



"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° 7493

BUENOS AIRES, 03 NOV 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014974-11-7 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 para el producto DURNIT / ZOLPIDEM TARTRATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg, autorizado por el Certificado N° 42.585.

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 125 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.

73

9



"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 Nº **7493**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 39 a 95, desglosando de fojas 39 a 57, para la Especialidad Medicinal denominada DURNIT / ZOLPIDEM TARTRATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 42.585 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-014974-11-7

DISPOSICIÓN Nº

7493

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

7

M3

7493

PROYECTO DE PROSPECTO

DURNIT®
ZOLPIDEM TARTRATO 10 mg
 Comprimido recubierto ranurado – vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – Lista IV

Industria Francesa

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:

Zolpidem tartrato 10 mg

Excipientes: Lactosa monohidratada 90,4 mg; Celulosa microcristalina 12,1 mg;

Metilhidroxipropilcelulosa 2,5 mg; Carboximetilalmidón sódico 3,8 mg; Hipromelosa 2,4 mg;

Estearato de magnesio 1,2 mg; Hipromelosa 4,2 mg; Dióxido de titanio 1,38 mg; Macrogol 400:

0,42 mg

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

ACCION TERAPÉUTICA

Hipnótico. Sedante.

ATC: N05CF02

INDICACIONES

Durnit® (zolpidem) está indicado para el tratamiento a corto plazo del insomnio del insomnio primario (DSMIV) . Durnit® también ha demostrado disminuir la latencia del sueño durante hasta 35 días en estudios clínicos controlados (ver *Propiedades Farmacológicas: estudios controlados que sustentan la eficacia y seguridad*).

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Mecanismo de acción**

Se considera la hipótesis de que la modulación de la subunidad del complejo macromolecular de canal de cloro del GABA_A es responsable de las propiedades sedantes, anticonvulsivantes, ansiolíticas y 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 (ω₁) preferentemente, con un alto índice de afinidad de las subunidades alfa₁/alfa₅. El receptor (ω₁) 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 (ω₁) 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.

Propiedades farmacocinéticas

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

Página 1 de 19 ÚLTIMA REVISIÓN: CCSI V6_DURNIT_sav004/sept09 – Aprobado por Disposición N°.....

sanofi-aventis Argentina S.A.
 Concepción A. M. Cantón
 Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
 Verónica N. Aguilar
 Farmacéutica - M.N. 11.956
 Directora Técnica

7493

En un estudio cruzado de dosis única en 45 sujetos sanos que recibieron 5 y 10 mg de comprimidos de tartrato 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 Durnit® 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 10 mg, respectivamente. Durnit® se convierte a metabolitos inactivos que son eliminados primariamente por excreción renal. Durnit® 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 AUC y la C_{max} medias disminuyeron en un 15% y 25%, respectivamente, mientras que la T_{max} media se prolongó en un 60% (de 1,4 a 2,2 h). La vida media permaneció sin cambios. Estos resultados sugieren que para un comienzo más rápido del sueño, Durnit® no debe administrarse con o inmediatamente después de una comida.

En pacientes añosos, la dosis de Durnit® debe ser de 5 mg [ver Advertencias y Precauciones y Posología y Forma de Administración]. Esta recomendación se basa en varios estudios en los cuales la C_{max}, T_{1/2}, y AUC medias aumentaron significativamente al compararse con los resultados en sujetos sanos

Se comparó la farmacocinética de Durnit® en ocho pacientes con insuficiencia hepática crónica con los resultados en sujetos sanos. Luego de una dosis oral única de zolpidem 20 mg, la C_{max} y AUC medias fueron dos veces (250 vs. 499 ng/ml) y cinco veces (788 vs. 4203 ng·h/ml) mayores, respectivamente, en pacientes con compromiso hepático. La T_{max} 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 debe modificarse de acuerdo a esto en pacientes con insuficiencia hepática [ver Advertencias y Precauciones y Posología y Forma de Administración].

