

# Dormilan

## Zolpidem 10 mg



Baliarda

Expendio bajo receta archivada  
(Psicotrópico Lista IV)  
Industria Argentina

### Comprimidos Recubiertos Ranurados

#### FORMULA:

Cada comprimido recubierto ranurado contiene: zolpidem hemitartrato 10,0 mg.

Excipientes: cellactose 80, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, c.s.p. 1 comprimido.

#### ACCION TERAPEUTICA:

Hipnótico (Clasificación ATC N05C F02).

#### INDICACIONES:

Tratamiento a corto plazo del insomnio primario (DSM IV). Zolpidem también ha demostrado disminuir la latencia del sueño hasta 35 días en estudios clínicos controlados.

#### CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:

##### ACCION FARMACOLOGICA:

Se cree que la modulación de una subunidad del complejo receptor macromoleculador GABAA / canal de cloro es responsable de las propiedades sedantes, anticonvulsivantes, ansiolíticas y miorelajantes de las drogas. El principal sitio de modulación del complejo receptor GABAA es el localizado en la subunidad  $\alpha$  y es conocido como receptor a benzodiazepinas (BZ) u omega ( $\omega$ ). Se han identificado al menos 3 subtipos de receptor  $\omega$ .

Si bien zolpidem es un agente hipnótico con una estructura química no relacionada con las benzodiazepinas, barbitúricos, u otras drogas con propiedades hipnóticas, este interactúa con el complejo receptor GABA-BZ y comparte algunas de las propiedades farmacológicas de las benzodiazepinas. En contraste con las benzodiazepinas, las cuales se ligan y activan, de manera no selectiva, a los 3 subtipos de receptores omega, zolpidem *in vitro* se liga preferentemente al receptor  $\omega_1$ , con un alto índice de afinidad por las subunidades  $\alpha 1/\alpha 5$ . El receptor  $\omega_1$  se encuentra principalmente en la Lámina IV de las regiones sensoriomotoras corticales, sustancia nigra (pars reticulata), estrato molecular cerebeloso, bulbo olfatorio, complejo talámico ventral, protuberancia, colículo inferior, y globo pálido. La unión selectiva de zolpidem a los receptores  $\omega_1$  no es absoluta,

pero puede explicar la ausencia relativa de efectos miorelajantes y anticonvulsivantes observada en estudios en animales, así como la preservación del sueño profundo (estados 3 y 4) en estudios en humanos con dosis hipnóticas de zolpidem.

##### FARMACOCINETICA:

**Absorción:** luego de la administración de la formulación de liberación inmediata de zolpidem, la absorción es rápida; alcanzando niveles plasmáticos máximos luego de 0,5-3 horas de la administración. Zolpidem exhibe una farmacocinética lineal en el rango de dosis de 5 mg a 20 mg.

La formulación de liberación inmediata presenta una biodisponibilidad del 70% debido a un moderado efecto de primer paso hepático.

Cuando la droga es administrada con las comidas se observa una disminución del 15% y 25% del ABC y de la  $C_{m\acute{a}x}$ , respectivamente y un aumento del  $T_{m\acute{a}x}$  del 60% (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.

**Distribución:** se liga en alta proporción (aproximadamente 92%) a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución en adultos es de  $0,54 \pm 0,02$  l / kg. En adultos jóvenes tratados con la formulación de liberación inmediata (20 mg/día durante 2 semanas) no se ha observado acumulación.

**Metabolismo y Excreción:** zolpidem se metaboliza en el hígado, principalmente por el CYP 3A4, con producción de metabolitos inactivos, que son eliminados principalmente en orina (56%) y en heces (37%). No tiene efecto inductor sobre las enzimas hepáticas.

Luego de la administración de las formulaciones de liberación inmediata, la vida media de eliminación plasmática en individuos sanos es aproximadamente 2,5 horas (1,4 - 3,8 horas). La disposición 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.

##### Poblaciones especiales:

**Anianos:** luego de la administración de la formulación de liberación inmediata en pacientes anianos se observa una disminución del clearance de zolpidem con un aumento del ABC,  $C_{m\acute{a}x}$  y  $T_{m\acute{a}x}$  sin modificar significativamente la vida media (alrededor de 3 horas). El volumen de distribución disminuye a  $0,34 \pm 0,05$  l/kg. No se ha observado acumulación en pacientes anianos tratados con dosis de 10 mg durante una semana.

