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

DISPOSICIÓN Nº 1870

BUENOS AIRES, 29 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016029-11-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FULSADEM / ZOLPIDEM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 10,00 mg, aprobada por Certificado Nº 55.122.

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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 87 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 presentado para la Especialidad Medicinal denominada FULSADEM / ZOLPIDEM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 10,00 mg, aprobada por Certificado Nº 55.122 y Disposición Nº 3903/09, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 39 a 65.-

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3903/09 los prospectos autorizados por las fojas 39 a 47, 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 Nº 55.122 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-016029-11-6

DISPOSICION Nº 1870

mb

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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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.....870..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.122 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: FULSADEM / ZOLPIDEM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 10,00 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3903/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-019354-08-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3903/09.-	Prospectos de fs. 39 a 65, corresponde desglosar de fs. 39 a 47.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.122 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....29 MAR 2012

Expediente Nº 1-0047-0000-016029-11-6

DISPOSICIÓN Nº 1870

Dr. JORGE A. GRASINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

M.S.A.N. FOLIO 38 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

FULSADEM
Zolpidem
Comprimidos

Venta Bajo Receta Archivada Psi IV — Industria Argentina

COMPOSICION
Cada comprimido contiene:
Zolpidem Tartrato 10,00 mg
Excipientes: Anhídrido Silícico Coloidal 1,00 mg; Celulosa Microcristalina 90,00 mg; Talco 0,50 mg; Estearato de Magnesio 1,50 mg; Lactosa c.s.p. 150,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Código ATC: N05C F02
Hipnótico.

INDICACIONES
Esta indicado para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario (DSM IV). **FULSADEM** también ha demostrado disminuir la latencia del sueño hasta 35 días en estudios clínicos controlados.
Los ensayos clínicos realizados que avalan la eficacia fueron de 4-5 semanas de duración, con evaluaciones finales formales de la latencia del sueño, realizadas al final del tratamiento.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Acción Farmacológica
Mecanismo de Acción
Se considera la hipótesis de que la modulación de la subunidad del complejo macromolecular del canal de cloro del $GABA_A$ es responsable de las propiedades sedantes, anticonvulsivantes, ansiolíticas y miorrelajantes del fármaco. El principal sitio modulador del complejo receptor $GABA_A$ está localizado en su subunidad alfa (α) y se denomina receptor a benzodiazepinas (BZ) o receptor omega (ω).
Se han identificado al menos tres subtipos del receptor ω.
Aunque Zolpidem es un agente hipnótico con una estructura química no relacionada a las benzodiazepinas, barbitúricos y otros fármacos con propiedades hipnóticas conocidas, interactúa con un complejo receptor GABA-BZ y comparte algunas de las propiedades farmacológicas de las benzodiazepinas.
A diferencia de las benzodiazepinas, que se unen no selectivamente y activan todos los subtipos del receptor omega, Zolpidem se une in vitro con el receptor ω_1 preferentemente, con un alto índice de afinidad a las subunidades alfa1/alfa5. El receptor ω_1 se encuentra principalmente en la lámina IV de las regiones sensoro motoras corticales, sustancia nigra (*pars reticulata*), capa molecular del cerebelo, bulbo olfativo, complejo talámico ventral, protuberancia, colículo inferior y globo pálido. Esta unión selectiva de Zolpidem al receptor ω_1 no es absoluta, pero puede explicar la ausencia relativa del efecto miorrelajante y anticonvulsivante en estudios en animales, así como la preservación del sueño profundo (estadios 3 y 4) en estudios en humanos de Zolpidem a dosis hipnóticas.
Propiedades Farmacocinéticas
El perfil farmacocinético de Zolpidem se caracteriza por una rápida absorción en el tracto gastrointestinal y una vida media de eliminación corta (T1/2) en sujetos sanos.
La vida media de eliminación promedio de Zolpidem fue de 2,6 (rango: ~~1,4 a 4,5) y~~ 2,5 (rango: 1,4 a 3,8) horas para los comprimidos de 5 a 20 mg, respectivamente.

Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.

