



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 5575

BUENOS AIRES, 15 AGO 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018357-09-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y rótulos para la Especialidad Medicinal denominada AMBIEN CR / ZOLPIDEM TARTRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA; 6,25mg y 12,5mg, aprobada por Certificado N° 54.610.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y 2349/97.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad



DISPOSICIÓN N° 5 5 7 5

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 171 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y rótulos presentado para la Especialidad Medicinal denominada AMBIEN CR / ZOLPIDEM TARTRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN PROLONGADA; 6,25mg y 12,5mg, aprobada por Certificado N° 54.610 y Disposición N° 4037/08, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 86 a 108, 113 a 135, 140 a 162 (prospectos), 83 a 84, 110 a 111 y 137 a 138 (rótulos) .

MB
AS



DISPOSICIÓN N° 5 5 7 5

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4037/08 los prospectos autorizados por las fojas 86 a 108 (prospectos) y 83 a 84 (rótulos), de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.610 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-018357-09-3

DISPOSICION N° 5 5 7 5

nc

JMB

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



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES


El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº. **5.575**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.610 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AMBIEN CR / ZOLPIDEM TARTRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN PROLONGADA; 6,25mg y 12,5mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4037/08.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-012002-07-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos y rótulos.	Anexo de Disposición Nº 4037/08.-	Prospectos de fs. 86 a 108, 113 a 135 y 140 a 162, corresponde desglosar de fs. 86 a 108.- Rótulos de fs. 83 a 84, 110 a 111 y 137 a 138, corresponde desglosar de fs. 83 a 84.-

 MB



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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


El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

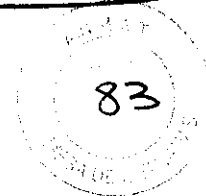
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.610 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de 15 AGO 2011

Expediente N° 1-0047-0000-018357-09-3

DISPOSICIÓN N° **5 5 7 5**

nc


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

**PROYECTO DE ROTULO**

AMBIEN®CR
ZOLPIDEM TARTRATO 6,25 mg
Comprimidos recubiertos de liberación controlada – vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – Lista IV
INDUSTRIA FRANCESA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de 6,25 mg contiene:
Zolpidem tartrato 6,25 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Glicolato de almidón sódico tipo A; Hipromelosa; Estearato de magnesio; Sílice coloidal anhidro; Oxido de hierro rojo (E172); Hidrogenotartrato de potasio; Dióxido de titanio; Macrogol; c.s.

NO UTILIZAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA

POSOLÓGIA: Según prescripción médica.

Contenido: 28 comprimidos

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30° C

Lote:

Vence:

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

Elaborado en: Sanofi Winthrop Industrie, 30-38 Gustave Eiffel, 37001 Tours - Francia
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 54.610
Dirección Técnica: Verónica Aguilar, Farmacéutica.

sanofi-aventis Argentina S.A.

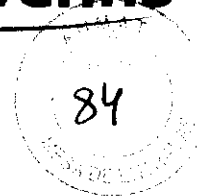
Av. Int.Tomkinson 2054, (B1642EMU) San Isidro, Provincia de Buenos Aires - Argentina

Se deja expresa constancia que idéntico texto se utilizará para los diferentes envases.


Sanofi-aventis Argentina S.A.
A. N. O. C. 54.610
Dirección Técnica







PROYECTO DE ROTULO

**AMBIEN@CR
ZOLPIDEM TARTRATO 12,5 mg**

Comprimidos recubiertos de liberación controlada – vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – Lista IV
INDUSTRIA FRANCESA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de 12,5 mg contiene:
Zolpidem tartrato 12,5 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Glicolato de almidón sódico tipo A; Hipromelosa; Estearato de magnesio; Sílice coloidal anhidro; Oxido de hierro amarillo (E172); Hidrogenotarttrato de potasio; Dióxido de titanio; Macrogol; Laca aluminica carmín de índigo (E 132); c.s.

NO UTILIZAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA

POSOLOGÍA: Según prescripción médica.

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30° C

Lote:

Vence:

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

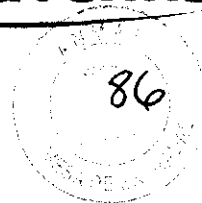
MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en: Sanofi Winthrop Industrie, 30-38 Gustave Eiffel, 37001 Tours - Francia
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 54.610
Dirección Técnica: Verónica Aguilar, Farmacéutica.

sanofi-aventis Argentina S.A.

Av. Int. Tomkinson 2054, (B1642EMU) San Isidro, Provincia de Buenos Aires - Argentina

Se deja expresa constancia que idéntico texto se utilizará para los diferentes envases.



PROYECTO DE PROSPECTO

AMBIEN®CR
ZOLPIDEM TARTRATO 6,25 y 12,5 mg
Comprimido recubierto de liberación controlada – vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – Lista IV

Industria Francesa

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de **6,25 mg** contiene:

Zolpidem tartrato 6,25 mg

Excipientes: Lactosa monohidratada 138,913 mg; Celulosa microcristalina 50,0 mg; Glicolato de almidón sódico tipo A: 4,75 mg; Hipromelosa 43,425 mg; Estearato de magnesio 2,5 mg; Anhídrido de silicio coloidal 0,5 mg; Oxido de Hierro rojo (E172) 0,199 mg; Tartrato hidrogenado de potasio 10,0 mg; Dióxido de titanio 2,463; Macrogol 1,0 mg

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de **12,5 mg** contiene:

Zolpidem tartrato 12,5 mg

Excipientes: Lactosa monohidratada 138,913 mg; Celulosa microcristalina 50,0 mg; Glicolato de almidón sódico tipo A: 4,75 mg; Hipromelosa 37,175 mg; Estearato de magnesio 2,5 mg; Anhídrido de silicio coloidal 0,5 mg; Oxido de Hierro (E172) 0,062 mg; Tartrato hidrogenado de potasio 10,0 mg; Dióxido de titanio 2,054 mg; Macrogol 1,0 mg; Laca de aluminio índigo carmín (E132) 0,546 mg

NO USAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA

ACCION TERAPÉUTICA

Hipnótico. Sedante.

Código ATC: N05C F02

INDICACIONES

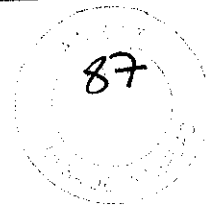
AMBIEN®CR (zolpidem tartrato comprimido recubierto de liberación controlada) está indicado para el tratamiento del insomnio caracterizado por dificultades en el inicio y/o mantenimiento del sueño (*medido por el tiempo en despertar luego de iniciado el sueño*).

Los ensayos clínicos realizados en apoyo de la eficacia fueron de hasta 3 semanas de duración (usando mediciones de polisomnografía de hasta 2 semanas en adultos y pacientes de edad avanzada) y 24 semanas de duración (utilizando evaluación reportada por el paciente, en pacientes adultos solamente).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Se presume que la modulación del complejo macromolecular receptor GABA_A canal de cloro es responsable de las propiedades sedantes, anticonvulsivantes, ansiolíticas y miorrelajantes de la droga. El principal sitio modulador del complejo receptor GABA_A se localiza en su subunidad alfa (α) y es referido como receptor benzodiazepínico (BZ).



El zolpidem, la porción activa del tartrato de zolpidem, es un agente hipnótico cuya estructura química no se relaciona con benzodiazepinas, barbitúricos, pirrolpirazinas, pirazolpirimidinas u otros agentes hipnóticos conocidos. En contraste con las benzodiazepinas, quienes se combinan no selectivamente y activan todos los subtipos de receptores BZ; el zolpidem *in vitro* se liga preferencialmente al receptor BZ₁ con un alto rango de afinidad por las subunidades alfa₁/alfa₅. El receptor BZ₁ se encuentra primariamente en la Lámina IV de regiones sensoriomotoras corticales, sustancia nigra (pars reticulata), capa molecular del cerebelo, bulbo olfatorio, complejo ventral talámico, puente, colículo inferior y globo pálido. Esta ligadura selectiva del zolpidem al receptor BZ₁ no es absoluta pero podría explicar la ausencia relativa de efectos miorelajantes y anticonvulsivantes, tanto en animales de experimentación como asimismo la preservación del sueño profundo (estadios 3 y 4) en humanos a dosis hipnóticas.

