



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 4930

BUENOS AIRES, 30 JUL 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002418-13-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto SOMIT - SOMIT 5 / HEMITARTRATO DE ZOLPIDEM, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO RANURADO, 5 mg - 10 mg, autorizado por el Certificado N° 42.121.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 391 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 4930

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 310 a 390, desglosando de fojas 310 a 336, para la Especialidad Medicinal denominada SOMIT - SOMIT 5 / HEMITARTRATO DE ZOLPIDEM, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO RANURADO, 5 mg - 10 mg, propiedad de la firma GADOR S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.121 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-002418-13-6

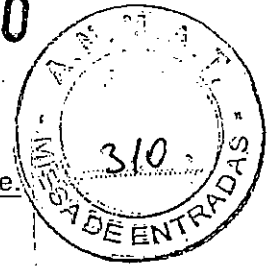
DISPOSICIÓN N° **4930**

nc

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

ORIGINAL

4930



Proyecto de prospecto interior de envase con información para el paciente.

SOMIT®/ SOMIT® 5

HEMITARTRATO DE ZOLPIDEM 5 y 10 mg

Comprimido recubierto ranurado

Venta Bajo Receta Archivada. Psico Lista IV.

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto ranurado de Somit® 5 contiene:

Zolpidem hemitartrato 5 mg

Excipientes:

Cellactosa, Croscaramelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Tartrazina laca alumínica, Estearato de magnesio, Opadry YS Blanco c.s.

Cada comprimido recubierto ranurado de Somit® 10 contiene:

Zolpidem hemitartrato 10 mg

Excipientes:

Cellactosa, Croscaramelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Tartrazina laca alumínica, Estearato de magnesio, Opadry Y Blanco, Opaglos AG c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipnótico (Clasificación ATC N05C F02)

INDICACIONES

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

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

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción:

Zolpidem es un hipnótico de la clase de las imidazopiridinas.

Se considera la hipótesis de que la modulación de la subunidad del complejo

GADOR S.A. GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8857

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

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8857



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

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

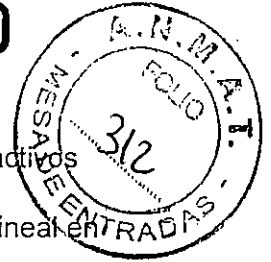
FARMACOCINÉTICA

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

En sujetos sanos que recibieron 5 y 10 mg de zolpidem, las concentraciones máximas medias (C_{max}) fueron 59 (rango: 29 a 113) y 121 (rango: 58 a 272) ng/ml, respectivamente, ocurriendo en un tiempo medio (T_{max}) de 1,6 horas para ambos. La vida media de eliminación promedio de zolpidem es de 2,6 (rango: 1,4 a 4,5) y 2,5 (rango: 1,4 a 3,8) horas

GADOR S.A.
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
ADELMO F. ABENIA
APODERADO
D.N.I. 4.094.086
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

GADOR S.A.
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
ADELMO F. ABENIA
APODERADO
D.N.I. 4.094.086
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



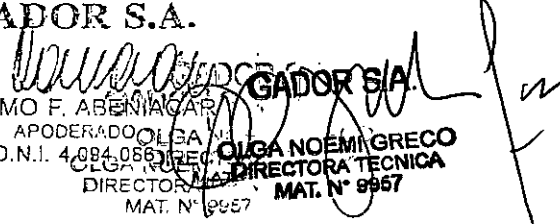
para dosis de 5 y 10 mg, respectivamente. Zolpidem se convierte a metabolitos inactivos que son eliminados primariamente por excreción renal. Zolpidem mostró cinética lineal en el rango de dosis de 5 a 20 mg. La unión total a proteínas se halló en $92,5 \pm 0,1\%$ y permaneció constante, independientemente de la concentración, entre 40 y 790 ng/ml. Zolpidem no se acumuló en adultos jóvenes luego de la administración nocturna de comprimidos de tartrato de zolpidem 20 mg durante 2 semanas.

