 0%).

Fatiga 1% (placebo 0%).

Desórdenes del Sistema Nervioso 5% (placebo 3%).

Dolor de cabeza 3% (placebo 1%).

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en todos los grupos de tratamiento fueron dolor de cabeza, náuseas y fatiga.

SOBREDOSIS

Signos y Síntomas

GADOR S.A.
[Handwritten signature]
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
[Handwritten signature]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



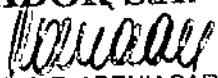
Según la experiencia posterior a la comercialización acerca de sobredosis con zolpidem oral solo, o en combinación con agentes depresores del SNC, se reportó deterioro de la conciencia que osciló de somnolencia a coma, compromiso cardiovascular y/o respiratorio así como desenlaces fatales.

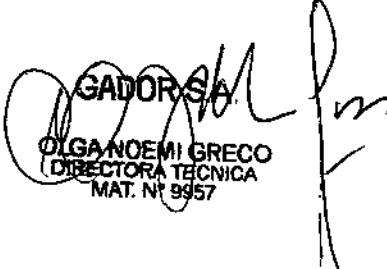
8253

Tratamiento Recomendado

Deberían aplicarse medidas generales de apoyo y tratamiento sintomático junto al lavado gástrico inmediato donde sea pertinente. Según corresponda, deberían administrarse fluidos intravenosos. Se observó una reducción del efecto hipnótico/sedante de zolpidem con flumazenil; por lo tanto flumazenil puede resultar útil; no obstante, la administración de flumazenil puede contribuir a la aparición de síntomas neurológicos (convulsiones). Como en todos los casos de sobredosis, deberían monitorearse todos los parámetros como respiración, pulso, presión arterial, y demás signos junto al empleo de medidas generales de apoyo. La hipotensión y la depresión del SNC deben tratarse mediante la adecuada intervención médica. Los fármacos con propiedades sedantes deben suspenderse tras la sobredosis con zolpidem, aun ante un cuadro de excitación. No se ha establecido la importancia de la diálisis en el tratamiento por sobredosis, a pesar de que estudios de hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal que recibieron dosis terapéuticas demostraron que zolpidem no es dializable. Al igual que con el manejo de cualquier sobredosis, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que el paciente haya ingerido múltiples productos.

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

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIÇAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



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

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

Optativamente otros Centros de Toxicología".

8 2 5 3

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Su médico le ha prescrito SOMIT[®] SL para ayudarlo a dormir. La siguiente información tiene el propósito de guiarlo con respecto al uso seguro de este medicamento. Esta información no reemplaza las indicaciones de su médico. Si usted posee alguna pregunta sobre los comprimidos de SOMIT[®] SL, consulte con su médico.

QUÉ ES SOMIT[®] SL?

SOMIT[®] SL es un medicamento hipnótico-sedante (para dormir). SOMIT[®] SL se utiliza en adultos para el tratamiento de un problema para dormir denominado insomnio. Muchas personas tienen dificultad en volver a dormirse después de un despertar en medio de la noche. SOMIT[®] SL ha sido creado para tratar específicamente este problema

ANTES DE USAR SOMIT[®] SL

SOMIT[®] SL puede no ser adecuado para usted. Antes de comenzar a tomar SOMIT[®] SL, informe a su médico sobre todas sus afecciones de salud, incluso si usted:

- tiene antecedentes de depresión, enfermedad mental o pensamientos suicidas
- tiene antecedentes de abuso o adicción a drogas o alcohol

GADOR S.A.

Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



- tiene enfermedad hepática o renal
- sufre problemas respiratorios o enfermedad pulmonar
- está embarazada, planea quedar embarazada o está amamantando

0 4 5 3

Informe a su médico todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y no recetados, vitaminas y suplementos de hierbas. Los medicamentos pueden interactuar entre sí, y, en algunos casos, causar efectos colaterales graves.

Su médico le informará si puede tomar SOMIT[®] SL con sus otros medicamentos.

Sepa los medicamentos que toma. No tome SOMIT[®] SL con cualquier otro medicamento que lo pueda hacer dormir.

Quiénes no deben tomar SOMIT[®] SL

- No tomar SOMIT[®] SL si es alérgico a zolpidem o algún otro componente de SOMIT[®] SL.
- No tomar SOMIT[®] SL si ha sufrido una reacción alérgica a medicamentos que contienen zolpidem.

Los síntomas de una reacción alérgica grave con SOMIT[®] SL pueden incluir:

- inflamación del rostro, los labios y la garganta que puede causar dificultad para respirar o tragar
- náuseas y vómitos

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

- Tomar SOMIT[®] SL exactamente del modo prescrito por su médico.
- No tomar SOMIT[®] SL si bebió alcohol esa noche o antes de acostarse.
- Mientras está en la cama, saque el comprimido del blíster y coloque el mismo debajo de su lengua; deje que se disuelva por completo. No lo trague entero.

GADOR S.A.

[Firma]
ADELMO F. ALFONSO
APOC. 1.10
D.N.I. 4.004.086

GADOR S.A.
[Firma]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9157



- No debe tomar SOMIT[®] SL con la comida o inmediatamente después de la comida. SOMIT[®] SL puede ayudarlo a quedarse dormido más rápido cuando lo toma con el estómago vacío.