Propiedades farmacocinéticas

El perfil farmacocinético de AMBIEN®CR presenta un fase de absorción bifásica característica, la cual resulta en una rápida absorción inicial en tracto gastrointestinal similar a la correspondiente a la forma de liberación inmediata, para luego brindar concentraciones plasmáticas que se prolongan más allá de las tres horas post administración. En un estudio de dosis única con 24 voluntarios humanos sanos, se comparó el perfil farmacocinético de AMBIEN®CR (zolpidem 12,5 mg) con una forma de liberación inmediata de 10 mg de tartrato de zolpidem. La vida media ($t_{1/2}$) de eliminación terminal de AMBIEN®CR fue similar a la obtenida con la forma de liberación inmediata de 10 mg de tartrato de zolpidem.

En adultos y pacientes de edad avanzada tratados con AMBIEN®CR no hubo evidencia de acumulación luego de la administración por hasta 2 semanas en una dosis diaria.

Absorción:

Luego de la administración de AMBIEN®CR en dosis única de 12,5 mg en voluntarios sanos de sexo masculino, el promedio de concentración plasmática máxima (C_{max}) fue de 134 ng/ml (rango: 68,9 a 197 ng/ml) y se produjo en un tiempo promedio de 1,5 hs (T_{max}). El área bajo la curva (AUC) promedio de zolpidem fue de 740 ng·h/ml (rango: 295 a 1359 ng·h/ml).

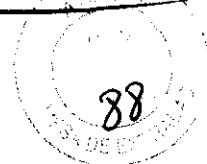
Se realizó un estudio de efecto de la comida en 45 voluntarios sanos comparando el perfil farmacocinético de AMBIEN®CR 12,5 mg en ayunas y 30 minutos después de la comida. Los resultados demostraron que el AUC y la C_{max} disminuyeron un 23% y 30%, respectivamente, el T_{max} promedio se incrementó de 2 a 4 horas. La vida media no se vió modificada. Estos resultados sugieren que para un rápido comienzo de la acción hipnótica, AMBIEN®CR no debería ser administrado durante o inmediatamente después de una comida.

Distribución:

La unión a proteínas total fue de $92,5 \pm 0,1\%$ y permaneció constante independientemente de la concentración (entre 40 y 790 ng/ml).

Metabolismo:

El zolpidem es convertido en metabolitos inactivos que se eliminan principalmente por excreción renal.

**Eliminación:**

AMBIEN®CR administrado en dosis única de 12,5 mg a adultos sanos de sexo masculino mostró una vida media de eliminación promedio de zolpidem de 2,8 h (rango: 1,62 a 4,05 h).

Poblaciones especiales:**Pacientes de edad avanzada**

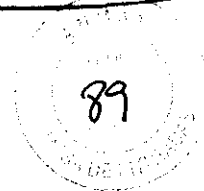
En 24 sujetos saludables de edad avanzada (≥ 65 años) a quienes se les administró una dosis única de 6,25 mg de AMBIEN®CR, la C_{max} promedio de zolpidem fue de 70.6 (rango: 35.0 a 161) ng/ml y el T_{max} promedio fue de 2.0 h. El AUC promedio de zolpidem fue de 413 ng·h/ml (rango: 124 a 1190 ng·h/ml), mientras que la vida media de eliminación promedio fue de 2,9 h (rango: 1,59 a 5,50 h).

Insuficiencia hepática:

AMBIEN®CR no fue evaluado en pacientes con insuficiencia hepática. La farmacocinética de formas de liberación inmediata de tartrato de zolpidem en 8 pacientes con insuficiencia hepática crónica se comparó con los resultados obtenidos en individuos sanos. Luego de una dosis oral única de 20 mg de tartrato de zolpidem las C_{max} y AUC promedio fueron dos veces (250 vs. 499 ng/ml) y cinco veces (788 vs. 4,203 ng·h/ml) mayores, respectivamente. El T_{max} no varió. La vida media en pacientes cirróticos fue de 9,9 h (rango: 4.1 a 25.8 h), mayor que la de 2,2 h observada en individuos normales (rango: 1.6 a 2.4 h). En consecuencia, la dosificación debería ser modificada consecuentemente en pacientes con insuficiencia hepática (véase *Precauciones y Posología y Forma de Administración*).

Insuficiencia renal:

AMBIEN®CR no fue evaluado en pacientes con insuficiencia renal. La farmacocinética de una forma de liberación inmediata de 10 mg de tartrato de zolpidem (administrada 1 vez al día durante 14 días a 21 días) fue estudiada en 11 pacientes con insuficiencia renal terminal (clearance de creatinina $-Cl_{Cr} = 6,5 \pm 1,5$ ml/min.) quienes eran hemodializados tres veces a la semana. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en C_{max} , T_{max} , vida media y AUC en los valores correspondientes al primer y último día cuando se realizaron los ajustes de concentración a nivel basal. El día 1 la C_{max} fue de 172 ± 29 ng/ml (rango: 46 a 344 ng/ml). Luego de dosis repetidas durante 14 o 21 días la C_{max} fue 203 ± 32 ng/ml (rango: 28 a 316 ng/ml). El día 1 el T_{max} fue de $1,7 \pm 0,3$ h (rango: 0,5 a 3,0 h); luego de dosis repetidas el T_{max} fue de $0,8 \pm 0,2$ h (rango: 0,5 a 2,0 h). Esta variación podría obedecer a que el último día el muestreo de suero comenzó 10 h después de la dosis previa en lugar de luego de 24 h. Esto resultó en concentraciones residuales de droga y menor tiempo en alcanzar las concentraciones séricas pico. El día 1 la $T_{1/2}$ fue de $2,4 \pm 0,4$ h (rango: 0,4 a 5,1 h). Después de dosis repetidas la $T_{1/2}$ fue de $2,5 \pm 0,4$ h (rango: 0,7 a 4,2 h). El AUC fue de 796 ± 159 ng·h/ml luego de la primer dosis y 818 ± 170 ng·h/ml luego de dosis repetidas. El zolpidem no fue dializable. No se evidenció acumulación de droga no metabolizada luego de 14 a 21 días. La farmacocinética de zolpidem no fue significativamente diferente en pacientes con insuficiencia renal. No se requeriría ajuste de dosis en pacientes con compromiso de la función renal. Sin embargo, y como precaución general, dichos pacientes deberían ser cuidadosamente monitoreados.



ESTUDIOS CLINICOS

Ambien®CR fue evaluado en tres estudios clínicos controlados con placebo para el tratamiento de pacientes con insomnio primario crónico (como se define en la APA Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, DSM IV).

Los pacientes ambulatorios adultos (18-64 años) con insomnio primario (N = 212) fueron evaluados en un ensayo doble-ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, de 3 semanas, comparando Ambien®CR 12,5 mg y placebo. Ambien®CR 12,5 mg disminuyó el tiempo despierto luego del inicio del sueño (WASO) para las primeras 7 horas durante las primeras 2 noches y durante las primeras 5 horas luego de 2 semanas de tratamiento. Ambien®CR 12,5 mg fue superior al placebo en medidas objetivas (registros polisomnográficos) en la inducción del sueño (por la disminución de la latencia de sueño persistente [LPS]) durante las primeras 2 noches de tratamiento y luego de 2 semanas de tratamiento. Ambien®CR 12,5 mg fue también superior al placebo en el reporte del paciente sobre la impresión global en relación con la ayuda para dormir después de las primeras 2 noches y después de 3 semanas de tratamiento.

Los pacientes ambulatorios de edad avanzada (≥ 65 años) con insomnio primario (N = 205) fueron evaluados en un ensayo doble-ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, de 3 semanas comparando Ambien®CR 6,25 mg y placebo. Ambien®CR 6,25 mg disminuyó el tiempo despierto luego del inicio del sueño (WASO) para las primeras 6 horas durante las primeras 2 noches y las primeras 4 horas después de 2 semanas de tratamiento. Ambien®CR 6,25 mg fue superior al placebo en medidas objetivas (registros polisomnográficos) en la inducción del sueño (por la disminución de LPS) durante las primeras 2 noches de tratamiento y después de 2 semanas de tratamiento. Ambien®CR 6,25 mg fue superior al placebo en el reporte del paciente sobre la impresión global en relación con la ayuda para dormir después de las primeras 2 noches y después de 3 semanas de tratamiento.