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

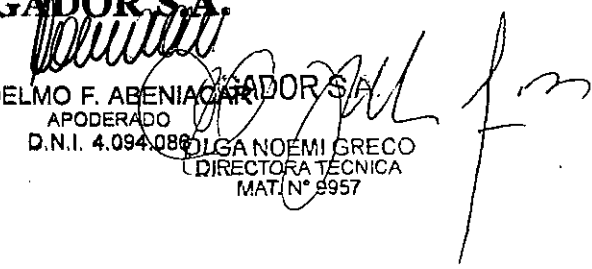
En pacientes añosos, la dosis de zolpidem debe ser de 5 mg [ver Advertencias y Precauciones y Posología y Forma de Administración]. Esta recomendación se basa en los resultados de varios estudios en los cuales la Cmax, T1/2, y AUC medias aumentaron significativamente al compararse con los resultados en adultos jóvenes. Las medias para Cmax, T1/2, y AUC, en pacientes mayores de 70 años, aumentaron significativamente en un 50% (255 vs 384 ng/ml), 32% (2,2 vs 2,9 h), y 64% (955 vs 1562 ng·h/ml), respectivamente, al compararse con adultos jóvenes (20 a 40 años) luego de una dosis oral única de 20 mg. Zolpidem no se acumuló en sujetos añosos luego de la administración oral nocturna de 10 mg durante una semana.

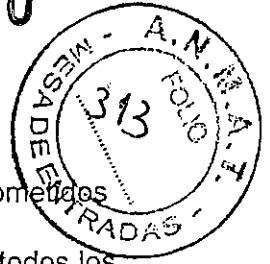
En pacientes con insuficiencia hepática crónica, luego de una dosis oral única de zolpidem 20 mg, la Cmax y AUC medias aumentaron dos veces (250 vs 499 ng/ml) y cinco veces (788 vs 4203 ng·h/ml) respectivamente. La Tmax no cambió. El promedio de vida media en pacientes cirróticos de 9,9 h (rango: 4,1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

GADOR S.A.


 ADELMO F. ABENIAGAR
 APODERADO
 D.N.I. 4.084.086
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957

GADOR S.A.


 ADELMO F. ABENIAGAR
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.086
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957



de Administración].

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

Relación postulada entre el índice de eliminación de los hipnóticos y su perfil de efectos indeseados comunes: El tipo y duración de los efectos hipnóticos y el perfil de efectos no deseados durante la administración de fármacos hipnóticos, pueden estar influenciados por la vida media biológica del fármaco administrado y los metabolitos activos que se formen. Cuando las vidas medias son largas, el fármaco o los metabolitos pueden acumularse durante períodos de administración nocturna y pueden asociarse con deterioro del rendimiento cognitivo y/o motor durante las horas de vigilia; la posibilidad de interacción con otros fármacos psicoactivos o con alcohol se incrementará. Por el contrario, si las vidas medias, incluyendo las vidas medias de los metabolitos, son cortas, el fármaco y los metabolitos se depurarán antes de ingerirse la siguiente dosis, y los efectos remanentes relacionados con sedación excesiva o depresión del SNC deben ser mínimos o ausentes. Zolpidem tiene una vida media corta y no tiene metabolitos activos. Durante el uso nocturno por un período extenso, puede desarrollarse tolerancia farmacodinámica o adaptación a algunos efectos de los hipnóticos. Si el fármaco tiene una vida media de eliminación corta, es posible que pueda ocurrir una relativa deficiencia del fármaco o de sus

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.096

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.096
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

4930



metabolitos activos (es decir, en relación con el sitio receptor) en algún momento durante el intervalo entre cada uso nocturno. Esta secuencia de eventos puede justificar dos hallazgos clínicos que se reportaron luego de varias semanas de uso nocturno de otros hipnóticos eliminados rápidamente, es decir, aumento de la vigilia durante el último tercio de la noche, y la aparición de aumento de signos de ansiedad diurna. No se ha observado aumento de la vigilia durante el último tercio de la noche medido por polisomnografía.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Zolpidem no debe prescribirse por periodos 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 mujeres es de 5 mg y para hombres de 5 ó 10 mg, inmediatamente antes de acostarse.

Poblaciones especiales:

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

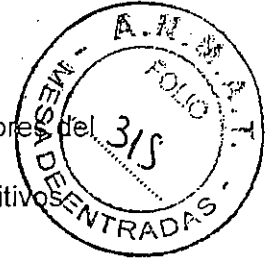
Administración con alimentos:

El efecto de zolpidem puede verse enlentecido cuando se ingiere con o inmediatamente después de una comida.

