



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

DISPOSICIÓN N° 2413

BUENOS AIRES, 25 ABR 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008540-10-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ROSPAW S.R.L. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

[Firma manuscrita]



DISPOSICIÓN N° 2413

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

5 . Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 425/10.



DISPOSICIÓN N° 2413

Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.7.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DORMI ROS y nombre/s genérico/s ZOLPIDEM HEMITARTRATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por ROSPAW S.R.L., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

DISPOSICIÓN N° 2413



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

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-008540-10-9

DISPOSICIÓN N°: 2413

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.7.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **2413**

Nombre comercial: DORMI ROS.

Nombre/s genérico/s: ZOLPIDEM HEMITARTRATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: J.A. GARCIA N° 5420, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (solo elaboración); GALICIA N° 2652/66, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (elaboración y acondicionamiento) y CORONEL CHILAVERT N° 1124/26, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (solo acondicionamiento).

S.
Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DORMI ROS.

Clasificación ATC: NO5C F02.

Indicación/es autorizada/s: Zolpidem está indicado para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario (DSM IV). También ha demostrado disminuir la latencia del sueño hasta 35 días en estudios clínicos controlados. Los ensayos clínicos realizados que avalan la eficacia fueron de 4-5 semanas de duración, con

AM



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

evaluaciones finales formales de la latencia del sueño, realizadas al final del tratamiento.

Concentración/es: 10 mg DE ZOLPIDEM HEMITARTRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ZOLPIDEM HEMITARTRATO 10 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.00 mg, CROSCARMELOSA SODICA 2.40 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 21.62 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.10 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 64.88 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.10 mg, OPADRY YS-1 3 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC

Presentación: ENVASES CON 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS SEIS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS SEIS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE desde: 15°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

DISPOSICIÓN Nº: **2413**

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° **2413**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Orsingher'.

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-008540-10-9

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 2413, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por ROSPAW S.R.L., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DORMI ROS.

Nombre/s genérico/s: ZOLPIDEM HEMITARTRATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: J.A. GARCIA N° 5420, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (solo elaboración); GALICIA N° 2652/66, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (elaboración y acondicionamiento) y CORONEL CHILAVERT N° 1124/26, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (solo acondicionamiento).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.7.

Nombre Comercial: DORMI ROS.

Clasificación ATC: NO5C F02.

Indicación/es autorizada/s: Zolpidem está indicado para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario (DSM IV). También ha demostrado disminuir la latencia del sueño hasta 35 días en estudios clínicos controlados. Los ensayos clínicos realizados que avalan la eficacia fueron de 4-5 semanas de duración, con evaluaciones finales formales de la latencia del sueño, realizadas al final del tratamiento.

Concentración/es: 10 mg DE ZOLPIDEM HEMITARTRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ZOLPIDEM HEMITARTRATO 10 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.00 mg, CROSCARMELOSA SODICA 2.40 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 21.62 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.10 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 64.88 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.10 mg, OPADRY YS-1 3 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC

Presentación: ENVASES CON 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS SEIS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60,



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

100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS SEIS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

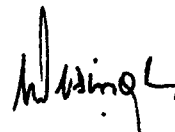
Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE desde: 15°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Se extiende a ROSPAW S.R.L. el Certificado N° **56679**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de _____ de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **2413**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Proyecto de Rotulo
DORMI-ROS
ZOLPIDEM 10mg
 Comprimidos recubiertos



Industria Argentina
 Contenido: 10 comprimidos

Venta bajo receta archivada- PSI IV

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:
 Zolpidem hemitartrato 10mg; Lactosa monohidrato 64,88mg; Celulosa microcristalina 21,62mg; Croscarmelosa sódica 2,4mg; Estearato de magnesio 1mg; Dióxido de silicio coloidal 0,1mg, Opadry YS-1 3mg; Oxido de hierro amarillo 0,1mg

POSOLOGIA:

Ver prospecto adjunto.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
 Certificado N°:

Lote N°:

Vencimiento:

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente (15 a 30 °C) y en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LABORATORIO ROSPAW SRL

Santos Dumont 4744 - Buenos Aires-
 Director Técnico: Dr. Jorge Podolsky -Farmacéutico

NOTA: El mismo texto se utiliza para las presentaciones de 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo las 6 últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

Laboratorio ROSPAW s.r.l.