En ambos estudios, en los pacientes tratados con Ambien®CR, la polisomnografía mostró un aumento en la vigilia al final de la noche en comparación con los pacientes tratados con placebo.

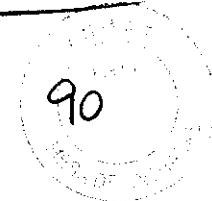
En un estudio de 24 semanas doble ciego, controlado con placebo, randomizado en pacientes ambulatorios adultos (18-64 años) con insomnio primario (N = 1025), Ambien®CR 12,5 mg administrado según necesidad (3 a 7 noches por semana) fue superior a placebo durante 24 semanas, en la impresión global del paciente con respecto a la ayuda a dormir, y en el reporte de los pacientes sobre parámetros específicos de sueño como la inducción del sueño y el mantenimiento del sueño, sin aumento significativo de la frecuencia de ingesta de droga observada en el tiempo.

Estudios de seguridad pertinentes a la preocupación por los hipnóticos/sedantes

Efectos residuales al día siguiente: En cinco estudios clínicos [tres estudios controlados en adultos (18-64 años de edad), con Ambien®CR 12,5 mg y dos estudios controlados en personas de edad avanzada (≥ 65 años de edad), con Ambien®CR 6,25 mg o 12,5 mg], el efecto de Ambien®CR en la vigilancia, la memoria, o la función motora se evaluó mediante pruebas neurocognitivas. En estos estudios, no hubo disminución significativa en el rendimiento que se observó ocho horas después de una dosis nocturna. Además, no se detectaron efectos residuales al día siguiente con Ambien®CR 12,5 mg y 6,25 mg utilizando auto-evaluación de la sedación.

Sanofi
Aventis

MS



Durante los estudios de 3 semanas, se reportó somnolencia al día siguiente en un 15% de los pacientes adultos que recibieron 12,5 mg de Ambien®CR versus el 2% del grupo placebo; se reportó somnolencia al día siguiente en un 6% de los pacientes de edad avanzada que recibieron 6,25 Ambien®CR mg versus el 5% del grupo placebo [véase Reacciones Adversas]. En un estudio de 6 meses, la incidencia global de somnolencia al día siguiente fue de 5,7% en el grupo Ambien®CR, en comparación con el 2% en el grupo placebo.

Efectos rebote: el insomnio de rebote, que se define como el empeoramiento de los parámetros del sueño (latencia, la eficiencia del sueño, y el número de despertares) dependiente de la dosis, en comparación con el basal luego de la discontinuación del tratamiento, se observa con hipnóticos de acción corta e intermedia. En los dos estudios controlados de semanas 3 con placebo en pacientes con insomnio primario, se observó efecto rebote solamente en la primera noche después de la suspensión abrupta de Ambien®CR. En la segunda noche, no hubo empeoramiento en comparación con el basal en el grupo Ambien®CR.

En un estudio controlado de 6 meses de duración con placebo en el que Ambien®CR fue administrado según necesidad (3 a 7 noches por semana), dentro del primer mes se ha observado efecto de rebote para el tiempo total de sueño (no para WASO) durante la primera noche sin medicación. Después de este primer período, no se observó más insomnio de rebote. No se observó rebote después de la suspensión del tratamiento.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Solo para administración oral.

La dosis de AMBIEN®CR debe individualizarse.

En todos los casos, la dosis diaria se debe tomar inmediatamente antes de acostarse o en la cama.

Posología en adultos:

La dosis de AMBIEN®CR debe individualizarse.

La dosis recomendada para adultos es 12,5 mg, inmediatamente antes de acostarse.

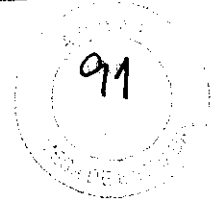
Posología en poblaciones especiales

Pediátrica: La seguridad y efectividad de zolpidem en pacientes pediátricos menos de 18 años no han sido establecidas, por ello no debe prescribirse en esta población (véase *Precauciones, Pacientes Pediátricos*).

Pacientes añosos: Los pacientes de edad avanzada o debilitados pueden ser especialmente sensibles a los efectos de AMBIEN®CR (zolpidem). La dosis diaria recomendada de AMBIEN®CR para estos pacientes es 6,25 mg inmediatamente antes de acostarse.

Deterioro hepático: Los pacientes con insuficiencia hepática no depuran el fármaco tan rápidamente como los individuos sanos (véase *Advertencias y Precauciones*).

Como el clearance de zolpidem y el metabolismo se reducen en la insuficiencia hepática, se debe tener precaución en estos pacientes y la dosis deberá comenzar en 6.25mg en



sujetos con insuficiencia hepática, con especial precaución en pacientes de edad avanzada.

Dosis diaria máxima: la dosis total de AMBIEN®CR no debe exceder los 12,5 mg por día.

Los comprimidos de Ambien®CR deben tragarse enteros, no deben dividirse, aplastarse, o masticarse. El efecto de Ambien®CR puede ser enlentecido por la ingestión inmediata con o después de una comida.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al zolpidem o a uno de los excipientes de la fórmula ,
- Insuficiencia hepática severa
- Insuficiencia respiratoria severa o aguda
- Reacciones anafilácticas o angioedema observados. (véase *Precauciones*),

ADVERTENCIAS

Zolpidem deberá usarse con precaución en pacientes con síndrome de apnea del sueño, y miastenia gravis.

Insuficiencia respiratoria:

Como los hipnóticos tienen la capacidad de ser depresores respiratorios, se debe tener precaución si zolpidem se prescribe a pacientes con compromiso de la función respiratoria.

Insuficiencia hepática: ver *POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN*.

PRECAUCIONES

Debido a la presencia de lactosa, este medicamento está contraindicado en caso de galactosemia congénita, de síndrome de mala absorción de la glucosa y de la galactosa o de déficit de lactasa.

1. 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 y el paciente debe ser cuidadosamente reevaluado a intervalos regulares.

El empeoramiento del insomnio o la emergencia de anomalías nuevas en el pensamiento o en el comportamiento, pueden ser consecuencia de un trastorno psiquiátrico o físico no reconocido. Estos hallazgos han surgido durante el curso del tratamiento con fármacos sedantes/hipnóticos incluyendo AMBIEN®CR. Dado que algunas de las reacciones adversas importantes de AMBIEN®CR parecen estar relacionados con la dosis (*véase Posología y Forma de Administración*) es importante usar la menor dosis efectiva posible, especialmente en pacientes de edad avanzada.

2. Pacientes pediátricos: La seguridad y efectividad de zolpidem no se han establecido en pacientes pediátricos menores de 18 años. En un estudio de 8 semanas en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años de edad) con insomnio asociado con déficit de atención/desorden de hiperactividad (ADHD), los síntomas psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso constituyeron los eventos adversos emergentes del tratamiento más frecuentes (>5%) observados con zolpidem versus placebo e incluyeron mareos (23,5%

[Handwritten signatures and stamps]

[Handwritten initials]

[Handwritten signature]



vs.1,5%), cefalea (12,5% vs.9,2%), y alucinaciones (7,4% vs.0%), Zolpidem no disminuyó la latencia del sueño en comparación a placebo. Se reportaron alucinaciones en el 7,4% de los pacientes pediátricos que recibieron zolpidem; ninguno de los pacientes pediátricos que recibieron placebo reportó alucinaciones (ver: *Posología en Poblaciones especiales: Pediatría*).

3. Enfermedad psicótica:

Los hipnóticos como el zolpidem no son recomendados para el tratamiento primario de la enfermedad psicótica.

4. Amnesia:

Los agentes sedantes/hipnóticos como zolpidem pueden inducir amnesia anterógrada. Esta condición se presenta con mayor frecuencia luego de varias horas de haber ingerido el producto y por lo tanto, para reducir este riesgo, los pacientes deben asegurarse que podrán tener un sueño ininterrumpido de 7-8 horas.