Administración con depresores del SNC:

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR GADOR S.A.
APODERADO
D.N.I. 4.094.086
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



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

Dosis diaria máxima:

La dosis total de zolpidem no debe exceder los 10 mg por día en hombres y 5 mg por día en mujeres.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

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

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

Reacciones anafilácticas y anafilactoides severas:

Se han reportado casos raros de angioedema que involucró lengua, glotis o laringe, en

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957

GADOR S.A.

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

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



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 (por ej., agresividad y extroversión ajenas al carácter), similar a los efectos producidos por el alcohol y otros depresores del SNC.

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

Se han reportado comportamientos complejos como conducir no completamente despierto luego de la ingesta de un sedante-hipnótico, con amnesia del evento. Estos eventos pueden ocurrir en pacientes que nunca han recibido sedantes-hipnóticos, así como en personas que ya los han recibido. Aunque los comportamientos complejos, como el citado, pueden ocurrir con zolpidem (como 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 a dosis que exceden la dosis máxima recomendada.

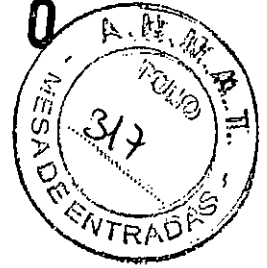
Debido al riesgo para el paciente y para la comunidad, debe considerarse firmemente la

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

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

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

4930



discontinuación de zolpidem en pacientes que informan un episodio como el citado precedentemente.

Otros comportamientos complejos: por ejemplo, preparar comida y comer, realizar llamadas telefónicas, tener relaciones sexuales, etc. Los pacientes que presentan estos síntomas, usualmente no recuerdan dichos eventos.

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

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

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

Efectos de la discontinuación:

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

Efectos depresores del SNC:

Zolpidem, como otros fármacos sedantes/hipnóticos, tiene efectos depresores del SNC. Debido al rápido comienzo de acción, 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 operación de maquinarias o

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

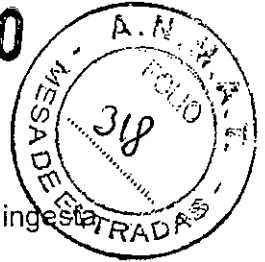
GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

4930



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

Poblaciones especiales

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

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes: La experiencia clínica con zolpidem en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Es aconsejable tener precaución al usar 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 desaturación de oxígeno por debajo del 80% y 90%, en pacientes con apnea del sueño leve a moderada tratados con zolpidem (10 mg) comparado con placebo. Sin embargo, deben observarse las precauciones si se prescribe a pacientes con función respiratoria comprometida, dado que los sedantes/hipnóticos tienen la capacidad de deprimir el impulso

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

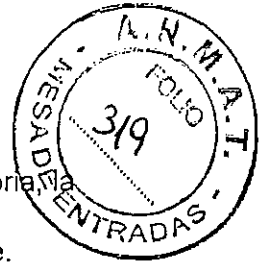
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

GADOR S.A.

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

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

4930



respiratorio. Se han recibido reportes post-comercialización de insuficiencia respiratoria, la mayoría de los cuales involucraban pacientes con deterioro respiratorio pre-existente.

Zolpidem debería ser utilizado con precaución en pacientes con síndrome de apnea del sueño o miastenia gravis.

Los datos sobre pacientes con insuficiencia renal terminal tratados repetidamente con zolpidem no demostraron acumulación del fármaco ni alteraciones en los parámetros farmacocinéticos. En los pacientes con deterioro de la función renal no son necesarios los ajustes de dosis; sin embargo, estos pacientes deben ser monitoreados estrechamente [ver *Farmacocinética*]. Un estudio con sujetos con deterioro hepático mostró eliminación prolongada en este grupo; por lo tanto, el tratamiento debe iniciarse con 5 mg en los pacientes con compromiso hepático, y los mismos deben ser monitoreados estrechamente.