M.S.A.N. M.A.T. FOLIO 40 MESA DE ENTRADAS

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 ± 0,1% y permaneció constante, independientemente de la concentración, entre 40 y 790 ng/ml. Zolpidem no se acumuló en adultos jóvenes luego de la administración nocturna de comprimidos de Tartrato de Zolpidem 20 mg durante 2 semanas.
Un estudio en voluntarios sanos demostró que con alimentos, el ABC y la $C_{máx}$ medias disminuyeron en un 15% y 25%, respectivamente, mientras que la $T_{máx}$ media se prolongó en un 60% (de 1,4 a 2,2 h). La vida media permaneció sin cambios. Estos resultados sugieren que para un comienzo más rápido del sueño, Zolpidem no debe administrarse con o inmediatamente después de una comida.
En pacientes añosos, la dosis de Zolpidem debe ser de 5 mg (ver Advertencias – Precauciones; Posología y Modo de Administración). Esta recomendación se basa en varios estudios en los cuales la $C_{máx}$, T1/2 y el ABC medias aumentaron significativamente al compararse con los resultados en sujetos sanos.
Se comparó la farmacocinética de Zolpidem en pacientes con insuficiencia hepática crónica con los resultados en sujetos sanos. Luego de una dosis oral única de Zolpidem 20 mg, la $C_{máx}$ y el ABC medias fueron dos veces (250 *versus* 499 ng/ml) y cinco veces (788 *versus* 4203 ng.h/ml) mayores, respectivamente, en pacientes con compromiso hepático. La $T_{máx}$ no cambió. El promedio de vida media en pacientes cirróticos de 9,9 h (rango: 4,1 a 25,8 h) fue mayor que el observado en sujetos sanos de 2,2 h (rango: 1,6 a 2,4 h). La posología en pacientes con insuficiencia hepática, deberá modificarse. (ver Advertencias – Precauciones; Posología y Modo de Administración).
Se estudió la farmacocinética de Zolpidem en pacientes con insuficiencia renal terminal (*Clearance* de Creatinina promedio = 6,5 ± 1,5 ml/min) sometidos a hemodiálisis tres veces por semana, que recibieron Zolpidem 10 mg por vía oral todos los días durante 14 ó 21 días.
La farmacocinética de Zolpidem no fue significativamente diferente en pacientes con deterioro de la función renal. No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función renal. No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con función renal comprometida. Como precaución general estos pacientes deben ser monitoreados estrechamente.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El uso de hipnóticos debe ser limitado a periodos de 7 a 10 días y revaluación del paciente si se considera prolongar el tratamiento por 2 ó 3 semanas.
FULSADEM no debe prescribirse por períodos mayores a 1 mes.
Debido al rápido comienzo de acción, **FULSADEM** debe ingerirse inmediatamente antes de acostarse.
Posología en adultos: La dosis de **FULSADEM** debe individualizarse.
La dosis recomendada para adultos es 10 mg, inmediatamente antes de acostarse.
Poblaciones especiales: Los pacientes añosos pueden ser especialmente sensibles a los efectos de **FULSADEM**.
Los pacientes con insuficiencia hepática no depuran el fármaco tan rápidamente como los individuos sanos. En estos pacientes se recomienda una dosis inicial de 5 mg.
Administración con depresores del SNC: Cuando **FULSADEM** se administra con agentes que tienen efectos conocidos depresores del SNC, puede ser necesario el ajuste descendente de la dosis del mismo.
Dosis diaria máxima: La dosis total de **FULSADEM** no debe exceder los 10 mg por día.