LAURA A. SCHOTTLENDER
 FARMACEUTICA M.N. 3932
 CO-DIRECTORA TECNICA

Proyecto de Prospecto**DORMI-ROS****ZOLPIDEM 10mg**

Comprimidos recubiertos



Industria Argentina

Venta bajo receta archivada- PSI IV

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Zolpidem hemitartrato 10mg; Lactosa monohidrato 64,88mg; Celulosa microcristalina 21,62mg; Croscarmelosa sódica 2,4mg; Estearato de magnesio 1mg; Dióxido de silicio coloidal 0,1mg, Opadry YS-1 3mg; Oxido de hierro amarillo 0,1mg

ACCION TERAPEUTICA

Hipnótico- (Clasificación ATC N05C F02).

INDICACIONES Y USO

Zolpidem está indicado para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario (DSM IV).

Zolpidem también ha demostrado disminuir la latencia del sueño hasta 35 días en estudios clínicos controlados.

Los ensayos clínicos realizados que avalan la eficacia fueron de 4-5 semanas de duración, con evaluaciones finales formales de la latencia del sueño, realizadas al final del tratamiento.

FARMACOLOGIA CLINICA:**MECANISMO DE ACCIÓN**

Se considera la hipótesis de que la modulación de la subunidad del complejo macromolecular del canal de cloro del GABAA es responsable de las propiedades sedantes, anticonvulsivantes, ansiolíticas y miorrelajantes del fármaco. El principal sitio modulador del complejo receptor GABAA está localizado en su subunidad alfa y se denomina receptor a benzodiazepinas (BZ) o receptor omega (w).

Se han identificado al menos tres subtipos del receptor w.

Aunque Zolpidem es un agente hipnótico con una estructura química no relacionada a las benzodiazepinas, barbitúricos y otros fármacos con propiedades hipnóticas conocidas, interactúa con un complejo receptor GABA-BZ y comparte algunas de las propiedades farmacológicas de las benzodiazepinas. A diferencia de las benzodiazepinas, que se unen no selectivamente y activan todos los subtipos del receptor omega, Zolpidem se une in vitro con el receptor w1 preferentemente, con un alto índice de afinidad a las subunidades alfa1/alfa5. El receptor w1 se encuentra principalmente en la lámina IV de las regiones sensoro motoras corticales, sustancia nigra (pan reticulata), capa molecular del cerebelo, bulbo olfativo, complejo talámico ventral, protuberancia, colículo inferior y globo pálido. Esta unión selectiva de Zolpidem al receptor BZ1 no es absoluta, pero puede explicar la ausencia relativa del efecto miorrelajante y anticonvulsivante en estudios en animales, así como la preservación del sueño profundo (estadio 3 y 4) en estudios en humanos de Zolpidem a dosis hipnóticas.

Laboratorio ROSPAW s.r.l.

Laura A. Schottlander
 LAURA A. SCHOTTLANDER
 FARMACEUTICA M.N. 9832
 CO-DIRECTORA TECNICA

FAMACOCINETICA

El perfil farmacocinético de Zolpidem se caracteriza por una rápida absorción en el tracto gastrointestinal y una vida media de eliminación corta ($T_{1/2}$) en sujetos sanos. La vida media de eliminación promedio de Zolpidem fue de 2,6 (rango: 1,4 a 4,5) y 2,5 (rango: 1,4 a 3,8) horas para los comprimidos de 5 a 20 mg, respectivamente.