Uso en depresión: Como con otros fármacos sedantes/hipnóticos, zolpidem debe administrarse con precaución en pacientes que muestran síntomas de depresión. Puede haber tendencias suicidas en estos pacientes, y puede requerirse tomar las medidas protectivas. En este grupo de pacientes es más común la 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 ha establecido en pacientes menores de 18 años. En un estudio de 8 semanas en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años de edad) con insomnio y ADHD, zolpidem no disminuyó la latencia del sueño en comparación a placebo. Se reportaron alucinaciones en el 7,4% de los pacientes pediátricos que recibieron zolpidem; ninguno de los pacientes pediátricos que recibieron placebo reportó alucinaciones [ver *Uso en Poblaciones específicas: Uso pediátrico*]

Pruebas de laboratorio

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

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957

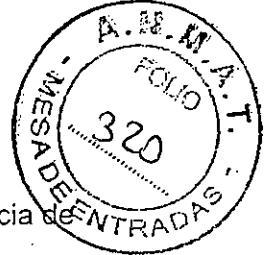
GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

4930



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.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

Por riesgo de aparición de somnolencia, prevenir a los conductores de vehículos y a quienes utilicen maquinarias de precisión. La asociación con otros medicamentos sedantes potencia el efecto depresor de los hipnóticos.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Fármacos activos en el SNC

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

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

En 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

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA

interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa. Cuando se evaluaron dosis múltiples de zolpidem y fluoxetina a concentraciones de estado de equilibrio en mujeres sanas, el único cambio significativo fue un aumento del 17% en la vida media de zolpidem. No hubo evidencia de un efecto aditivo en el rendimiento psicomotor. Luego de la administración de cinco dosis nocturnas consecutivas de zolpidem 10 mg en presencia de sertralina 50 mg, en mujeres 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 activos en el SNC ha sido limitada, debe tenerse cuidadosa consideración con la farmacología de cualquier fármaco activo en el SNC cuando se usa con zolpidem. Cualquier fármaco con efectos depresores sobre el SNC podría incrementar potencialmente los efectos depresores de zolpidem sobre el SNC.



Fármacos que afectan el metabolismo farmacológico por medio del citocromo P450

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

La administración en voluntarias sanas entre 5 dosis diarias consecutivas de rifampicina (600 mg) y una dosis única de zolpidem (20 mg) administrada 17 horas después de la última dosis de rifampicina mostró reducciones significativas de la AUC (-73%), Cmax (-58%), y T1/2 (-36%) de zolpidem junto con reducciones significativas en los efectos farmacodinámicos de zolpidem.

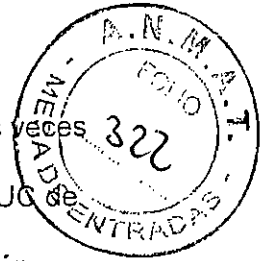
La co-administración en voluntarios sanos de una dosis simple de 5 mg de zolpidem con

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

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

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

4930



ketoconazol, un potente inhibidor de la CYP3A4, administrado a dosis de 200 mg dos veces al día durante dos días incrementó la Cmax de zolpidem 1,3 veces e incrementó la AUC zolpidem 1,7 veces comparado a zolpidem solo y prolongó la vida media de eliminación aproximadamente un 30% con un incremento de los efectos farmacodinámicos del zolpidem. Se debe tener precaución cuando se administran ketoconazol y zolpidem juntos, y considerar administrar una dosis de zolpidem más baja. Los pacientes deben ser asesorados que el uso concomitante de zolpidem con ketoconazol puede aumentar los efectos sedativos.

Otros fármacos

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

Embarazo

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

Efectos no teratogénicos:

No se han llevado a cabo estudios para evaluar los efectos en los niños cuyas madres tomaron zolpidem durante el embarazo. Sin embargo, los niños nacidos de madres que tomaron fármacos sedantes/hipnóticos, pueden estar en algún riesgo de síntomas de retiro

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

GADOR S.A.

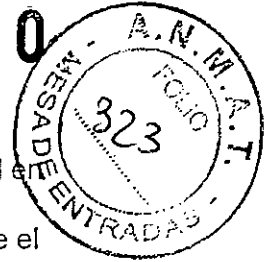
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

(A)

4930



del fármaco durante el período post-natal. Además, se reportó flaccidez neonatal en los
infantes nacidos de madres que recibieron fármacos sedantes/hipnóticos durante el
embarazo.

Han sido reportados casos de depresión respiratoria neonatal severa cuando se utilizó
zolpidem durante el último período de embarazo, especialmente cuando se asoció con otro
depressor del SNC.

Efectos teratogénicos:

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

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

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

La dosis de zolpidem sin efecto para toxicidad materna estuvo por debajo de 1 mg
base/kg/día (< 2-veces la MRHD de zolpidem expresada en mg/m²). La dosis sin efecto
para toxicidad embrio-fetal fue de 4 mg base/kg/día (entre 9 y 10 veces la MRHD de
zolpidem expresada en mg/m²).