MB

GERMAN D. FUZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

Pueden ocurrir amnesia, ansiedad y otros síntomas neuropsiquiátricos impredeciblemente.
En pacientes con depresión primaria, se ha reportado el empeoramiento de la depresión, incluyendo pensamientos suicidas, en asociación con el uso de sedantes/hipnóticos.
Raramente puede determinarse con certeza si una circunstancia particular de los comportamientos anormales mencionados, inducidos por el fármaco, son de origen espontáneo, o son resultado de un trastorno psiquiátrico o físico subyacente. No obstante, la aparición de un nuevo signo o síntoma preocupante, referido al comportamiento, requiere evaluación inmediata y cuidadosa.
Efectos por discontinuación del fármaco
Luego de la disminución rápida o la discontinuación abrupta de sedantes/hipnóticos, ha habido reportes de signos y síntomas similares a los asociados con el retiro de otros fármacos depresores del SNC.
Efectos depresores del SNC
Zolpidem, como otros fármacos sedantes/hipnóticos, tiene efectos depresores del SNC.
Debido al rápido comienzo de acción, **FULSADEM** debe ingerirse inmediatamente antes de acostarse.
Se debe advertir a los pacientes para evitar ocupaciones riesgosas que requieran atención mental completa o coordinación motora, como operar maquinarias o conducir un automóvil, después de ingerir el fármaco, incluyendo deterioro potencial del rendimiento de tales actividades que pueda ocurrir al día siguiente a la ingesta de **FULSADEM.**
Zolpidem mostró efectos aditivos cuando se combinó con alcohol, por lo que no debe ingerirse simultáneamente. Se debe advertir a los pacientes sobre posibles efectos combinados con otros fármacos depresores del SNC. Pueden requerirse ajustes de dosis cuando Zolpidem se administra con tales agentes, dado los efectos aditivos potenciales.
Uso en pacientes con enfermedades concomitantes
La experiencia clínica con Zolpidem en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Se deberá tener precaución al usar Zolpidem en pacientes con enfermedades o condiciones que pudieran afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas. Aunque los estudios no mostraron efectos depresores respiratorios a dosis hipnóticas de Zolpidem en sujetos normales o en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve a moderada (EPOC), se observó una reducción en el Índice Total de Despertares junto con una reducción en la saturación de oxígeno mínima y un aumento en las ocasiones con desaturación de oxígeno por debajo del 80% y 90%, en pacientes con apnea del sueño leve a moderada tratados con Zolpidem (10 mg) comparado con placebo. Sin embargo, deben observarse las precauciones si se prescribe a pacientes con función respiratoria comprometida, dado que los sedantes/hipnóticos tienen la capacidad de deprimir el impulso respiratorio. Se han recibido reportes post-comercialización de insuficiencia respiratoria, la mayoría de los cuales involucraban pacientes con deterioro respiratorio pre-existente. Los datos sobre pacientes con insuficiencia renal terminal tratados repetidamente con Zolpidem no demostraron acumulación del fármaco ni alteraciones en los parámetros farmacocinéticos.
En los pacientes con deterioro de la función renal no son necesarios los ajustes de dosis; sin embargo, estos pacientes deben ser monitoreados estrechamente (ver Propiedades Farmacocinéticas).
Un estudio realizado en sujetos con deterioro hepático mostró eliminación prolongada en este grupo, por lo tanto, el tratamiento debe iniciarse con 5 mg en los pacientes con compromiso hepático, y los mismos deben ser monitoreados estrechamente.

GERMAN D. BEZENAT
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

Uso en depresión
Como con otros fármacos sedantes/hipnóticos, Zolpidem debe administrarse con precaución en pacientes que muestran síntomas de depresión. Puede presentarse ideación suicida en estos pacientes, que requieran medidas especiales de protección. En este grupo de pacientes es mas común la sobredosis intencional; por lo tanto, para estos pacientes debe prescribirse cada vez, la menor cantidad de fármaco posible.
Pacientes pediátricos
La seguridad y eficacia de Zolpidem no se han establecido en pacientes menores de 18 años. *Pruebas de laboratorio. Monitoreo.*
No hay pruebas de laboratorio específicas, recomendadas para monitorear los niveles de Zolpidem.
Interferencia con las pruebas de laboratorio
No se conoce ninguna interferencia de Zolpidem con las pruebas de laboratorio empleadas comúnmente. Además, los datos clínicos indican que Zolpidem no tiene reactividad cruzada con las benzodiazepinas, opiáceos, barbitúricos, cocaína, cannabinoides o anfetaminas en dos exámenes estándares de fármacos en orina.

INTERACCION CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES
Fármacos con acción en el SNC
FULSADEM se evaluó en voluntarios sanos en estudios de interacción de dosis única para varios fármacos que actúan en el SNC. Uno de ellos que incluyó haloperidol y Zolpidem mostró ausencia de efecto del haloperidol sobre la farmacocinética o farmacodinamia de Zolpidem.
La imipramina en combinación con Zolpidem no produjo interacción farmacocinética además de un 20% de disminución en los niveles máximos de imipramina, pero hubo un efecto aditivo sobre la disminución del estado de alerta.
En forma similar, la clorpromazina en combinación con Zolpidem no produjo interacción farmacocinética, pero hubo un efecto aditivo de la disminución del estado de alerta y el rendimiento psicomotor.
La ausencia de una interacción farmacológica luego de la administración de una dosis única no sería extensiva a la administración crónica del fármaco.
Se demostró un efecto aditivo sobre el rendimiento psicomotor al ingerir alcohol y Zolpidem.
Un estudio de interacción de dosis única de 10 mg y fluoxetina 20 mg a niveles de estado estacionario en voluntarios varones sanos no demostró ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa. Cuando se evaluaron dosis múltiples de Zolpidem y fluoxetina a concentraciones de estado de equilibrio en mujeres sanas, el único cambio significativo fue un aumento del 17% en la vida media de Zolpidem. No hubo evidencia de un efecto aditivo en el rendimiento psicomotor.
Luego de la administración de cinco dosis nocturnas consecutivas de Zolpidem de 10 mg en presencia de sertralina 50 mg (17 dosis diarias consecutivas, a las 7:00 AM, en voluntarias sanas), la $C_{máx}$ de Zolpidem fue significativamente superior (43%) y la $T_{máx}$ disminuyó significativamente (53%).
La farmacocinética de sertralina y N-desmetilsertralina no se vieron afectadas por el Zolpidem.
Dado que las evaluaciones sistemáticas de Zolpidem en combinación con otros fármacos que actúan en el SNC ha sido limitada, debe tenerse precaución con el uso de cualquier fármaco con acción sobre el SNC conjuntamente con Zolpidem. Cualquier fármaco con efecto depresor sobre el SNC, podría potenciar el efecto depresor de Zolpidem sobre el SNC.

GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

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

Un estudio de interacción en voluntarios sanos, entre itraconazol (200 mg una vez por día durante 4 días) y una dosis única de Zolpidem (10 mg) administrado 5 horas después de la última dosis de itraconazol, resultó en un aumento del 34% en la $ABC_{0-\infty}$ de Zolpidem. No hubo efectos farmacodinámicos significativos de Zolpidem sobre la somnolencia subjetiva, balanceo postural o rendimiento psicomotor.

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

Otros fármacos

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

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

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

Embarazo

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

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

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

Lactancia

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

Uso en geriatría

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

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

Otros síntomas reportados: caídas, confusión, entre otros.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

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

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

GERMAN D. FERNANDEZ
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

M.S.A.N. M.A.T. FOLIO 45 MESA DE ENTRADAS

REACCIONES ADVERSAS

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

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

Sistema nervioso autónomo

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

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

Organismo en general

Frecuentes: astenia.

Infrecuentes: edema, caída, fiebre, malestar, trauma.

Raros: reacción alérgica, alergia agravada, shock anafilactoide, edema facial, tuforadas de calor, aumento de la velocidad de sedimentación globular, dolor, piernas inquietas, escalofríos, aumento de la tolerancia, disminución de peso.

Sistema cardiovascular

Infrecuentes: trastorno cerebrovascular, hipertensión, taquicardia.

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

Sistema nervioso central y periférico

Frecuentes: ataxia, confusión, euforia, insomnio, vértigo.

Infrecuentes: agitación, disminución de la cognición, indiferencia, dificultad para concentrarse, disartria, labilidad emocional, alucinaciones, hipoestesia, ilusiones, calambres en miembros inferiores, migraña, parestesias, sueño (luego de la administración diurna), trastornos del discurso, estupor, temblor.

Raros: marcha anormal, pensamiento anormal, reacción agresiva, apatía, aumento del apetito, disminución de la libido, delirio, demencia, despersonalización, disfasia, sensación de extrañeza, hipocinesia, hipotonía, histeria, sensación de estar intoxicado, reacción maníaca, neuralgia, neuritis, neuropatía, neurosis, ataques de pánico, paresia, trastorno de la personalidad, sonambulismo, intentos de suicidio, tetania, bostezos.

Sistema gastrointestinal

Frecuentes: hipo. Infrecuentes: constipación, disfagia, flatulencia, gastroenteritis.

Raros: enteritis, eructos, espasmo esofágico, gastritis, hemorroides, obstrucción intestinal, hemorragia rectal, caries dentales.

Sistema hematológico y linfático

Raros: anemia, hiperhemoglobinemia, leucopenia, linfadenopatía, anemia macrocítica, púrpura, trombosis.

Sistema inmunológico

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

Hígado y sistema biliar

Infrecuentes: función hepática anormal, aumento de la SGPT.

Raros: bilirrubinemia, aumento de la SGOT.

Metabólicos y nutricionales

Infrecuentes: hiperglucemia, sed.