5. Uso en depresión:

Aunque no se han demostrado interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas clínicamente significativas con los ISRS, al igual que con otros medicamentos sedantes / hipnóticos, zolpidem debe administrarse con precaución en pacientes que presenten síntomas de depresión. Pueden estar presentes tendencias suicidas, por lo tanto, se debe proporcionar a estos pacientes la menor cantidad posible de zolpidem para evitar la posibilidad de sobredosis intencional por parte del paciente. Puede desenmascarse una depresión pre-existente durante el uso de zolpidem. Dado que el insomnio puede ser un síntoma de la depresión, el paciente debe ser reevaluado si el insomnio persiste.

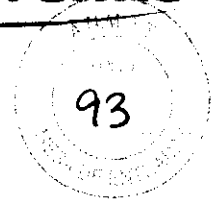
Información general sobre los efectos observados tras la administración de agentes hipnóticos que debe ser tenida en cuenta por el médico se describen a continuación.

6. Otras reacciones psiquiátricas o paradójales:

Otras reacciones psiquiátricas o paradójales como inquietud, exacerbación del insomnio, agitación, irritabilidad, agresión, delirio, enojo, pesadillas, alucinaciones, comportamiento anormal, y otros trastornos del comportamiento se sabe que ocurren durante el uso de agentes sedantes/hipnóticos como zolpidem. Si esto ocurriera, se debe discontinuar la droga. Estas reacciones son más probables que ocurran en los pacientes de edad avanzada.

7. Sonambulismo y comportamientos asociados:

Se han reportado casos de pacientes que habían ingerido zolpidem y no se encontraban totalmente despiertos, quienes caminaron dormidos, o presentaron otros comportamientos asociados tales como "manejar dormidos", preparar e ingerir alimentos, realizar llamadas o mantener relaciones sexuales, presentando amnesia del evento. Si el paciente experimentase este tipo de episodio, debe ser reportado a su médico de inmediato, dado que el "manejar dormido" puede ser peligroso. Este comportamiento parece ocurrir más frecuentemente cuando zolpidem es ingerido junto con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central, al igual que la utilización de zolpidem a dosis mayores a las máximas recomendadas (ver Precauciones). Se debe considerar fuertemente la



discontinuación de zolpidem en aquellos pacientes que presenten estos comportamientos (por ejemplo "manejar dormido") debido al riesgo sobre el paciente y sobre terceros. (ver: "Interacciones medicamentosas: Alcohol" y "Reacciones Adversas: Sistema nervioso central y periférico").

8.. Reacciones anafilácticas y anafilactoides severas

Se han reportado casos raros de angioedema que involucró lengua, glotis o laringe, en pacientes luego de tomar la primera dosis o dosis subsiguientes de sedantes-hipnóticos, incluyendo AMBIEN®CR. Algunos pacientes han tenido síntomas adicionales como disnea, edema de glotis, náuseas y vómitos, que sugieren anafilaxia. Algunos pacientes requirieron tratamiento médico en el departamento de emergencias.

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

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

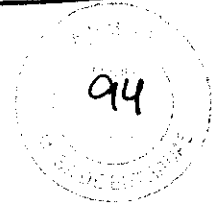
9.. Pensamiento anormal y cambios conductuales

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 así como cambios conductuales, tales como comportamiento extraño, agitación y despersonalización.

En ensayos controlados, el <1% de los adultos con insomnio que recibieron zolpidem reportaron alucinaciones. En un ensayo clínico, el 7,4 % de los pacientes pediátricos con insomnio asociado con trastorno de déficit de atención/ hiperactividad (ADHD), que recibieron zolpidem reportaron alucinaciones].

Se han reportado comportamientos complejos como "conducir con sueño" (es decir, conducir no completamente despierto luego de la ingesta de un sedante-hipnótico, con amnesia del evento). Estos eventos pueden ocurrir en pacientes que nunca han recibido sedantes-hipnóticos así como en personas que ya los han recibido. Aunque los comportamientos como "conducir con sueño" pueden ocurrir con AMBIEN®CR solo a dosis terapéuticas, el uso de alcohol y otros depresores del SNC conjuntamente con AMBIEN®CR parece incrementar el riesgo de estos comportamientos, al igual que la utilización de AMBIEN®CR a dosis que exceden la dosis máxima recomendada. Debido al riesgo para el paciente y para la comunidad, debe considerarse firmemente la discontinuación de AMBIEN®CR en pacientes que informan un episodio de "conducir con sueño". Otros comportamientos complejos (por ejemplo, preparar comida y comer, realizar llamadas telefónicas, tener relaciones sexuales) se han reportado en pacientes que no estaban completamente despiertos luego de tomar un sedante-hipnótico. Como con "conducir con sueño", los pacientes habitualmente no recuerdan estos eventos. Pueden ocurrir amnesia, ansiedad y otros síntomas neuro-psiquiátricos 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.

MB



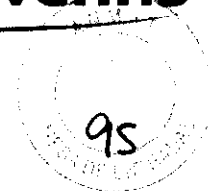
Raramente puede determinarse con certeza si una circunstancia particular de los comportamientos anormales mencionados, son inducidos por el fármaco, son de origen espontáneo, o bien resultado de un trastorno psiquiátrico o físico subyacente. No obstante, la aparición de un nuevo signo o síntoma preocupante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

10.. Efectos depresores del SNC

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

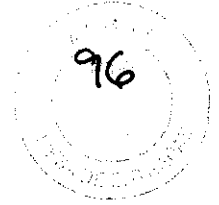
11. Poblaciones especiales

- **Uso en pacientes de edad avanzada y/o debilitados:** En el tratamiento de pacientes de edad avanzada y/o debilitados, el rendimiento motor y/o cognitivo deteriorado luego de la exposición repetida o al haber sensibilidad no habitual a los fármacos sedantes/hipnóticos, es un motivo de preocupación. Por lo tanto, la dosis recomendada de AMBIEN@CR en estos pacientes es de 6,25 mg (véase Posología y Forma de Administración) para disminuir la posibilidad de padecer efectos colaterales. Estos pacientes deben monitorearse estrechamente.
- **Uso en pacientes con enfermedades concomitantes:** La experiencia clínica con AMBIEN@CR (zolpidem) en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Es aconsejable tener precaución al usar AMBIEN@CR 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 tartrato en sujetos sanos o en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve a moderada (EPOC), se observó una reducción en el Índice Total de Despertares con una reducción en la menor saturación de oxígeno y un aumento en las ocasiones de des-saturación de oxígeno por debajo del 80% y 90%, en pacientes con apnea del sueño leve a moderada tratados con zolpidem (10 mg) comparado con placebo. Sin embargo, deben observarse las precauciones si se prescribe a pacientes con función respiratoria comprometida, dado que los sedantes/hipnóticos tienen la capacidad de deprimir el impulso respiratorio. AMBIEN@CR debe ser usado con precaución en pacientes con síndrome de apnea del sueño o miastenia gravis. 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 de



liberación inmediata 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 (véase *Farmacocinética*). Un estudio con sujetos con deterioro hepático mostró eliminación prolongada en este grupo; por lo tanto, el tratamiento debe iniciarse con 6,25 mg en los pacientes con compromiso hepático, y los mismos deben ser monitoreados estrechamente.