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA

GADOR S.A.

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

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

4930



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

Trabajo de parto y parto

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

Lactancia

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

Si el médico considera necesario el uso de la droga, suspenderá la lactancia.

Uso en pediatría

La seguridad y eficacia de zolpidem no se ha establecido en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Uso en geriatría

Para un conjunto de pacientes ≥ 60 años de EE.UU. que recibieron zolpidem a dosis ≤ 10 mg o placebo, hubo tres eventos adversos que ocurrieron con una incidencia de al menos el 3% para zolpidem y para los cuales la incidencia con zolpidem fue al menos dos veces la

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.066

GADOR S.A.

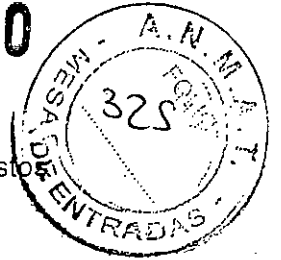
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.066

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

4930



incidencia del placebo (es decir, podrían considerarse relacionados al fármaco). Estos eventos fueron: Mareos (3%), somnolencia (5%) y diarrea (3%).

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

Para minimizar los efectos adversos relacionados al deterioro motor y/o cognitivo y sensibilidad inusual a las drogas hipnóticas/sedantes, la dosis de zolpidem en pacientes ancianos es de 5 mg.

ABUSO Y DEPENDENCIA

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

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.066

GADOR S.A.

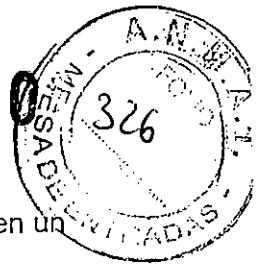
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.066

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

4930



informes raros de abuso, dependencia y retiro post-comercialización.

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

REACCIONES ADVERSAS

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

Incidencia en ensayos clínicos controlados

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

Los datos de un estudio clínico en el que pacientes tratados con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) recibieron zolpidem, y mostraron que 4 de las 7 discontinuaciones durante el tratamiento 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.

Reacciones adversas más comúnmente observadas en ensayos controlados: Durante el tratamiento a corto plazo (hasta 10 noches) con zolpidem a dosis de hasta 10 mg, las reacciones adversas más comúnmente observadas asociadas con el uso de zolpidem y que presentaban diferencias estadísticamente significativas con respecto a los pacientes tratados con placebo, fueron somnolencia (reportado por el 2% de los pacientes tratados con zolpidem), mareos (1%) y diarrea (1%). Durante el tratamiento a largo plazo (28 a 35

GADOR S.A.

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

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

GADOR S.A.

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

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

4930



noches) con zolpidem a dosis de hasta 10 mg, las reacciones adversas más comúnmente observadas asociadas con el uso de zolpidem y que presentaban diferencias estadísticamente significativas con respecto a los pacientes tratados con placebo fueron mareos (5%) y sensaciones de estar bajo el efecto de drogas (3%).

Reacciones adversas observadas con una incidencia ≥ 1% en ensayos controlados:

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

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

Sistema Gastrointestinal: diarrea.

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

Sistema Nervioso Autonomico: sequedad bucal.

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

Sistema Cardiovascular: palpitaciones.

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

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

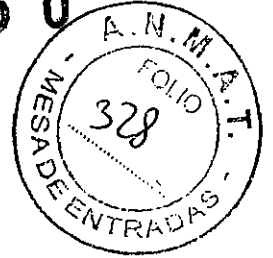
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

GADOR S.A.

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

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

4930



Sistema Gastrointestinal: diarrea, dolor abdominal, constipación.

Sistema Respiratorio: sinusitis, faringitis.

Piel y Apéndices: erupción.

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

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

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

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

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

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.066

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

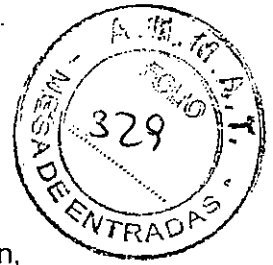
GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.066

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

4930



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, cefalea. Infrecuentes: agitación, ansiedad, disminución de la cognición, indiferencia, dificultad para concentrarse, disartria, labilidad emocional, alucinaciones, hipoestesia, ilusiones, calambres en piernas, migraña, nerviosismo, 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 maníaca, neuralgia, neuritis, neuropatía, neurosis, ataques de pánico, paresia, trastorno de la personalidad, sonambulismo, intentos de suicidio, tetania, bostezos.