Se estudió la farmacocinética de tartrato de zolpidem en 11 pacientes con insuficiencia renal terminal (Cl_{Cr} 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 o 21 días. No se observaron diferencias estadísticamente significativas para C_{max}, T_{max}, vida media y AUC entre el primer y último día de administración del fármaco cuando se realizaron ajustes de la concentración basal. En el día 1, la C_{max} fue de 172 ± 29 ng/ml (rango: 46 a 344 ng/ml). Luego de la administración repetida durante 14 o 21 días, la C_{max} fue de 203 ± 32 ng/ml (rango: 28 a 316 ng/ml). En el día 1, la T_{max} fue de 1,7 ± 0,3 h (rango: 0,5 a 3,0 h); luego de la administración repetida la T_{max} fue de 0,8 ± 0,2 h (rango: 0,5 a 2,0 h). Esta variación está justificada al notar que el muestreo de suero del último día comenzó 10 horas después de la dosis previa, en lugar de después de 24 horas. Esto resultó en una concentración residual del fármaco y un período más corto para alcanzar la concentración sérica máxima. En el día 1, la T_{1/2} fue de 2,4 ± 0,4 h (rango: 0,4 a 5,1 h). Luego de la administración repetida, la T_{1/2} fue de 2,5 ± 0,4 h (rango: 0,7 a 4,2 h). La AUC fue de 796 ± 159 ng·h/ml después de la primera dosis y de 818 ± 170 ng·h/ml luego de la administración repetida. Zolpidem no fue hemodializable. No apareció acumulación de fármaco intacto luego de 14 o 21 días. La farmacocinética de Durnit® (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 colaterales habituales: 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

Página 2 de 19 ÚLTIMA REVISIÓN: CCSI V6_DURNIT_sav004/sept09 – Aprobado por Disposición Nº.....

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. Durnit® 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 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. El aumento de la vigilia durante el último tercio de la noche medido por polisomnografía, no se ha observado en ensayos clínicos con Durnit®.

Estudios controlados que sustentan la eficacia y seguridad

1 Insomnio transitorio

Se evaluaron adultos normales que experimentaban insomnio transitorio (n = 462) durante la primera noche en un laboratorio de sueño, en un ensayo doble ciego, de grupos paralelos, de una única noche, que comparó dos dosis de zolpidem (7,5 y 10 mg) y placebo. Ambas dosis de zolpidem fueron superiores a placebo en las mediciones objetivas (polisomnográficas) de latencia del sueño, duración del sueño y número de despertares.

Se evaluaron adultos añosos normales (edad promedio de 68) que experimentaban insomnio transitorio (n = 35) durante las primeras dos noches en un laboratorio de sueño en un ensayo doble ciego, cruzado, de 2 noches que comparó cuatro dosis de zolpidem (5, 10, 15 y 20 mg) y placebo. Todas las dosis de zolpidem fueron superiores a placebo en los dos parámetros primarios PSG (latencia del sueño y eficiencia) y las cuatro mediciones subjetivas de resultados (duración del sueño, latencia del sueño, número de despertares y calidad del sueño).

2 Insomnio crónico

Zolpidem fue evaluado en dos estudios controlados para el tratamiento de pacientes con insomnio crónico (imitando más estrechamente al insomnio primario, según lo definido en el Manual de Diagnóstico y Estadística de Trastornos Mentales de APA (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV™). Se evaluaron pacientes adultos ambulatorios con insomnio crónico (n= 75) en un ensayo doble ciego, de grupos paralelos, de 5 semanas, que comparó dos dosis de tartrato de zolpidem (10 y 15 mg) y placebo. En las mediciones objetivas (polisomnográficas) de latencia del sueño y eficiencia del sueño, zolpidem 15 mg fue superior a placebo durante las 5 semanas; zolpidem 10 mg fue superior a placebo en la latencia del sueño durante las primeras 4 semanas y sobre la eficiencia del sueño durante las semanas 2 y 4. Zolpidem fue comparable a placebo en el número de despertares con ambas dosis estudiadas.

También se evaluaron pacientes adultos ambulatorios (n=141) con insomnio crónico, en un estudio doble ciego, de grupos paralelos, de 4 semanas que comparó dos dosis de zolpidem (10 y 15 mg) y placebo. Zolpidem 10 mg fue superior a placebo en la medición subjetiva de la latencia del sueño durante las 4 semanas y en las mediciones subjetivas de tiempo total de sueño, número de despertares y calidad del sueño durante la primera semana de tratamiento. Zolpidem 15 mg fue superior a placebo en la medición subjetiva de la latencia total de sueño durante las primeras 3 semanas, en una medición subjetiva del tiempo total de sueño durante la primera semana, y en el número de despertares y calidad del sueño durante las primeras 2 semanas.