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

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, ni en pacientes con función renal comprometida. Como precaución general estos pacientes deben ser estrechamente monitoreados.

**Insuficiencia hepática:** 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  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABC medios 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  $T_{m\acute{a}x}$  no cambio. La vida media promedio en pacientes cirróticos fue 9,9h (rango: 4,1 a 25,8h), mayor a la observada en sujetos sanos: 2,2h (rango: 1,6 a 2,4h). La posología en pacientes con insuficiencia hepática, deberá modificarse (Véase Advertencias-Precauciones-Posología y Forma de Administración).

#### POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

La dosis debe adecuarse a cada paciente.

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

##### Posología orientativa:

La dosis recomendada en adultos es 1 comprimido (10 mg) una vez al día, inmediatamente antes de acostarse. La dosis total no debe exceder los 10 mg diarios.

Una reducción de la dosis puede ser necesaria cuando zolpidem es administrado con agentes depresores del SNC, debido a potenciales efectos aditivos.

##### Poblaciones especiales:

**Pacientes anianos, debilitados o con insuficiencia hepática:** los anianos o pacientes debilitados pueden ser especialmente sensibles a los efectos de zolpidem. Los pacientes con insuficiencia hepática no depuran la droga tan rápidamente como los individuos normales.

**Dormilan:**  $\frac{1}{2}$  comprimido (5 mg) inmediatamente antes de acostarse. **Dosis máxima:** 1 comprimido (10 mg) inmediatamente antes de acostarse (Véase PRECAUCIONES).

**Pacientes con insuficiencia renal:** en pacientes con trastornos de la función renal no se requiere una reducción de la dosis.

**Administración con depresores del SNC:** cuando zolpidem se administra con agentes que tienen conocidos efectos depresores del SNC, puede ser necesario el ajuste descendente de la dosis del mismo.

**Duración del tratamiento:** el tratamiento debe ser tan breve como sea posible. La duración habitual oscila entre 7 y 10 días, pudiendo prolongarse hasta un máximo de 2 ó 3 semanas previa reevaluación del estado del paciente.

Zolpidem no debe prescribirse por períodos mayores a 1 mes.

**Interrupción del tratamiento:** los tratamientos muy breves no requieren reducción de la dosis. En caso de tratamiento prolongado o con dosis superiores a las recomendadas, se recomienda una suspensión gradual, a fin de minimizar el riesgo de insomnio rebote (Véase PRECAUCIONES).

##### Forma de administración:

Se recomienda no administrar zolpidem con o inmediatamente después de las comidas.

#### CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Insuficiencia respiratoria severa o aguda. Síndrome de apnea del sueño. Insuficiencia hepática severa. Miastenia gravis. Menores de 18 años.

## ADVERTENCIAS:

Previamente a la prescripción de un hipnótico deberán, en lo posible, identificarse las causas de insomnio y eventualmente tratarse los factores subyacentes.

Dado que los disturbios en el sueño pueden ser manifestaciones de un trastorno físico o psiquiátrico, el tratamiento sintomático del insomnio debe iniciarse solamente luego de una evaluación cuidadosa del paciente.

La persistencia del insomnio luego de 7 a 10 días de tratamiento puede indicar la presencia de una patología clínica o psiquiátrica de base, y el estado del paciente deberá ser reevaluado a intervalos regulares.

El empeoramiento del insomnio o la emergencia de anomalías en el pensamiento o en el comportamiento, pueden ser consecuencia de un trastorno psiquiátrico o físico no reconocido. Estos hallazgos han surgido durante el curso del tratamiento con fármacos sedantes/hipnóticos, incluyendo zolpidem. Dado que algunos de los efectos adversos de zolpidem parecen ser dosis dependientes, es importante el uso de la dosis más pequeña posible, especialmente en ancianos.