Sistema gastrointestinal: Frecuentes: hipo, dispepsia, náuseas. Infrecuentes: anorexia, constipación, disfagia, flatulencia, gastroenteritis, vómitos. 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: Infrecuentes: infección. Raros: abscesos, herpes simplex, herpes zoster, otitis externa, otitis media.

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

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.054.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



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

Sistema músculo-esquelético: Frecuentes: artralgia, mialgia. 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: Frecuentes: Infección respiratoria superior. Infrecuentes: bronquitis, tos, disnea, rinitis. Raros: broncoespasmo, epistaxis, hipoxia, laringitis, neumonía.

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

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

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

SOBREDOSIS

Signos y síntomas

En informes post-comercialización de sobredosis con zolpidem solo, o con depresores del SNC, el deterioro de la conciencia varió desde somnolencia a coma, compromiso cardiovascular y/o respiratorio, incluyendo desenlaces fatales.

Tratamiento recomendado

Deben usarse medidas sintomáticas y de soporte junto con lavado gástrico inmediato

GADOR S.A.

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

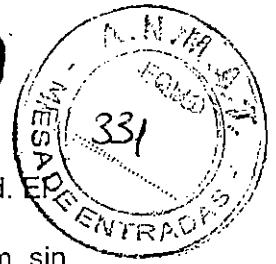
GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9857

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9857

4930



cuando corresponda. Deben administrarse líquidos intravenosos según necesidad. flumazenil puede ser útil para reducir los efectos hipnóticos sedativos del zolpidem, 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.

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

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

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

Optativamente otros Centros de Toxicología".

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

Qué es SOMIT[®]?

SOMIT[®] pertenece al grupo de fármacos que se clasifican como hipnóticos o simplemente, fármacos que producen sueño. SOMIT[®] se utiliza para el tratamiento de diferentes tipos de

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

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

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

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

4930



problemas de sueño, tales como problemas para conciliar el sueño y/o varios despertares durante la noche. Algunas personas pueden tener más de uno de estos problemas.

ANTES DE USAR SOMIT®

Antes de comenzar a tomar SOMIT®, coménteles a su médico sobre sus antecedentes de salud, incluyendo si usted:

- tiene antecedentes de depresión, enfermedades mentales o pensamientos suicidas
- tiene antecedentes de abuso de alcohol o drogas o adicciones
- tiene enfermedades hepáticas o renales
- tiene enfermedades pulmonares o problemas respiratorios
- si está embarazada, si está planeando quedar embarazada o si está en período de lactancia.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos aquellos que se compran sin receta, vitaminas y suplementos dietarios. Los medicamentos pueden tener interacciones entre sí, que pueden causar efectos adversos serios. **No tome SOMIT® con cualquier otro medicamento que lo pueda hacer dormir.**

Quiénes no deben tomar SOMIT®

No tome SOMIT® si usted es alérgico a cualquiera de los componentes del producto.

Este medicamento es sólo para adultos y ancianos. No está indicado en niños.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

- Tome SOMIT® exactamente como se lo prescribió su médico. No tome más que el que le prescribieron
- Tome SOMIT® inmediatamente antes de acostarse
- No tome SOMIT® a menos que usted sea capaz de permanecer en la cama una noche completa (7-8 horas), antes de que usted deba estar activo nuevamente
- Ingiera los comprimidos de SOMIT® enteros, sin masticarlos ni partíroslos. Informe a su

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

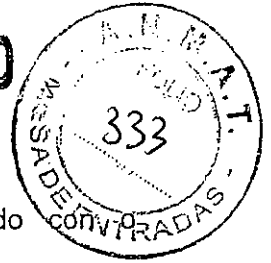
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

GADOR S.A.