3 Estudios pertinentes a cuestiones de seguridad para fármacos sedantes/ hipnóticos

Página 3 de 19 ÚLTIMA REVISIÓN: CCSI V6_DURNIT_sav004/sept09 – Aprobado por Disposición N°.....

Efectos residuales del día siguientes: Se evaluaron los efectos residuales del día siguiente para Durnit® en siete estudios que incluyeron voluntarios normales. En tres estudios en adultos (incluyendo un estudio en un modelo de fase avanzada de insomnio transitorio) y un estudio en sujetos ańosos, se observó una pequeña pero estadísticamente significativa disminución en el rendimiento en la prueba de sustitución de símbolos digitales (Digit Symbol Substitution Test (DSST)) al compararse con placebo. Los estudios de Durnit® en pacientes no ańosos con insomnio no detectaron evidencia de efectos residuales del día siguiente usando el DSST, la prueba de latencia múltiple del sueño (Multiple Sleep Latency Test (MSLT)), y puntajes de alerta de los pacientes.

Efectos rebote: No se vio evidencia objetiva (polisomnográfica) de insomnio de rebote con las dosis recomendadas en estudios que evaluaron el sueño en las noches que siguieron a la discontinuación de Durnit® (tartrato de zolpidem). Hubo evidencia subjetiva de deterioro del sueño en pacientes ańosos en la primera noche post-tratamiento con dosis mayores de las dosis recomendadas para ańosos de 5 mg.

Deterioro de la memoria: Estudios controlados en adultos que utilizaron medidas objetivas de memoria, no obtuvieron evidencia consistente de deterioro de la memoria al día siguiente luego de la administración de Durnit®. Sin embargo, en un estudio que utilizó zolpidem a dosis de 10 y 20 mg, hubo una disminución significativa del recuerdo a la mañana siguiente de información presentada a los sujetos durante el efecto máximo del fármaco (90 minutos post-dosis), es decir, estos sujetos experimentaron amnesia anterógrada. También hubo evidencia subjetiva de datos de eventos adversos para amnesia anterógrada que ocurrió en asociación con la administración de Durnit®, predominantemente a dosis por encima de los 10 mg.

Efectos sobre los estadios del sueño: En estudios que midieron el porcentaje de tiempo de sueño en cada estadio, Durnit® mostró generalmente preservación de los estadios del sueño. El tiempo de sueño pasado en los estadios 3 y 4 (sueño profundo) fue comparable a placebo solamente con cambios menores, inconsistentes en el sueño REM (paradójico) con la dosis recomendada.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Solo para administración oral.

El uso de hipnóticos debe ser limitado a períodos de 7 a 10 días y reevaluación del paciente si se considera prolongar el tratamiento por 2 ó 3 semanas. Zolpidem no debe prescribirse por períodos mayores de 1 mes.

La dosis de Durnit® debe individualizarse.

En todos los casos, debido al rápido comienzo de acción, la dosis diaria se debe tomar inmediatamente antes de acostarse o en la cama

Posología en adultos:

La dosis de Durnit® debe individualizarse.

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

Poblaciones especiales:

Los pacientes ańosos o debilitados pueden ser especialmente sensibles a los efectos de Durnit® (zolpidem). Los *pacientes con insuficiencia hepática* presentan una disminución del clearance (aclaramiento, depuración) y metabolismo de Zolpidem por lo que se debe ser cauto en estos pacientes, con particular precaución en pacientes ancianos..

En estos pacientes se recomienda una dosis inicial de 5 mg (*ver Advertencias y Precauciones*). *El total de la dosis de Zolpidem no debería exceder los 10mg en estas poblaciones.*

Página 4 de 19 ÚLTIMA REVISIÓN: CCSI V6_DURNIT_sav004/sept09 – Aprobado por Disposición N°.....

MS

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguiar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

Niños:

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

Administración con depresores del SNC:

Cuando Durnit® se coadministre con agentes que tienen efectos depresores del SNC, puede ser necesario el ajuste descendente de la dosis, dado los efectos aditivos potenciales (ver Advertencias y Precauciones).