GERMAN D. PEZZIMATI
Farmacéutico
Director Técnico Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

Raros: gota, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la uremia, edema periorbitario.
Sistema músculo-esquelético
Infrecuentes: artritis.
Raros: artrosis, debilidad muscular, ciática, tendinitis.
Sistema reproductivo
Infrecuentes: trastorno menstrual, vaginitis.
Raros: fibroadenosis de mama, neoplasia de mama, dolor de mama.
Sistema respiratorio
Infrecuentes: bronquitis, tos, disnea.
Raros: broncoespasmo, epistaxis, hipoxia, laringitis, neumonía.
Piel y apéndices
Infrecuentes: prurito.
Raros: acné, erupción bullosa, dermatitis, forunculosis, reacción de fotosensibilidad, urticaria. Sentidos especiales
Frecuentes: diplopía, visión anormal.
Infrecuentes: irritación ocular, dolor ocular, escleritis, disgeusia, *tinnitus*.
Raros: conjuntivitis, ulceración corneal, lagrimeo anormal, parosmia, fotopsia.
Sistema urogenital
Infrecuentes: cistitis, incontinencia urinaria.
Raros: insuficiencia renal aguda, disuria, aumento de la frecuencia miccional, nocturia, poliuria, pielonefritis, dolor renal, retención urinaria.

ABUSO Y DEPENDENCIA
Los sedantes/hipnóticos han producido signos y síntomas de abstinencia luego de la discontinuación abrupta. Los síntomas reportados variaron desde disforia leve a insomnio y otros síntomas como calambres abdominales y musculares, vómitos, sudoración, temblor y convulsiones. La experiencia en ensayos clínicos para Zolpidem no muestra ninguna evidencia clara de síndrome de abstinencia. No obstante, durante los ensayos clínicos se reportaron los siguientes eventos adversos incluidos en los criterios del DSM-III-R para retiro de sedantes/hipnóticos no complicado, luego de la sustitución por placebo dentro de las 48 horas posteriores del último tratamiento con Zolpidem: fatiga, náuseas, rubor, aturdimiento, llanto no controlado, emesis, calambres estomacales, ataque de pánico, nerviosismo y malestar abdominal. Estos eventos adversos reportados ocurrieron con una incidencia del 1% o menos. Sin embargo, los datos disponibles no pueden proveer un estimado confiable de la incidencia, si la hay, de dependencia durante el tratamiento con las dosis recomendadas.
Se han recibido raros reportes de abuso, dependencia y abstinencia post-comercialización.
Dado que las personas con antecedentes de adicción o abuso de drogas o alcohol, tienen un riesgo aumentado de habituación y dependencia, deben estar bajo supervisión cuidadosa cuando reciben Zolpidem o cualquier otro hipnótico.

SOBREDOSIS
Signos y síntomas: Los síntomas observados por sobredosis de Zolpidem variaron desde deterioro de la conciencia, somnolencia a coma leve. Un caso presentó compromiso cardiovascular y respiratorio. Los casos de sobredosis que involucraron agentes múltiples depresores del SNC, incluyendo Zolpidem, resultaron en sintomatología más severa, incluyendo resultados fatales.
Tratamiento orientativo
Deben usarse medidas sintomáticas y de soporte junto con lavado gástrico inmediato cuando corresponda. Deben administrarse líquidos intravenosos según necesidad. El flumazenil puede ser útil. Como en todos los casos de sobredosis de

Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 47 MESA DE ENTRADAS

fármacos, deben monitorearse la respiración, pulso, presión arterial y otros signos apropiados y deben emplearse medidas generales de soporte. La hipotensión y la depresión del SNC deben monitorearse y tratarse con la intervención médica apropiada Los fármacos sedantes deben suspenderse luego de la sobredosis de Zolpidem, aún cuando haya excitación.
El valor de la diálisis en el tratamiento de la sobredosis no se ha determinado, aunque en estudios de hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal que recibían dosis terapéuticas se demostró que Zolpidem no es dializable.

Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, por ejemplo:
Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247
Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115
Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

MODO DE CONSERVACIÓN
Conservar por debajo de los 30°C.

PRESENTACIONES
Envase conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo las tres últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Comprimidos recubiertos, redondos, color blanco, ranurados, codificados NOC en una de de las caras y con isotipo de identificación Bagó en la otra.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
Este medicamento debe ser utilizado bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 55.122

Elaborador por laboratorios **Bagó S.A.** – Calle 4, N° 1429, (B1904CIA), La Plata, Prov. de Buenos Aires; para **AstraZeneca S.A.** – Argerich 536 (B170EQL), Haedo, Prov. de Buenos Aires. Teléfono: 0800 333 1247.
Director Técnico: Germán D. Pezzenati – Farmacéutico.

Fecha de última revisión: Septiembre 2011
Disposición ANMAT Nro

GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711