Zolpidem se convierte a metabolitos inactivos que son eliminados primariamente por excreción renal. Zolpidem mostró cinética lineal en el rango de dosis de 5 a 20 mg. La unión total a proteínas se halló en $92,5 \pm 0,1\%$ y permaneció constante, independientemente de la concentración, entre 40 y 790 ng/ml. Zolpidem no se acumuló en adultos jóvenes luego de la administración nocturna de comprimidos de tartrato de Zolpidem 20mg durante 2 semanas.

Un estudio en voluntarios sanos demostró que con alimentos, el ABC y la C_{max} medias disminuyeron en un 15% y 25%, respectivamente, mientras que la T_{max} media se prolongó en un 60% (de 1,4 a 2,2h). La vida media permaneció sin cambios. Estos resultados sugieren que para un comienzo más rápido del sueño, Zolpidem no debe administrarse con o inmediatamente después de una comida.

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

Se comparó la farmacocinética de Zolpidem en pacientes con insuficiencia hepática crónica con los resultados en sujetos sanos. Luego de una dosis oral única de Zolpidem 20mg, la C_{max} y el ABC medias fueron dos veces (250 vs 499 ng/ml) y cinco veces (788 vs 4203ng.h/ml) mayores, respectivamente, en pacientes con compromiso hepático. La T_{max} no cambió. El promedio de vida media en pacientes cirróticos de 9,9h (rango: 4,1 a 25,8h) fue mayor que el observado en sujetos sanos de 2,2h (rango: 1,6 a 2,4h). La posología en pacientes con insuficiencia hepática, deberá modificarse. (Ver Advertencias-Precauciones-Posología y Forma de Administración).

Se estudió la farmacocinética de Zolpidem en pacientes con insuficiencia renal terminal (CICR promedio= $6,5 \pm 1,5$ ml/min) sometidos a hemodiálisis tres veces por semana, que recibieron Zolpidem 10mg por vía oral todos los días durante 14 ó 21 días.

La farmacocinética de Zolpidem no fue significativamente diferente en pacientes con deterioro de la función renal. No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función renal. No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con función renal comprometida. Como precaución general estos pacientes deben ser monitoreados estrechamente.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Zolpidem no debe prescribirse por períodos mayores a 1 mes.

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

Posología en adultos:

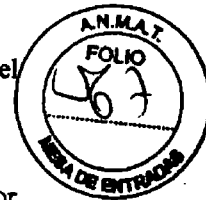
La dosis de Zolpidem debe individualizarse.

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

Poblaciones especiales:

Los pacientes ańosos pueden ser especialmente sensibles a los efectos de Zolpidem.

Los pacientes con insuficiencia hepática no depuran el fármaco tan rápidamente como los individuos sanos.



Laboratorio ROSPAW s.r.l.

Laura A. Schottlander
LAURA A. SCHOTTLANDER
FARMACEUTICA M.N. 9932
CO-DIRECTORA TECNICA



En estos pacientes se recomienda una dosis inicial de 5 mg.

Administración con depresores del SNC:

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

Dosis diaria máxima:

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

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Zolpidem o a alguno de los excipientes de la formulación.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

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

Reacciones anafilácticas y anafilactoides severas:

Se han reportado casos raros de angioedema que involucraron lengua, glotis o laringe, en pacientes, luego de tomar la primera dosis o las dosis subsiguientes de sedantes/hipnóticos, incluyendo Zolpidem. Algunos pacientes han tenido síntomas adicionales como disnea, edema de glotis, náuseas y vómitos, que sugieren anafilaxia. Algunos pacientes requirieron tratamiento médico urgente. Si el angioedema compromete garganta, glotis o laringe, puede ocurrir obstrucción de la vía aérea y puede ser fatal.

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

Pensamiento anormal y cambios conductuales:

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

Se han reportado alucinaciones visuales y auditivas, cambios conductuales (conductas bizarras), agitación y despersonalización.