Dosis diaria máxima: la dosis total de Durnit® no debe exceder los 10 mg por día.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al zolpidem o a alguno de los excipientes de la fórmula ,
- Insuficiencia hepática severa
- Insuficiencia respiratoria aguda y/o severa,

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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 recomendaciones de dosis.

Debido a la presencia de lactosa, este medicamento está contraindicado en caso de galactosemia congénita, de síndrome de malabsorción 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. La causa del insomnio debe identificarse cuando sea posible, debiendo tratar los factores subyacentes antes de prescribir un hipnótico 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, debiendo el paciente ser reevaluado cuidadosamente 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 Durnit®. Dada que algunas de las reacciones adversas importantes de Durnit® parecen estar relacionados con la dosis (ver Posología y Administración) es importante usar la menor dosis efectiva posible, especialmente en ancianos.

2. Pacientes pediátricos: La seguridad y efectividad de zolpidem no se han establecido en pacientes pediátricos menores de 18 años.

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

4. Amnesia:

M3
sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

74931

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 tomada 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 pueden ocurrir 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 añosos.

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 Durnit® 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 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 involucraron lengua, glotis o laringe, en pacientes luego de tomar la primera dosis o dosis subsiguientes de sedantes-hipnóticos, incluyendo Durnit®. 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 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 Durnit® 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

9

MJB

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilár
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

7493

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, (conductas bizarras), agitación y despersonalización.

[En ensayos controlados, <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 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 no completamente despierto" pueden ocurrir con Durnit® en monoterapia a dosis terapéuticas, el uso de alcohol y otros depresores del SNC conjuntamente con Durnit® parece incrementar el riesgo de estos comportamientos, al igual que la utilización de Durnit® a dosis que exceden la dosis máxima recomendada. Debido al riesgo para el paciente y para la comunidad, el médico deberá considerar la discontinuación de Durnit® en pacientes que informan un episodio de "conducir no completamente despierto". 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.

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

Durnit®, al igual que otros fármacos sedantes/hipnóticos, tiene efectos depresores del SNC. Debido al rápido comienzo de acción, Durnit® 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 Durnit®. Durnit® 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 Durnit® se coadministre con tales agentes, dado los efectos aditivos potenciales.

11. Poblaciones especiales

- **Uso en pacientes añosos y/o debilitado.:** 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 Durnit® en estos pacientes es de 5 mg (ver Posología y Administración) para disminuir la posibilidad de padecer efectos colaterales. Estos pacientes deben monitorearse estrechamente.

MB

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

- **Uso en pacientes con enfermedades concomitantes.** La experiencia clínica con Durnit® (zolpidem) en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Es aconsejable tener precaución al usar Durnit® 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 Durnit® en sujetos normales o en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve a moderada (EPOC), se observó una reducción en el Índice Total de Despertares con una reducción en la menor saturación de oxígeno y un aumento en las ocasiones de des-saturación de oxígeno por debajo del 80% y 90%, en pacientes con apnea del sueño leve a moderada tratados con Durnit® (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 Durnit® 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.
- **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. Si se prescribe a una mujer en período fértil deberá advertirse de la necesidad de interrumpir el tratamiento.
- **Efectos teratogénicos:** Embarazo categoría C. Se administró tartrato 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. Ocurrieron 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 Durnit® 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 Durnit® expresada en mg/ m²) durante el período de organogénesis produjo sedación y disminución del aumento de peso maternos

NB

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 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 Durnit® 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 Durnit® expresada en mg/m²). 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 Durnit® expresada en mg/m²). No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Como cualquier otra medicación, **Durnit® solo debería usarse en el embarazo bajo expresa indicación médica y si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial del feto.**