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

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

4930



médico si usted no puede tragar los comprimidos enteros

- Para un inicio más rápido del sueño, SOMIT® no debe ser tomado inmediatamente luego de una comida
- Llame a su médico si su insomnio empeora o si no mejora dentro de los 7-10 días. Esto puede indicar la presencia de otra condición que causa su problema de sueño
- Si usted toma demasiado SOMIT® o sobrepasa la dosis, llame a su médico o a un centro de intoxicaciones

MODO DE CONSERVACIÓN

- Conserve SOMIT® a temperatura ambiente (menor a 30 °C)
- Mantenga SOMIT® lejos del alcance de los niños

EFFECTOS INDESEABLES

Los efectos adversos serios de SOMIT® incluyen:

- Levantarse de la cama cuando no se está completamente despierto y realizar actividades sin saber que las está realizando
- Pensamientos y conductas anormales: los síntomas incluyen extroversión o comportamiento agresivo más que el normal, confusión, agitación, alucinaciones, empeoramiento de la depresión, pensamientos o acciones suicidas
- Pérdida de la memoria
- Ansiedad
- Reacciones alérgicas severas. Los síntomas incluyen edema de lengua o garganta, problemas para respirar, náuseas y vómitos. Solicite asistencia médica de emergencia si presenta estos síntomas luego de tomar SOMIT®

Llame a su médico inmediatamente, si presenta alguno de los efectos adversos anteriormente mencionados, o cualquier otro efecto adverso que le preocupe mientras está tomando SOMIT®.

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

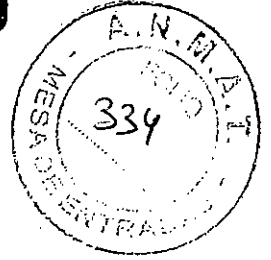
GADOR S.A.

GADOR S.A.

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

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

4930



Los eventos adversos más comunes de SOMIT[®] son:

- Dolor de cabeza
- Somnolencia
- Mareos
- Diarrea El día siguiente a tomar SOMIT[®] aún puede sentirse somnoliento, no maneje y no realice actividades peligrosas hasta que se sienta completamente despierto.

Después de dejar de tomar medicamentos para dormir, usted puede tener durante 1-2 días síntomas tales como: problemas para dormir, náuseas, tuforadas, mareos, llanto incontrolado, vómitos, calambres abdominales, ataques de pánico, nerviosismo y dolor de estómago.

Estos no son todos los efectos adversos de SOMIT[®]. Pregunte a su médico para más información.

RECORDATORIO

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

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA SOMIT[®]

Luego de tomar SOMIT[®], usted puede levantarse de la cama sin que esté completamente despierto y realizar actividades sin saber que las está realizando. A la mañana siguiente, usted puede no recordar lo que hizo durante la noche. Usted tiene más posibilidades de realizar tales actividades si tomó alcohol o tomó otros medicamentos para dormir, conjuntamente con SOMIT[®]. Las actividades informadas son:

- Manejar ("manejar dormido")
- Preparar comida y comer
- Hacer llamadas telefónicas

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

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9967

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

Ⓟ

4930



- Tener relaciones sexuales
- Caminar dormido

Llame a su médico inmediatamente si descubre que usted realizó alguna de estas actividades luego de tomar SOMIT®.

Importante:

1) Tome SOMIT® tal cual le fue prescripto por su médico

- No tome más SOMIT® que el que le fue prescripto
- Tome SOMIT® una vez que esté en la cama, no antes

2) No tome SOMIT® si usted:

- Toma alcohol
- Toma otros medicamentos que lo puedan dormir. Hable con su médico acerca de todos los medicamentos que usted está tomando, él le dirá si puede tomar SOMIT®

No puede tener una noche entera de sueño (7-8 horas)

PRESENTACIONES

Somit® 5. Envases conteniendo 10, 20, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos ranurados, siendo los dos últimos para Uso exclusivo Hospitalario.

Somit® Envases conteniendo 10, 20, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos ranurados, siendo los dos últimos para Uso exclusivo Hospitalario.

"Este medicamento contiene Tartrazina como colorante"

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

"Este medicamento debe utilizarse bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica".

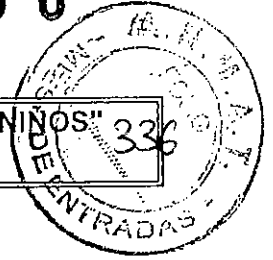
GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

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

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

①

4930



"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS" 336

GADOR S.A.

Darwin 429, (C1414CUI) C.A.B.A. Teléfono: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 42.121

Fecha última revisión: ___/___/___

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

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

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

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

[Handwritten mark]