Comportamientos complejos como: conducir "no completamente despierto" luego de la ingesta de un sedante/hipnótico, con amnesia del evento, han sido reportados.

Estos eventos pueden ocurrir en pacientes que nunca han recibido sedantes/hipnóticos, así como en personas que ya los han recibido.

Laboratorio ROSPAW s.r.l. 3

Laura A. Schott
LAURA A. SCHOTT
FARMACEUTICA M.N. 9832
CO-DIRECTORA TECNICA

2413⁶



Aunque los comportamientos complejos como el citado, pueden ocurrir con Zolpidem (como monodroga) a dosis terapéuticas, el uso de alcohol y otros depresores del SNC con Zolpidem parece incrementar el riesgo de estos comportamientos, así como el uso de Zolpidem en dosis mayores a las dosis recomendadas.

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

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

Pueden ocurrir amnesia, ansiedad y otros síntomas neuropsiquiátricos impredeciblemente.

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

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

Efectos por discontinuación del fármaco:

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

Efectos depresores del SNC:

Zolpidem, como otros fármacos sedantes/hipnóticos, tiene efectos depresores del SNC. Debido al rápido comienzo de acción, Zolpidem debe ingerirse inmediatamente antes de acostarse.


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

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

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes:

La experiencia clínica con Zolpidem en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Se deberá tener precaución al usar Zolpidem en pacientes con enfermedades o condiciones que pudieran afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas. Aunque los estudios no mostraron efectos depresores respiratorios a dosis hipnóticas de Zolpidem en sujetos normales o en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve a moderada (EPOC), se observó una reducción en el Índice Total de despertares con una reducción en la menor saturación de oxígeno y un aumento en las ocasiones de des-saturación de oxígeno por debajo del 80% y 90%, en pacientes con apnea del sueño leve a moderada tratados con Zolpidem (10 mg) comparado con placebo. Sin embargo, deben observarse las precauciones si se prescribe a pacientes con función respiratoria comprometida, dado que los sedantes/hipnóticos

Laboratorio ROSPAW s.r.l. 4


LAURA A. SCHOTTLANDER
FARMACEUTICA M.N. 9932
CO-DIRECTORA TÉCNICA

tienen la capacidad de deprimir el impulso respiratorio. Se han recibido reportes post-comercialización de insuficiencia respiratoria, la mayoría de los cuales involucraban pacientes con deterioro respiratorio pre-existente. Los datos sobre pacientes con insuficiencia renal terminal tratados repetidamente con Zolpidem no demostraron acumulación del fármaco ni alteraciones en los parámetros farmacocinéticos.

En los pacientes con deterioro de la función renal no son necesarios los ajustes de dosis; sin embargo, estos pacientes deben ser monitoreados estrechamente (Ver Farmacocinética).

Un estudio realizado en sujetos con deterioro hepático mostró eliminación prolongada en este grupo, por lo tanto, el tratamiento debe iniciarse con 5 mg en los pacientes con compromiso hepático, y los mismos deben ser monitoreados estrechamente.

Uso en depresión:

Como con otros fármacos sedantes/hipnóticos, Zolpidem debe administrarse con precaución en pacientes que muestran síntomas de depresión. Puede presentarse ideación suicida en estos pacientes, que requieran medidas especiales de protección.

En este grupo de pacientes es más común la sobredosis intencional; por lo tanto, para estos pacientes debe prescribirse cada vez, la menor cantidad de fármaco posible.

Pacientes pediátricos:

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

Pruebas de laboratorio

Monitoreo:

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

Interferencia con las pruebas de laboratorio:

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

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS:

Fármacos con acción en el SNC:

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

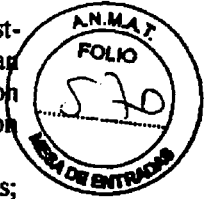
La Imipramina en combinación con Zolpidem no produjo interacción farmacocinética además de un 20% de disminución en los niveles máximos de Imipramina, pero hubo un efecto aditivo sobre la disminución del estado de alerta.