- **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 abstinencia del fármaco durante el período post-natal. Además, se reportó flaccidez neonatal en infantes nacidos de madres que recibieron fármacos sedantes/hipnóticos durante el embarazo.
- **Trabajo de parto y parto.** Durnit® (zolpidem) no tiene uso establecido en el trabajo de parto ni en el parto.
- **Lactancia.** Los estudios en madres que amamantan indican que la vida media de zolpidem 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. Además, en un estudio en ratas, zolpidem inhibió la secreción de leche. La dosis sin efecto fue de 4 mg base/kg o 6 veces la dosis recomendada en humanos en mg/m². **A pesar de que el pasaje a la leche materna es escaso, no deberá ser administrado durante la lactancia.** Si el médico considera necesaria su utilización, suspenderá la lactancia.
- **Uso en pediatría.** No se ha establecido la seguridad y la efectividad de zolpidem en pacientes pediátricos. En un estudio controlado de 8 semanas, 201 pacientes pediátricos (de 6-17 años de edad) con insomnio asociado a trastorno de déficit de atención/hiperactividad (ADHD) (el 90% de los pacientes estaban usando psicoanalépticos) fueron tratados con una solución oral de zolpidem, 0,25 mg/kg/día, hasta un máximo de 10 mg/día (n=136), o placebo (n=65). Zolpidem no disminuyó significativamente la latencia al sueño persistente comparado con placebo, medido con polisomnografía, luego de 4 semanas de tratamiento. 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% vs. 1,5%), cefaleas (12,5% vs. 9,2%), y alucinaciones (7,4% vs. 0%) (ver *Advertencias y Precauciones: poblaciones especiales*). Diez pacientes con zolpidem (7,4%) discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso.

- **Uso en geriatría.** Un total de 154 pacientes en ensayos clínicos controlados en EE.UU. y 897 pacientes en ensayos clínicos controlados fuera de EE.UU., que recibieron zolpidem, eran ≥ 60 años de edad. Para un conjunto de pacientes 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 incidencia con placebo (es decir, podrían considerarse relacionados al fármaco).

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

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.

En pacientes añosos, la dosis recomendada de Durnit® es 5 mg para disminuir la posibilidad de efectos colaterales [ver Posología y Administración y Advertencias y Precauciones).

12. Dependencia

La utilización de agentes hipnóticos/sedantes como zolpidem puede llevar al desarrollo de dependencia física y psicológica. Una vez que se desarrolla dependencia física, la discontinuación abrupta del tratamiento se acompaña de síntomas de abstinencia. Los síntomas reportados variaron de disforia leve 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 recibido 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.

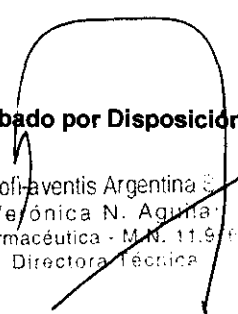
13. Tolerancia

Puede presentarse pérdida de eficacia al efecto hipnótico de los agentes hipnóticos/sedantes como zolpidem luego del uso repetido durante algunas semanas. Conviene no aumentar la dosis.

14. Insomnio Rebote

WB


 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Concepción A. M. Cantón
 Apoderada


 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Verónica N. Aguilera
 Farmacéutica - M.N. 11.976
 Directora Técnica

7493

La interrupción de un tratamiento hipnótico puede acarrear un rebote de insomnio transitorio: reaparición de manera exagerada de los síntomas que motivaron el tratamiento con un agente hipnótico/sedante. Puede acompañarse igualmente de otros síntomas como: alteración del humor, ansiedad y agitación. Este síndrome se presenta principalmente cuando se interrumpe súbitamente un tratamiento prolongado o con dosis superiores a las dosis recomendadas. Por lo tanto, conviene reducir la dosis progresivamente e informar al paciente (ver Posología y modo de administración).

En el caso de los agentes hipnóticos/sedantes con una corta duración de acción, el fenómeno de abstinencia puede hacerse manifiesto en los intervalos inter-dosis.

15. Efectos de la discontinuación del fármaco

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

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

Página 11 de 19 ÚLTIMA REVISIÓN: CCSI V6_DURNIT_sav004/sept09 – Aprobado por Disposición N°.....

Los estudios sobre el potencial de abuso en pacientes con abuso previo a fármacos hallaron que los efectos de una dosis única de Durnit® (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.

19. Interacciones medicamentosas

Alcohol:

No se recomienda el consumo concomitante de alcohol.

Fármacos activos en el SNC

El uso concomitante de antipsicóticos (neurolépticos), 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.

Durnit® se evaluó en voluntarios sanos en estudios de interacción de dosis única para varios fármacos que actúan en el SNC. Un estudio 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 predijo la ausencia luego de la administración crónica.

Se demostró un efecto aditivo sobre el rendimiento psicomotor entre alcohol y zolpidem.

Un estudio de interacción de dosis única con 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.

Dado que las evaluaciones sistemáticas de Durnit® (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.