253

- Consulte con su médico si su insomnio empeora o si no mejora dentro de 7 a 10 días. Esto puede significar que existe otra afección que está causando su problema para dormir.

- Si toma demasiado SOMIT[®] SL o una sobredosis, debe recibir tratamiento de emergencia.

MODO DE CONSERVACIÓN

- Conserve SOMIT[®] SL a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C)
- Sólo abrir el blíster cuándo esté listo para usar SOMIT[®] SL
- Mantener SOMIT[®] SL y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

EFFECTOS INDESEABLES

SOMIT[®] SL puede causar efectos colaterales graves, entre ellos:

- Levantarse de la cama sin estar totalmente despierto y realizar una actividad que no sabe que está haciendo.
- Pensamientos y conductas anormales. Los síntomas incluyen conductas más agresivas o fuera de lo normal, confusión, agitación, alucinaciones, empeoramiento de la depresión y pensamientos o acciones suicidas.
- Pérdida de la memoria.
- Ansiedad
- Reacciones alérgicas graves. Los síntomas incluyen inflamación de la lengua o la garganta, dificultad para respirar, y náuseas y vómitos. Busque ayuda médica de emergencia si sufre alguno de estos síntomas después de tomar SOMIT[®] SL.

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094 026

Olga Noemi Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 9957



Llame a su médico inmediatamente si presenta alguno de los efectos colaterales mencionados anteriormente o algún otro efecto colateral que le preocupa durante el tratamiento con SOMIT® SL. Los efectos colaterales más comunes de SOMIT SL son:

- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Fatiga

8 2 5 3

Incluso si usted sigue las Instrucciones de Uso, aún puede sentirse somnoliento en la mañana posterior a la toma de SOMIT® SL. No conduzca ni realice actividades peligrosas después de tomar SOMIT® SL hasta que esté totalmente despierto.

Estos no son todos los efectos colaterales de SOMIT® SL. Consulte con su médico más información.

RECORDATORIO

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA SOMIT® SL

Siga las Instrucciones para el uso apropiado del medicamento cuando tome SOMIT® SL. Si no sigue las instrucciones de uso, podría estar somnoliento durante la mañana sin saberlo.

- Sólo tome un comprimido por noche, si su médico se lo indica.
- Sólo tome SOMIT® SL si puede permanecer en la cama, al menos, 4 horas más.

SOMIT® SL puede causar efectos colaterales graves, entre ellos:

- Después de tomar SOMIT® SL, puede levantarse de la cama sin estar totalmente despierto y hacer alguna actividad sin saber lo que está haciendo. A la

GADOR S.A.

Adelmo E. Abenigacap
ADELMO E. ABENIGACAP
APODERADO
D.N.I. 4.094.028

Olga Noemi Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



mañana siguiente, quizá no recuerde lo que hizo durante la noche. Tiene más chances de hacer estas actividades si bebió alcohol ese día o tomó otros medicamentos que le provocan somnolencia con SOMIT® SL. Las actividades informadas incluyen:

- conducir un automóvil ("conducir dormido")
- cocinar y comer alimentos
- hablar por teléfono
- tener relaciones sexuales
- caminar dormido

825

Comuníquese con su médico de inmediato si descubre que ha realizado alguna de las siguientes actividades después de tomar SOMIT® SL.

INSTRUCCIONES DE USO DEL MEDICAMENTO

Siga estas Instrucciones de Uso cuando tome SOMIT® SL. Si no sigue estas instrucciones, podría sentirse somnoliento durante la mañana sin darse cuenta de ello.

- Sólo tome 1 comprimido por noche.
- Sólo tome SOMIT® SL si puede permanecer al menos 4 horas más en la cama previo al horario previsto para despertarse.

Si usa SOMIT® SL incorrectamente puede sentir somnolencia a la mañana siguiente.

Antes de acostarse:

- Coloque sólo 1 comprimido, en su blíster, de SOMIT® SL al lado de su cama y tenga un reloj cerca.

GADOR S.A.
Abeni
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

Olga Noemi Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



- Sólo abra el blíster de SOMIT® SL cuando esté listo para usarlo.
- Cuando vaya a tomar SOMIT® SL retire el comprimido del blíster.
- Mientras se encuentra en la cama, coloque el comprimido de SOMIT® SL debajo de la lengua y deje que se disuelva por completo, y luego tráguelo. No lo trague entero.

Cuando se despierte por la mañana, asegúrese de que hayan pasado al menos 4 horas desde que tomó SOMIT® SL y de que se siente totalmente despierto para conducir. No realice actividades peligrosas hasta conocer cómo influye SOMIT® SL sobre usted.

PRESENTACIONES:

SOMIT® SL 1,75: envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 500 y 1000 comprimidos sublinguales, siendo los 2 últimos Uso Exclusivo Hospitalario.

SOMIT® SL 3,75: envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 500 y 1000 comprimidos sublinguales, siendo los 2 últimos Uso Exclusivo Hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente inferior a 30°C.

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

"Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños"

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniaca
ADELMO F. ABENIACA
APODERADO
D.N.I. 4.094 058

Olga Noemi Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8 2 5 3



GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Argentina .Tel: (011) 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 43.121

Fecha última revisión: ___/___

GADOR S.A.
Abeniagar
ADELMO F. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I. 4.094 089

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9957