- **Embarazo.** Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de zolpidem en el embarazo. Para el zolpidem, ninguna o muy limitada cantidad de datos en las pacientes embarazadas están disponibles. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al desarrollo de toxicidad reproductiva. Si el producto se prescribe a una mujer en edad fértil, se le debe advertir que contacte a su médico para suspender el producto si tiene la intención de quedar embarazada o si sospecha que está embarazada. Si zolpidem se administra durante la fase tardía del embarazo o durante el trabajo de parto se puede esperar la presencia de efectos en el recién nacido, tales como hipotermia, hipotonía y moderada depresión respiratoria, debido a la acción farmacológica del producto. Han sido reportados casos de depresión respiratoria severa en recién nacidos, cuando zolpidem fue utilizado con otros depresores del CNS al final del embarazo. Además, los bebés nacidos de madres que tomaron agentes sedantes / hipnóticos crónicamente durante las últimas etapas del embarazo pueden haber desarrollado dependencia física y pueden estar en algún riesgo de desarrollar síntomas de abstinencia en el período post-natal.
- **Efectos teratogénicos:** Embarazo categoría C. Estudios en ratas y conejos de zolpidem oral mostraron efectos adversos sobre el desarrollo de la descendencia sólo a dosis superiores a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD de 12,5 mg / día). Estas dosis son también tóxicas para las madres, en los animales. No se observó efecto teratogénico en estos estudios. La administración a ratas preñadas durante el período de organogénesis produjo toxicidad materna relacionada con la dosis y disminuyó la osificación del cráneo fetal a dosis de 20 a 100 veces el MRHD. El no-efecto de dosis para la toxicidad fetal de embriones fue de 4 veces el MRHD. El tratamiento de las conejas embarazadas durante la organogénesis dio lugar a toxicidad materna en todas las dosis estudiadas y aumentó la pérdida fetal post-implantación embrio-fetal y la sub-osificación del esternón fetal a la dosis más alta (30 veces la MRHD). El nivel de no-efecto de toxicidad embrio-fetal fue de aproximadamente 8 veces la MRHD. La administración a ratas durante la última parte del embarazo y durante la lactancia produce toxicidad materna y la disminución del crecimiento de las crías y de la supervivencia a dosis aproximadamente de 20 a 100 veces el MRHD. La dosis de no-efecto para la toxicidad para la descendencia fue de aproximadamente 4 veces la MRHD. No se han llevado a cabo estudios para evaluar los efectos sobre los niños cuyas madres tomaron durante el embarazo zolpidem. Hay un caso clínico publicado documentando la presencia de zolpidem en la sangre del cordón umbilical. Los niños nacidos de madres tomando sedantes / hipnóticos pueden estar en algún riesgo para los síntomas de abstinencia de la droga durante el periodo postnatal.



Además, se ha informado flacidez neonatal en los lactantes nacidos de madres que recibieron sedantes / hipnóticos durante el embarazo.

- **Trabajo de parto y parto.** AMBIEN®CR (zolpidem) no tiene uso establecido en el trabajo de parto ni en el parto.
- **Lactancia.** Se debe tener precaución cuando Ambien®CR es administrado a una madre amamantando. Los estudios en madres que amamantan indican que la vida media de zolpidem es similar a la correspondiente a voluntarios sanos jóvenes (2,6±0,3 h). Entre el 0,004 y el 0,019% de la dosis total administrada se excreta en la leche, pero se desconoce el efecto de zolpidem en el lactante. El uso de zolpidem en mujeres que amamantan, por lo tanto, no se recomienda.
- **Uso en pediatría.** No se ha establecido la seguridad y la efectividad de AMBIEN®CR en pacientes menores de 18 años. En un estudio controlado de 8 semanas, en 201 pacientes pediátricos (con edades comprendidas entre 6-17 años) con insomnio asociado con el desorden de Atención (90% de los pacientes estaban utilizando Psicoanalépticos), fueron tratados con una solución oral de zolpidem (n = 136) o placebo (n = 65). Zolpidem no redujo significativamente la latencia de sueño persistente, en comparación con el placebo, medido por polisomnografía después de 4 semanas de tratamiento. Los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso fueron las reacciones adversas emergentes del tratamiento observadas con más frecuencia (> 5%) con zolpidem versus placebo e incluyeron mareos (23,5% vs 1,5%), cefalea (12,5% vs 9,2%), y alucinaciones (7,4% frente a 0%) [véase *Advertencias y Precauciones*]. Diez de los pacientes con zolpidem (7,4%) abandonaron el tratamiento debido a una reacción adversa. La FDA no ha requerido los estudios pediátricos de Ambien®CR en la población pediátrica basada en estos hallazgos de eficacia y seguridad.
- **Uso en geriatría.** Un total de 99 pacientes geriátricos (≥65 años) recibieron durante 3 semanas, dosis diarias de 6,25 mg de AMBIEN®CR en un estudio clínico placebo controlados. El perfil de eventos adversos con AMBIEN®CR 6,25 mg en esta población fue similar al de AMBIEN®CR 12,5 mg en pacientes adultos más jóvenes (≤64 años de edad). Se reportaron mareos 8% en los pacientes tratados con AMBIEN®CR comparado con el 3% de aquellos tratados con placebo. La dosis de Ambien®CR en pacientes de edad avanzada es 6,25 mg para minimizar los efectos adversos relacionados con problemas motores y / o el rendimiento cognitivo y la sensibilidad inusual a sedantes / hipnóticos

12 Tolerancia: Puede desarrollarse pérdida de eficacia a algunos agentes hipnóticos sedantes / hipnóticos como el zolpidem después de un uso repetido durante unas pocas semanas.

13 Dependencia: El uso de agentes sedantes / hipnóticos como el zolpidem puede llevar al desarrollo de la dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; también es mayor en los pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y / o abuso de alcohol o drogas. Estos pacientes deben estar

[Handwritten signature]

[Handwritten initials]

[Handwritten signature]



bajo una cuidadosa vigilancia al recibir hipnóticos. Una vez que ha desarrollado dependencia física, la terminación abrupta del tratamiento se acompañada de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir en dolores de cabeza o musculares, dolor, ansiedad extrema y tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En los casos graves pueden producirse los siguientes síntomas: despersonalización, hyperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, el ruido y al contacto físico, alucinaciones o crisis epilépticas.

14 Insomnio rebote: Con la retirada del tratamiento hipnótico puede ocurrir un síndrome transitorio en el que los síntomas que condujeron al tratamiento con el sedante / hipnótico recurren en forma incrementada. El mismo, podrá ir acompañado de otras reacciones incluyendo cambios en el estado de ánimo, la ansiedad y la inquietud. Es importante que el paciente debe ser consciente de la posibilidad de fenómenos de rebote, minimizando así la ansiedad sobre tales síntomas que se producen cuando el medicamento es discontinuado.

En el caso de los agentes sedantes / hipnóticos con una corta duración de acción, los fenómenos de retiro pueden manifestarse dentro del intervalo de dosis.

15. Efectos de la discontinuación

Luego de la disminución rápida o la discontinuación abrupta de sedantes/ hipnóticos, ha habido reportes de signos y síntomas similares a los asociados con la abstinencia de otros fármacos depresores del SNC (véase *Abuso y Dependencia*).

16. 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 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.

17. Efectos sobre la aptitud para conducir vehículos y para utilizar máquinas

La sedación, amnesia, dificultades de concentración y los trastornos musculares, pueden alterar la capacidad para conducir vehículos o para utilizar máquinas. Debe advertirse a los conductores de vehículos y a los operadores de maquinarias que, como con otros hipnóticos, puede existir un posible riesgo de somnolencia en la mañana luego de la terapia. Si la duración del sueño es insuficiente, se incrementa aún más la alteración de la vigilia. A fin de minimizar los riesgos, se recomienda tener una noche de sueño completa (7-8 hs).

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

18. Abuso y Dependencia

Abuso

El abuso y la adicción son entidades separadas y diferentes de la dependencia física y la tolerancia. El abuso se caracteriza por el mal uso del fármaco con fines no médicos, a menudo en combinación con otras sustancias psicoactivas. La dependencia física es un estado de adaptación que se manifiesta por un síndrome de abstinencia específico que se puede producir al suspender abruptamente, al reducir rápidamente la dosis, al disminuir el nivel sanguíneo del fármaco, y/o al administrar un antagonista. La tolerancia es un estado de adaptación en el cual la exposición a un fármaco induce cambios que resultan en una disminución de uno o más efectos del mismo con el paso del tiempo. Puede ocurrir tolerancia tanto a los efectos deseados como a los no deseados de los fármacos y se puede desarrollar con diferentes velocidades para los diferentes efectos.