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-∞ de zolpidem. No hubo efectos farmacodinámicos significativos de zolpidem sobre la somnolencia subjetiva, balanceo postural o rendimiento psicomotor. Un estudio de interacción,

randomizado, controlado con placebo, cruzado, en ocho voluntarias sanas entre 5 dosis diarias consecutivas de rifampicina (600 mg) (un inductor de la CYP3A4) 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. El efecto farmacodinámico de zolpidem disminuye cuando se administra con rifampicina (un inductor de CYP3A4).

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

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*].

6.1 Incidencia en ensayos clínicos controlados

Asociados con la discontinuación del tratamiento: Aproximadamente el 4% de 1701 pacientes que recibieron zolpidem en todas las dosis (1,25 a 90 mg) en ensayos clínicos previos a la comercialización en EE.UU., discontinuaron el tratamiento por un evento adverso clínico. Los eventos más comúnmente asociados con la discontinuación en los ensayos de EE.UU. fueron somnolencia diurna (0,5%), mareos (0,4%), cefaleas (0,5%), náuseas (0,6%), y vómitos (0,5%).

Aproximadamente el 4% de 1959 pacientes que recibieron zolpidem en todas las dosis (1 a 50 mg) en estudio similares realizados en otros países discontinuaron el tratamiento por un evento adverso. Los eventos más comúnmente asociados con la discontinuación en estos ensayos fueron somnolencia diurna (1,1%), mareos/ vértigo (0,8%), amnesia (0,5%), náuseas (0,5%), cefaleas (0,4%) y caídas (0,4%).

Los datos de un estudio clínico en el que pacientes tratados con un inhibidor selectivo de la captación de serotonina (IRSS) recibieron zolpidem, 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 a corto plazo (hasta 10 noches) con Durnit® a dosis de hasta 10 mg, los eventos adversos más comúnmente observados asociados con el uso de zolpidem y que presentaban diferencias estadísticamente significativas con respecto a los pacientes tratados con placebo,

M3

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Aprobada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguila
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

7493

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 noches) con zolpidem a dosis de hasta 10 mg, los eventos adversos más comúnmente observados asociados 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%).

Eventos adversos observados con una incidencia de ≥1% en ensayos controlados:

Las siguientes tablas enumeran las frecuencias de los eventos adversos emergentes del tratamiento que se observaron con un incidencia del 1% o mayor entre pacientes con insomnio que recibieron Durnit® en ensayos controlados con placebo en EE.UU. 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 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 se derivó de la agrupación de 11 ensayos de eficacia a corto plazo, controlados con placebo, en EE.UU., que incluyeron zolpidem en dosis que variaron entre 1,25 y 20 mg. La tabla se limita a los datos de dosis de hasta 10 mg inclusive, la dosis máxima recomendada para el uso.

Incidencia de experiencias adversas emergentes del tratamiento en ensayos clínicos controlados con placebo a corto plazo
(Porcentaje de pacientes informantes)

Sistema orgánico/Evento adverso*	Zolpidem (≤ 10 mg) (N=685)	Placebo (N=473)
Sistema nervioso central y periférico		
Cefaleas	7	6
Somnolencia	2	-
Mareos	1	-
Aparato gastrointestinal		
Diarrea	1	-

* Se incluyen las reacciones reportadas por al menos el 1% de los pacientes tratados con Durnit® y con una frecuencia mayor al placebo

La siguiente tabla se derivó de la agrupación de tres ensayos de eficacia a largo plazo, controlados con placebo, con Durnit® (tartrato de zolpidem). Estos ensayos incluyen pacientes con insomnio crónico que fueron tratados durante 28 a 35 noches con zolpidem a dosis de 5, 10 o 15 mg. La tabla se limita a los datos de dosis de hasta 10 mg inclusive, la dosis máxima recomendada para el uso. La tabla incluye solamente los eventos que ocurrieron en al menos el 1% de los pacientes con zolpidem.