En forma similar, la Clorpromazina en combinación con Zolpidem no produjo interacción farmacocinética, pero hubo un efecto aditivo de la disminución del estado de alerta y el rendimiento psicomotor.

La ausencia de una interacción farmacológica luego de la administración de una dosis única no sería extensiva a la administración crónica del fármaco.

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

Un estudio de interacción de dosis única de 10 mg y Fluoxetina 20 mg a niveles de estado estacionario en voluntarios varones sanos no demostró ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa. Cuando se evaluaron dosis múltiples de Zolpidem y Fluoxetina a concentraciones de estado de equilibrio en



5
Laboratorio ROSPAW s.r.l.

Laura A. Schottlender
LAURA A. SCHOTTLENDER
FARMACEUTICA M.N. 9932
CO-DIRECTORA TÉCNICA



mujeres sanas, el único cambio significativo fue un aumento del 17% en la vida media de Zolpidem. No hubo evidencia de un efecto aditivo en el rendimiento psicomotor. Luego de la administración de cinco dosis nocturnas consecutivas de Zolpidem de 10 mg en presencia de Sertralina 50 mg (17 dosis diarias consecutivas, a las 7:00 AM, en voluntarias sanas), la Cmax de Zolpidem fue significativamente superior (43%) y la Tmax disminuyó significativamente (53%).

La farmacocinética de Sertralina y N-desmetilsertralina no se vieron afectadas por el Zolpidem.

Dado que las evaluaciones sistemáticas de Zolpidem en combinación con otros fármacos que actúan en el SNC ha sido limitada, debe tenerse precaución con el uso de cualquier fármaco con acción sobre el SNC conjuntamente con Zolpidem. Cualquier fármaco con efecto depresor sobre el SNC, podría potenciar el efecto depresor de Zolpidem sobre el SNC.

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

Un estudio de interacción en voluntarios sanos, entre Itraconazol (200 mg una vez por día durante 4 días) y una dosis única de Zolpidem (10 mg) administrado 5 horas después de la última dosis de Itraconazol, resultó en un aumento del 34% en la ABCO-∞ de Zolpidem. No hubo efectos farmacodinámicos significativos de Zolpidem sobre la somnolencia subjetiva, balanceo postural o rendimiento psicomotor.

Un estudio de interacción en voluntarias sanas entre 5 dosis diarias consecutivas de Rifampicina (600 mg) y una dosis única de Zolpidem (20 mg) administrada 17 horas después de la última dosis de Rifampicina mostró reducciones significativas del ABC (-73%), Cmax (-58%), y T1/2 (-36%) de Zolpidem junto con reducciones significativas en los efectos farmacodinámicos de Zolpidem.

Otros fármacos:

Un estudio que incluyó combinaciones de Cimetidina/Zolpidem y Ranitidina/ Zolpidem mostró ausencia de efecto de alguno de los fármacos sobre la farmacocinética o farmacodinamia de Zolpidem.

Zolpidem no tuvo efecto sobre la cinética de la Digoxina y no afectó el tiempo de protrombina cuando se administró con Warfarina en sujetos normales.

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

EMBARAZO:

No obstante ningún efecto teratogénico embriotóxico ha sido puesto en evidencia en animales, como medida de precaución, este medicamento no debe administrarse durante el embarazo. Si se prescribe a una mujer en período fértil deberá advertirse de la necesidad de interrumpir el tratamiento.

Recién nacidos de madres que tomaron Zolpidem al inicio o al final del embarazo, pueden presentar síntomas como hipotermia, hipotonía y moderada depresión respiratoria. El niño puede presentar síntomas de abstinencia, aunque no se evidenció con Zolpidem.

LACTANCIA:

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

USO EN GERIATRÍA:

Laboratorio ROSPAW's.r.l.