La adicción es una enfermedad primaria, crónica, neurobiológica con factores genéticos, psicosociales tales que influyen en su desarrollo y manifestaciones. Se caracteriza por comportamientos que incluyen uno o más de los siguientes: deterioro del control sobre el uso del fármaco, uso compulsivo, uso continuo a pesar del daño y avidez. La adicción a fármacos es una enfermedad tratable usando un enfoque multidisciplinario, pero la recaída es común.

Los estudios sobre el potencial de abuso en pacientes con abuso previo a fármacos hallaron que los efectos de una dosis única de AMBIEN®CR (zolpidem) 40 mg fueron similares, pero no idénticos, a diazepam 20 mg, mientras que el tartrato de zolpidem 10 mg fue difícil de distinguir de placebo.

Dado que las personas con historia de adicción, o abuso de drogas o alcohol tienen un mayor riesgo de mal uso, abuso y adicción de zolpidem, deben ser monitorizadas cuidadosamente cuando reciben zolpidem o cualquier otro hipnótico.

19. Interacciones medicamentosas

Alcohol:


No se recomienda el consumo concomitante de alcohol.

Fármacos activos en el SNC

El uso concomitante de antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos / sedantes, agentes antidepresivos, analgésicos narcóticos, drogas antiepilépticas, anestésicos y antihistamínicos sedativos puede aumentar el efecto depresor central. En el caso de los analgésicos narcóticos también puede ocurrir aumento de la euforia.

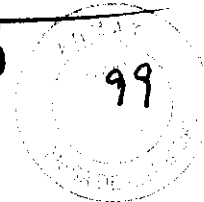
Dado que las evaluaciones sistemáticas de Ambien®CR (tartrato de zolpidem) en combinación con otros fármacos activos en el SNC ha sido limitada, debe tenerse cuidadosa consideración con la farmacología de cualquier fármaco activo en el SNC cuando se usa con zolpidem. Cualquier fármaco con efectos depresores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

La formulación de liberación inmediata de tartrato de zolpidem fue evaluada en sujetos sanos en dosis única en estudios de interacción para varios fármacos SNC. Imipramina en combinación con el zolpidem no produjo interacciones farmacocinéticas excepto un 20% de disminución en los niveles pico de la imipramina, pero no hubo un efecto aditivo de disminución del alerta. Del mismo modo, la clorpromazina en combinación con el zolpidem no produjo interacción farmacocinética, pero hubo un efecto aditivo de disminución del alerta y el rendimiento psicomotor. Un estudio con haloperidol y el zolpidem no reveló ningún efecto de haloperidol sobre la farmacocinética y farmacodinamia de zolpidem. La


FARMACIA
SANTO DOMINGO







falta de una interacción de drogas luego de una dosis única de administración no predice su ausencia ante la administración crónica.

Se demostró un efecto aditivo sobre el rendimiento psicomotor entre alcohol y zolpidem (véase *Precauciones y advertencias*).

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

Luego de la administración de cinco dosis nocturnas consecutivas de zolpidem 10 mg en presencia de sertralina 50 mg (17 dosis diarias consecutivas, a las 7:00 AM, en voluntarias sanas), la C_{max} de zolpidem fue significativamente superior (43%) y la T_{max} disminuyó significativamente (53%). La farmacocinética de sertralina y N-desmetilsertralina no se vieron afectadas por el zolpidem.

Fármacos que inhiben o inducen la actividad del citocromo P450)

Los compuestos que inhiben el citocromo P450 pueden incrementar la actividad de zolpidem. El zolpidem es metabolizado por varias enzimas hepáticas citocromo P450, siendo la principal de ellas la enzima CYP3A4 con la contribución de la CYP1A2. Un estudio de interacción, randomizado, doble ciego, cruzado, en diez 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 $AUC_{0-\infty}$ de zolpidem. No hubo efectos farmacodinámicos significativos de zolpidem sobre la somnolencia subjetiva, balanceo postural o rendimiento psicomotor.

El efecto farmacodinámico de zolpidem disminuye cuando se administra con rifampicina (un inductor de CYP3A4). Un estudio de interacción, randomizado, controlado con placebo, cruzado, en ocho voluntarias sanas entre 5 dosis diarias consecutivas de rifampicina (600 mg) y una dosis única de zolpidem (20 mg) administrada 17 horas después de la última dosis de rifampicina mostró reducciones significativas de la AUC (-73%), C_{max} (-58%), y $T_{1/2}$ (-36%) de zolpidem junto con reducciones significativas en los efectos farmacodinámicos de zolpidem.

La coadministración de zolpidem con ketoconazol (200 mg dos veces al día), un potente inhibidor de la CYP3A4, prolongó la vida media de eliminación del zolpidem, aumentó el AUC total, y disminuyó aparentemente el clearance total en comparación con zolpidem más placebo. El AUC total para zolpidem, cuando se co-administra con ketoconazol, se incrementó en un factor de 1.83 comparado con zolpidem solo. No se considera necesario un ajuste de dosis de rutina. Sin embargo, la utilización de zolpidem conjuntamente con ketoconazol puede incrementar sus efectos sedativos.

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.

REACCIONES ADVERSAS



Se han reportado con zolpidem reacciones adversas serias, incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides severas, pensamiento y comportamientos anormales, conductas complejas, efectos de abstinencia, efectos depresores del SNC (véase *Advertencias y Precauciones*)

Experiencia en ensayos clínicos controlados

Asociados con la discontinuación del tratamiento: En un estudio clínico de 3 semanas en pacientes adultos y de edad avanzada (> 65 años), el 3,5% (7 / 201) los pacientes que recibieron Ambien®CR 6,25 o 12,5 mg discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa en comparación con el 0,9% (2 / 216) de pacientes tratados con placebo. La reacción más comúnmente asociada con la discontinuación en los pacientes tratados con Ambien®CR fue somnolencia (1%).

En un estudio de 6 meses en pacientes adultos (18-64 años de edad), el 8,5% (57/669) de los pacientes que recibieron Ambien®CR 12,5 mg, en comparación con el 4,6% con placebo (16/349) abandonaron el tratamiento debido a una reacción adversa. Las reacciones más comúnmente asociadas con la discontinuación de Ambien®CR incluyen la ansiedad (ansiedad, inquietud o agitación) reportada en un 1,5% (10/669) de los pacientes, en comparación con el 0,3% (1 / 349) de los pacientes tratados con placebo, y la depresión (la depresión, depresión mayor o estado de ánimo deprimido) reportada en un 1,5% (10/669) de los pacientes, en comparación con el 0,3% (1 / 349) de los pacientes tratados con placebo.

Los datos de un estudio clínico en el que pacientes tratados con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (IRSS) recibieron zolpidem tartrato comprimido de liberación prolongada, mostraron que cuatro de las siete discontinuaciones durante el tratamiento doble ciego con zolpidem (n=95) se asociaron con deterioro de la concentración, continuación o agravamiento de la depresión y reacción maníaca; un paciente tratado con placebo (n =97) fue discontinuado luego de un intento de suicidio.

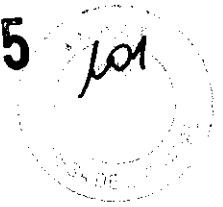
Eventos adversos más comúnmente observados en ensayos controlados: Durante el tratamiento con AMBIEN®CR en adultos y pacientes de edad avanzada a dosis diarias de 12,5 y 6,25 mg, respectivamente, durante 3 semanas, los eventos adversos más comúnmente observados asociados con el uso de AMBIEN®CR fueron dolor de cabeza, somnolencia al día siguiente y mareos.

En un estudio de 6 meses que evaluó Ambien®CR 12,5 mg, el perfil de reacciones adversas fue consistente con lo reportado en estudios a corto plazo, con la excepción de una mayor incidencia de la ansiedad (6,3% de Ambien®CR versus 2,6% para placebo).