Incidencia de experiencias adversas emergentes del tratamiento en ensayos clínicos controlados con placebo a largo plazo
(Porcentaje de pacientes informantes)

7403

Sistema orgánico/Evento adverso*	Zolpidem (≤ 10 mg) (N=152)	Placebo (N=161)
Sistema nervioso autonómico		
Boca seca	3	1
Organismo en general		
Alergia	4	1
Dolor de espalda	3	2
Síntomas simil influenza	2	-
Dolor torácico	1	-
Aparato cardiovascular		
Palpitaciones	2	-
Sistema nervioso central y periférico		
Somnolencia	8	5
Mareos	5	1
Letargo	3	1
Sensación de estar drogado	3	-
Aturdimiento	2	1
Depresión	2	1
Sueños anormales	1	-
Amnesia	1	-
Ansiedad	1	1
Nerviosismo	1	3
Trastorno del sueño	1	-
Aparato gastrointestinal		
Diarrea	3	2
Dolor abdominal	2	2
Constipación	2	1
Aparato respiratorio		
Sinusitis	4	2
Faringitis	3	1
Piel y apéndices		
Erupción	2	1

* Se incluyen las reacciones reportadas por al menos el 1% de los pacientes tratados con Durnit® y con una frecuencia mayor al placebo .

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: Durnit® (tartrato de zolpidem) se administró a 3660 sujetos en ensayos clínicos a lo largo de EE.UU., Canadá y Europa. Los eventos adversos emergentes del tratamiento asociado con la participación en ensayos clínicos fueron registrados por los investigadores usando la terminología de su elección. Para obtener un estimado significativo de individuos que experimentaron eventos adversos emergentes del tratamiento, los tipos similares de eventos adversos se agruparon en un número menor de categorías de eventos estandarizadas y se clasificaron utilizando un diccionario de términos preferidos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) modificado. Las frecuencias presentadas, por lo tanto, representan las proporciones de los 3660 individuos expuestos a zolpidem, con todas las dosis, que experimentaron un evento del tipo citado en al menos una ocasión mientras recibían zolpidem. Se incluyen todos los eventos adversos emergentes del tratamiento, excepto los enumerados en

61

MS

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11356
Directora Técnica

7493

las tablas precedentes 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 Durnit®, no fueron necesariamente causados por el mismo.

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 infrecuentes son aquellas que ocurren en 1 / 100 a 1 / 1000 pacientes; raros son los eventos que ocurren en menos de 1 / 1000 pacientes. *Frecuencia no conocida*: no puede ser estimada en función de la información disponible.

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

Sistema nervioso autónomo:

- *Infrecuente*: aumento de la sudoración, palidez, hipotensión postural, síncope.
- *Raro*: acomodación anormal, saliva alterada, rubor, glaucoma, hipotensión, impotencia, aumento de la saliva, tenesmo.

Organismo en general:

- *Frecuente*: astenia, fatiga
- *Infrecuente*: edema, caída, fiebre, malestar, trauma.
- *Raro*: reacción alérgica, alergia agravada, shock anafiláctico, edema facial, tuforadas de calor, aumento de la ERS, dolor, piernas inquietas, escalofríos, aumento de la tolerancia, disminución de peso.
- *Frecuencia desconocida*: trastornos de la marcha, tolerancia a la droga, caídas

Aparato cardiovascular:

- *Infrecuente*: trastorno cerebrovascular, hipertensión, taquicardia.
- *Raro*: 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:

- *Frecuente*: ataxia, confusión, euforia, exacerbación del insomnio, vértigo, amnesia anterógrada (los efectos amnésicos pueden estar asociados a comportamiento inapropiado), pesadillas, alucinaciones, agitación
- *Infrecuente*: disminución de la cognición, indiferencia, dificultad para concentrarse, disartria, labilidad emocional, hipoestesia, ilusiones, calambres en piernas, migraña, parestesias, sueño (luego de la administración diurna), trastornos del discurso, estupor, temblor irritabilidad, estado confusional.
- *Raro*: marcha anormal, pensamiento anormal, apatía, aumento del apetito, delirio, demencia, despersonalización, disfasia, sensación de extrañeza, hipoquinesia, hipotonía, histeria, sensación de estar intoxicado, reacción maniaca, neuralgia, neuritis, neuropatía, neurosis, ataques de pánico, paresia, trastorno de la personalidad, sonambulismo (ver ítem *Advertencias y Precauciones*), intentos de suicidio, tetania, bostezos.
- *Frecuencia no conocida*: nivel de conciencia disminuido, inquietud, ira, agresión, comportamiento anormal, disminución de la libido, caminar dormido, dependencia (síntomas de abstinencia o de rebote pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento) ver ítem *Advertencias y Precauciones*.