LAURA A. SCHÖTTLENDER
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

Para un conjunto de pacientes que recibieron Zolpidem a dosis <10 mg o placebo, hubo tres eventos adversos que ocurrieron con una incidencia de al menos el 3% para Zolpidem y para los cuales la incidencia con Zolpidem fue al menos dos veces la incidencia con placebo (es decir, podrían considerarse relacionados al fármaco).



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

Otros síntomas reportados: caídas, confusión, entre otros.

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

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

Los eventos adversos se clasifican adicionalmente por categorías de sistema de clase orgánico y se enumeran en orden de frecuencia descendente usando las siguientes definiciones: los eventos adversos frecuentes se definen como aquellos que ocurren en más de 1/100 sujetos; los eventos adversos infrecuentes son aquellos que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes; los eventos raros son aquellos que ocurren en menos de 1/1000 pacientes.

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

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

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

Sistema nervioso central y periférico: Frecuentes: ataxia, confusión, euforia, insomnio, vértigo. Infrecuentes: agitación, disminución de la cognición, indiferencia, dificultad para concentrarse, disartria, labilidad emocional, alucinaciones, hipoestesia, ilusiones, calambres en miembros inferiores, migraña, parestesias, sueño (luego de la administración diurna), trastornos del discurso, estupor, temblor. Raros: marcha anormal, pensamiento anormal, reacción agresiva, apatía, aumento del apetito, disminución de la libido, delirio, demencia, despersonalización, disfasia, sensación de extrañeza, hipoquinesia, hipotonía, histeria, sensación de estar intoxicado, reacción

7
Laboratorio ROSPAW s.r.l.

Laura A. Schottlander
LAURA A. SCHOTTLENDER
FARMACEUTICA M.N. 9932
CO-DIRECTORA TECNICA



maníaca, neuralgia, neuritis, neuropatía, neurosis, ataques de pánico, parestia, trastorno de la personalidad, sonambulismo, intentos de suicidio, tetania, bostezos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ABUSO Y DEPENDENCIA:

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

Se han recibido raros reportes de abuso, dependencia y abstinencia postcomercialización.

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

SOBREDOSIS:

Laboratorio ROSPAW s.r.l.

Laura SORDI TENDER
FARMACEUTICA M.M.F. S.p.A.
CO-DIRECTORA TECNICA

**Signos y síntomas:**

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

Tratamiento orientativo:

Deben usarse medidas sintomáticas y de soporte junto con lavado gástrico inmediato cuando corresponda. Deben administrarse líquidos intravenosos según necesidad. El Flumazenil puede ser útil. Como en todos los casos de sobredosis de fármacos, deben monitorearse la respiración, pulso, presión arterial y otros signos apropiados y deben emplearse medidas generales de soporte. La hipotensión y la depresión del SNC deben monitorearse y tratarse con la intervención médica apropiada. Los fármacos sedantes deben suspenderse luego de la sobredosis de Zolpidem, aún cuando haya excitación. El valor de la diálisis en el tratamiento de la sobredosis no se ha determinado, aunque en estudios de hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal que recibían dosis terapéuticas se demostró que Zolpidem no es dializable.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01)4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648/4658-7777

Hospital Fernández: (01) 4801-7767

Optativamente, otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

DORMI-ROS/ZOLPIDEM 10mg: Envases conteniendo 10, 14, 20, 28 y 30 comprimidos recubiertos. Uso hospitalario: Envases conteniendo 50, 56, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente (15 a 30 °C) y en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Fecha de última revisión:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Director Técnico: Jorge Podolsky -Farmacéutico

LABORATORIO ROSPAW SRL

Santos Dumont 4744 - Buenos Aires

Laboratorio ROSPAW s.r.l.

Laura A. Schmitz
LAURA A. SCHMITZ
FARMACEUTICA M.N. 9832
CO-DIRECTORA TÉCNICA