Eventos adversos observados con una incidencia de $\geq 1\%$ en ensayos controlados:

Las siguientes tablas enumeran las frecuencias de los eventos adversos emergentes del tratamiento que se observaron con una incidencia del 1% o mayor entre pacientes con insomnio que recibieron Ambien®CR en ensayos controlados con placebo. Los eventos reportados por los investigadores se clasificaron utilizando un diccionario de términos preferidos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) modificado con el fin de establecer las frecuencias de los eventos. El médico que prescribe la medicación debe saber que estas cifras no pueden usarse para predecir la incidencia de efectos colaterales en el curso de la práctica médica actual, en la cual las características del paciente y otros factores difieren de los que prevalecen en estos ensayos clínicos. Asimismo, las frecuencias citadas no se pueden comparar con cifras de otros investigadores clínicos que involucren productos farmacológicos y usos relacionados, porque cada grupo de ensayos

5 5 7 5



farmacológicos se lleva a cabo bajo condiciones diferentes. Sin embargo, las cifras citadas proveen al médico de una base para estimar la contribución relativa del fármaco y los factores no farmacológicos a la incidencia de efectos colaterales en la población estudiada. La siguiente tabla derivó de la agrupación de los resultados de 2 ensayos de eficacia a corto plazo, controlados con placebo, que incluyeron AMBIEN®CR. Estos estudios involucraron pacientes con insomnio primario quienes fueron tratados durante 3 semanas con AMBIEN®CR con dosis de 12,5 mg (tabla 1) ó 6,25 mg (tabla 2) respectivamente. Las tablas solamente incluyen eventos adversos que ocurrieron con una incidencia de al menos 1% en los pacientes tratados con AMBIEN®CR y con una incidencia mayor a la observada en los pacientes tratado con placebo.

Tabla 1: Incidencia de experiencias adversas emergentes del tratamiento en estudios clínicos en adultos durante 3 semanas controlados con placebo
(Porcentaje de pacientes informantes)

Sistema orgánico/Evento adverso*	AMBIEN®CR 12,5 mg (N=102)	Placebo (N=110)
Infecciones e infestaciones		
Gripe	3	0
Gastroenteritis	1	0
Laberintitis	1	0
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Desorden del apetito	1	0
Trastornos psiquiátricos		
Alucinaciones**	4	0
Desorientación	3	2
Ansiedad	2	0
Depresión	2	0
Lentitud psicomotora	2	0
Glotonería	1	0
Despersonalización	1	0
Desinhibición	1	0
Humor eufórico	1	0
Humor cambiante	1	0
Síntomas de stress	1	0
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	19	16
Somnolencia	15	2
Mareos	12	5
Desórdenes de la memoria***	3	0
Alteración del equilibrio	2	0
Disturbios en la atención	2	0
Hipoestesia	2	1
Ataxia	1	0
Parestesia	1	0
Alteraciones oculares		
Disturbio visual	3	0

[Handwritten signatures and initials]

[Handwritten signature]

5575

102

Enrojecimiento de los ojos	2	0
Visión borrosa	2	1
Alteración visual de la percepción de profundidad	1	0
Astenopía	1	0
Trastornos laberínticos y del oído		
Vértigo	2	0
Tinnitus	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Irritación de garganta	1	0
Trastornos del aparato gastrointestinal		
Náuseas	7	4
Constipación	2	0
Molestia abdominal	1	0
Dolor abdominal	1	0
Movimientos intestinales frecuentes	1	0
Enfermedad de reflujo gastroesofágico	1	0
Vómitos	1	0
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		
Rash	1	0
Arrugas cutáneas	1	0
Urticaria	1	0
Trastornos del músculo esquelético y tejido conectivo		
Dolor de espalda	4	3
Mialgia	4	0
Dolor de cuello	1	0
Trastornos reproductivos y mamarios		
Metrorragia	1	0
Trastornos generales		
Fatiga	3	2
Astenia	1	0
Molestia en el pecho	1	0
Parámetros		
Incremento de la presión sanguínea	1	0
Incremento de la temperatura corporal	1	0
Lastimaduras y envenenamientos, y complicaciones en procedimientos		
Contusión	1	0
Circunstancias sociales		
Exposición a plantas venenosas	1	0

*Se incluyen los eventos reportados por al menos el 1% de los pacientes con AMBIEN@CR y con mayor frecuencia que en el grupo placebo

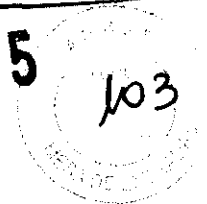
**Las alucinaciones incluyeron alucinaciones no especificadas, así como alucinaciones visuales e hipnogógicas

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

5575



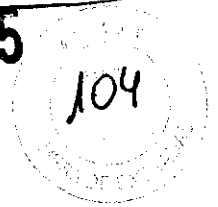
*** Desórdenes de la memoria incluye: alteración de la memoria, amnesia, amnesia anterógrada.

Tabla 2: Incidencia de experiencias adversas emergentes del tratamiento en estudios clínicos en adultos durante 3 semanas controlados con placebo (Porcentaje de pacientes reportantes)

Sistema orgánico/Evento adverso*	AMBIEN® CR 6,25 mg (N=99)	Placebo (N=106)
Infecciones e infestaciones		
Naso-faringitis	6	4
Infecciones del tracto respiratorio inferior	1	0
Otitis externa	1	0
Infecciones del tracto respiratorio superior	1	0
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	3	2
Lentitud psicomotora	2	0
Alucinaciones**	4	0
Apatía	1	0
Humor depresivo	1	0
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	14	11
Mareos	8	3
Somnolencia	6	5
Sensación de ardor	1	0
Mareos posturales	1	0
Desórdenes de memoria**	1	0
Contracciones musculares involuntarias	1	0
Disturbios en la atención	2	0
Parestesia	1	0
Temblor	1	0
Trastornos cardíacos		
Palpitaciones	2	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Garganta seca	1	0
Trastornos del aparato gastrointestinal		
Flatulencia	1	0
Vómitos	1	0
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		
Erupción	1	0
Urticaria	1	0
Trastornos del músculo esquelético y tejido conectivo		
Artralgia	2	0

[Handwritten signatures and initials]

[Handwritten signature]



Calambres musculares	2	1
Dolor de cuello	2	0
Trastornos renales y urinarios		
Disuria	1	0
Trastornos reproductivos y mamarios		
Sequedad vulvovaginal	1	0
Trastornos generales		
Enfermedad similar a gripe	1	0
Pirexia	1	0
Lastimaduras y envenenamientos, y complicaciones en procedimientos		
Lastimadura de cuello	1	0

* Se incluyen los eventos reportados por al menos el 1% de los pacientes con AMBIEN@CR y con mayor frecuencia que en el grupo placebo

** Desórdenes de la memoria incluye: alteración de la memoria, amnesia, amnesia anterógrada.

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

Incidencia de eventos adversos en la base de datos previa a la aprobación:

Tartrato de zolpidem de liberación inmediata se administró a 3660 sujetos en los ensayos clínicos en todo los EE.UU., Canadá y Europa. Los eventos adversos emergentes del tratamiento asociado con la participación de los ensayos clínicos fueron registrados por investigadores clínicos utilizando la terminología de su propia elección. Para proporcionar una estimación de la proporción de individuos que experimentaron eventos adversos emergentes del tratamiento, similares tipos de eventos adversos se agruparon en un número menor de categorías estandarizadas y clasificadas utilizando una versión modificada de la Organización Mundial de la Salud (OMS), diccionario de términos preferidos.

Las frecuencias presentadas, por lo tanto, representan las proporciones de las 3.660 personas expuestas a zolpidem, en todas las dosis, que experimentaron un evento del tipo citado al menos en una ocasión al recibir zolpidem. Todos los reportes de eventos adversos emergentes del tratamiento se incluyen, a excepción de las ya enumeradas en la tabla anterior, respecto a los eventos adversos en estudios controlados con placebo, aquellos en los cuales la codificación de los términos fue tan general como para ser no-informativa, y los eventos en los que la droga fue una causa remota. Es importante destacar que, si bien los hechos reportados ocurrieron durante el tratamiento con Ambien@CR, no son necesariamente causados por el tratamiento.

Las reacciones adversas se clasifican dentro de sistema de órganos y categorías enumeradas en orden decreciente de frecuencia usando las siguientes definiciones: eventos adversos frecuentes se definen como aquellos que ocurren en más de 1 / 100 sujetos; eventos adversos poco frecuentes son aquellas que ocurren en 1 / 100 a 1 / 1000 pacientes; raros son los eventos que ocurren en menos de 1 / 1000 pacientes.