Aparato gastrointestinal:

Página 16 de 19 ÚLTIMA REVISIÓN: CCSI V6_DURNIT_sav004/sept09 – Aprobado por Disposición N°.....

MB

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

- *Frecuente*: hipo, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal.
- *Infrecuente*: constipación, disfagia, flatulencia, gastroenteritis.
- *Raro*: enteritis, eructos, espasmo esofágico, gastritis, hemorroides, obstrucción intestinal, hemorragia rectal, caries dentales.

Sistema hematológico y linfático:

- *Raro*: anemia, hiperhemoglobinemia, leucopenia, linfadenopatía, anemia macrocítica, púrpura, trombosis.

Sistema inmunológico:

- *Raro*: abscesos, herpes simplex, herpes zoster, otitis externa, otitis media.
- *Frecuencia no conocida*: edema angioneurótico.

Hígado y sistema biliar:

- *Infrecuente*: función hepática anormal.
- *Raro*: bilirrubinemia.
- *Frecuencia no conocida*: elevación de las enzimas hepáticas.

Trastornos Metabólicos y nutricionales:

- *Infrecuente*: hiperglucemia, sed.
- *Raro*: gota, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento del BUN, edema periorbitario.

Aparato músculo-esquelético y trastornos del tejido conectivo:

- *Infrecuente*: artritis.
- *Raro*: artrosis, ciática, tendinitis.
- *Frecuencia no conocida*: debilidad muscular

Aparato reproductivo y trastornos mamarios:

- *Infrecuente*: trastorno menstrual, vaginitis.
- *Raro*: fibroadenosis de mama, neoplasia de mama, dolor de mama.

Aparato respiratorio:

- *Infrecuente*: bronquitis, tos, disnea.
- *Raro*: broncoespasmo, epistaxis, hipoxia, laringitis, neumonía.

Trastornos de Piel y Apéndices:

- *Raro*: acné, erupción bullosa, dermatitis, furunculosis, inflamación del sitio de inyección, reacción de fotosensibilidad.
- *Frecuencia no conocida*: rash, prurito, urticaria, hiperhidrosis.

Sentidos especiales:

- *Frecuente*: visión anormal.
- *Infrecuente*: irritación ocular, dolor ocular, escleritis, disgeusia, tinnitus, diplopia.
- *Raro*: conjuntivitis, ulceración corneal, lagrimeo anormal, parosmia, fotopsia.

Aparato urogenital:

- *Infrecuentes*: cistitis, incontinencia urinaria.
- *Raro*: insuficiencia renal aguda, disuria, frecuencia miccional, nocturia, poliuria, pielonefritis, dolor renal, retención urinaria.

SOBREDOSIS

Signos y síntomas

Los casos de sobredosis que involucraron zolpidem solo o con otros agentes depresores del SNC (incluyendo alcohol), han sido reportados desde alteración de la conciencia, somnolencia hasta coma leve y sintomatología más severa incluyendo desenlaces fatales.

Tratamiento recomendado

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

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

PRESENTACIONES

Envases con 10 y 30 comprimidos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura inferior a 25 °C, y en su envase original hasta el momento de usar.

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

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

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.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 42.585

Elaborado en: Sanofi Winthrop Industrie, 30-36 Gustave Eiffel, 37000 Tours - Francia

Acondicionado en: Tomkinson 2054, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina

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

Página 18 de 19 ÚLTIMA REVISIÓN: CCSI V6_DURNIT_sav004/sept09 – Aprobado por Disposición N°.....

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Aprobada

sanofi-aventis Argentina
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.951
Directora Técnica

7493 57

sanofi-aventis Argentina S.A.

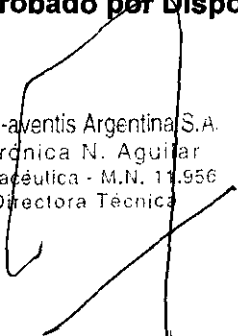
Av. Int. Tomkinson 2054, (B1642EMU) San Isidro, Provincia de Buenos Aires - Argentina

Tel.: (011) 4732-5000

ÚLTIMA REVISIÓN: CCSI V6_DURNIT_sav004/sept09 – Aprobado por Disposición N°.....



sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada



sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



VB