Existe evidencia de relación con la dosis para las reacciones adversas asociadas con zolpidem, particularmente para ciertos eventos sobre el SNC.

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: gripe

Poco frecuentes: gastroenteritis, laberintitis, infección del tracto respiratorio inferior, otitis externa, infección del tracto respiratorio superior.

Sistema nervioso autónomo:

Frecuentes: boca seca.

Poco frecuentes: aumento de la sudoración, palidez, hipotensión postural, síncope.

Raros: acomodación anormal, saliva alterada, rubor, glaucoma, hipotensión, impotencia, aumento de la salivación, tenesmo.

Organismo en general:

Frecuentes: fatiga

Poco frecuentes: astenia, dolor de pecho, edema, caída, fiebre, malestar, trauma, sensación de ebriedad, síndrome pseudogripal, letargia, dolor, pirexia.

Raros: reacción alérgica, alergia agravada, shock anafiláctico, edema facial, tuforadas de calor, aumento de la eritrosedimentación, dolor, piernas inquietas, escalofríos, aumento de la tolerancia, disminución de peso.

Desconocidas: alteraciones del peso corporal, tolerancia, caída (primordialmente en pacientes de edad avanzada y cuando zolpidem no fue administrada según la prescripción médica recomendada).

Aparato cardiovascular:

Poco frecuentes: palpitaciones, 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.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: ansiedad, retardo psicomotor, desorientación.

Poco frecuentes: depresión, alucinaciones, apatía; ingesta en exceso, estado de confusión, despersonalización; estado de ánimo depresivo; desinhibición; estado de ánimo eufórico, alucinaciones visuales, alucinaciones hipnagógicas, cambios de humor, pesadillas, síntomas de estrés.

Desconocidas: agitación, agresión, delirio, ira, comportamientos anormales, sonambulismo (ver Precauciones: Sonambulismo y comportamientos asociados), dependencia (síntomas de abstinencia, o efecto rebote podría ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento), alteración de la libido.

Muchos de estos efectos adversos están relacionados a *reacciones paradójales*.

Sistema nervioso central y periférico:

Frecuentes: dolor de cabeza, somnolencia, ataxia, confusión, sensación de drogado, euforia, insomnio, letargo, mareo, vértigo, trastornos de la memoria (empeoramiento de la memoria, amnesia, amnesia anterógrada) trastornos de la atención.

Poco frecuentes: agitación, disminución de la cognición, dificultad en la concentración, disartria, labilidad emocional, alucinaciones hipostésicas, ilusiones, calambres en la piernas, migraña, nerviosismo, sueño (luego de la administración diurna), trastornos del discurso, estupor, temblor.

Raros: marcha anormal, pensamiento anormal, reacción agresiva, apatía, disminución de la libido, delirio, demencia, despersonalización, disfasia, sensación de extrañeza,

5 5 7 5



hipoquinesia, hipotonía, histeria, sensación de intoxicación, reacción maníaca, neuralgia, neuritis, neuropatía, neurosis, ataques de pánico, paresia, trastorno de la personalidad, sonambulismo, intentos de suicidio, tetania, bostezos.

Desconocidas: depresión del nivel de conciencia.

Aparato gastrointestinal:

Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, hipo, náuseas, constipación .

Poco frecuentes: anorexia, constipación, disfagia, flatulencia, gastroenteritis, vómitos, disconfort abdominal, movimientos intestinales frecuentes, reflujo gastroesofágico.

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:

Poco frecuentes: infección

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

Desconocidas: edema angioneurótico

Hígado y sistema biliar:

Poco frecuentes: función hepática anormal, aumento de la GPT.

Raros: bilirrubinemia, aumento de la GOT.

Metabólico y nutricional:

Poco frecuentes: hiperglucemia, sed, trastornos del apetito.

Raros: gota, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento del BUN, edema periorbitario.

Aparato músculo-esquelético y conectivo:

Frecuentes: mialgia, calambres musculares, dolor de cuello, dolor de espalda

Poco frecuentes: artralgia.

Raros: artrosis, debilidad muscular, ciatalgia, tendinitis.

Desconocidas: debilidad muscular.

Aparato reproductivo:

Poco frecuentes: trastorno menstrual, vaginitis, dismenorrea, sequedad vulvovaginal.

Raros: fibroadenosis de mama, neoplasia de mama, dolor de mama.

Aparato respiratorio:

Frecuentes: sinusitis.

Poco frecuentes: bronquitis, tos, disnea, sequedad e irritación de garganta,

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

Piel y apéndices:

Poco frecuentes: prurito, rash, urticaria, dermatitis de contacto, arrugas en la piel.

Raros: acné, erupción bullosa, dermatitis, furunculosis, reacción de fotosensibilidad, urticaria.

Sentidos especiales:

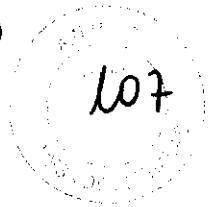
Frecuentes: diplopía, visión anormal, alteraciones visuales.

Poco frecuentes: irritación ocular, dolor ocular, escleritis, disgeusia, tinnitus, vértigo, enrojecimiento ocular, visión borrosa, alteraciones visuales de la percepción profunda, astenopia.

Raros: conjuntivitis, ulceración corneal, lagrimeo anormal, parosmia, fotopsia.

Aparato urogenital:

5575



Frecuentes: infección del tracto urinario.

Poco frecuentes: cistitis, incontinencia urinaria, disuria.

Raros: insuficiencia renal aguda, disuria, frecuencia miccional, nocturia, poliuria, pielonefritis, dolor renal, retención urinaria.

Investigaciones

Poco frecuentes: aumento de la presión arterial, aumento de la temperatura corporal, aumento de la frecuencia cardiaca

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones procedimiento

Poco frecuentes: contusión, lesiones del cuello

Procedimientos quirúrgicos y médicos

Poco frecuentes: reparación de diente

Circunstancias Sociales

Poco frecuente: exposición a plantas venenosas

SOBREDOSIS**Signos y síntomas**

En la experiencia post-comercialización de sobredosis con zolpidem solo, o en combinación con agentes depresores del sistema nervioso central (incluyendo alcohol) se han reportado deterioro de la conciencia desde somnolencia a coma, compromiso cardiovascular y/o respiratorio y resultados fatales.

Zolpidem no es dializable.

Tratamiento recomendado

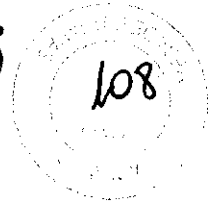
Deben usarse medidas sintomáticas y de soporte generales junto con lavado gástrico inmediato cuando corresponda. Deben administrarse líquidos intravenosos según necesidad. El flumazenil puede ser útil; sin embargo, la administración de flumazenil puede contribuir a la aparición de síntomas neurológicos (convulsiones). 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.

Al igual que ocurre con el manejo de todas las sobredosis, la posibilidad de ingestión de múltiples de drogas debe ser considerada. El médico tal vez desee considerar contactarse con un centro de toxicología para acceder a información actualizada sobre el manejo de sobredosis con productos hipnóticos.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666 / 2247**

5575



HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

PRESENTACIONES

Envases con 7, 14 y 28 comprimidos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente inferior a 30 °C.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

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

Es un riesgo para su salud interrumpir el tratamiento o modificar la dosis indicada por el médico.

Salvo expresa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

Elaborado en: Sanofi Winthrop Industrie, 30-38 Gustave Eiffel, 37001 Tours - Francia

sanofi-aventis Argentina S.A.

Av. Int. Tomkinson 2054, (B1642EMU) San Isidro, Provincia de Buenos Aires - Argentina

Tel.: (011) 4732-5000

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 54.610

Dirección Técnica: Verónica Aguilar, Farmacéutica, Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

ÚLTIMA REVISIÓN: AMBIEN CR_sav002/sept09. Aprobado por Disposición N°.....

Página 23 de 23 **ÚLTIMA REVISIÓN: AMBIEN CR_sav002/sept09. Aprobado por Disposición N°.....**