**Pensamiento anormal y cambios conductuales:** especialmente asociados con el uso de sedantes/hipnóticos, algunos de estos cambios pueden caracterizarse por disminución de la inhibición (por ejemplo, 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 y cambios conductuales (ej. comportamiento bizarro, agitación, y despersonalización). Se han informado comportamientos complejos tales como conducir un automóvil sin estar completamente despierto, y con posterior amnesia del hecho. Estos eventos pueden ocurrir en pacientes que nunca han recibido sedantes/hipnóticos, así como en personas que ya los han recibido. Si bien pueden ocurrir con dosis terapéuticas de zolpidem, el uso conjunto con alcohol y otros depresores del SNC, así como la administración de dosis superiores a la dosis máxima recomendada, parecen incrementar el riesgo de padecer tales comportamientos. Debido al riesgo para los pacientes y la sociedad, es altamente recomendable la discontinuación del tratamiento en pacientes que hayan padecido un episodio de esta naturaleza. Tras la administración de un sedante/hipnótico se reportaron asimismo otros comportamientos complejos en pacientes no completamente despiertos (ej. preparar comida y comer, realizar llamadas telefónicas, tener relaciones sexuales, etc).

Puede ocurrir en forma impredecible amnesia, ansiedad y otros síntomas neuropsiquiátricos.

En asociación con el uso de sedantes/hipnóticos puede producirse un empeoramiento de la depresión en pacientes depresivos, incluyendo pensamientos suicidas.

Raramente puede determinarse con certeza si una circunstancia particular de los comportamientos anormales mencionados, es inducida por el fármaco, es de origen espontáneo, o es el 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 depresores del SNC:** zolpidem, como otros fármacos sedantes/hipnóticos, tiene efectos depresores del SNC.

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

Deberá advertirse a aquellos pacientes que operen maquinarias, conduzcan vehículos, desempeñen tareas peligrosas o que requieran completa alerta mental, sobre la posible aparición de somnolencia o mareos durante el tratamiento.

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

**Dependencia:** el empleo de benzodiacepinas y de sustancias emparentadas puede conducir al desarrollo de dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia se eleva con la dosis y la duración del tratamiento, como así también en pacientes con historia de alcoholismo o abuso de drogas. Estos pacientes deberán ser controlados atentamente.

**Abstinencia:** En caso de dependencia física a sedantes / hipnóticos la interrupción brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de abstinencia similares a los asociados con el síndrome de abstinencia de otras drogas depresoras del SNC.

Se han reportado desde disforia leve e insomnio a calambres musculares y abdominales, vómitos, sudoración, temblor, cefalea, ansiedad, agitación, confusión. En casos más severos pueden aparecer: despersonalización, alucinaciones, convulsiones. Si bien los estudios clínicos con zolpidem no revelan una clara evidencia de síntomas de abstinencia, luego de las 48 hs de sustitución de zolpidem por placebo se han observado efectos adversos incluidos en la clasificación de síndrome de abstinencia no complicado según el DSM-III-R: fatiga, náuseas, rubor, aturdimiento, llanto incontrolado, emesis, calambres estomacales, ataque de pánico, nerviosismo y discomfort abdominal.

Estos efectos adversos ocurrieron con una incidencia  $\leq 1\%$ . No obstante, la información disponible no puede proveer una estimación fidedigna de la incidencia de la dependencia durante el tratamiento con las dosis recomendadas. Se han recibido raramente reportes postmarketing de abuso, dependencia y abstinencia.

A fin de disminuir el riesgo de síndrome de abstinencia, la posología debe reducirse lenta y progresivamente.

**Insomnio "rebote":** la interrupción del tratamiento hipnótico puede originar la aparición de un rebote de insomnio, es decir, una exacerbación transitoria del insomnio que motivó la necesidad de tratamiento, en ocasiones acompañado de síntomas tales como cambios del humor, ansiedad e intranquilidad. Estos síntomas aparecen principalmente luego de la interrupción brusca de un tratamiento prolongado a dosis superiores a las recomendadas. Se recomienda reducir progresivamente la dosis, e informar al paciente sobre la posibilidad de este fenómeno.

**Amnesia:** En asociación con el uso de hipnóticos se ha repor-

tado amnesia anterógrada transitoria o deterioro de la memoria, que aparece varias horas después de la ingestión. Por eso es aconsejable que los pacientes puedan disponer de un período de sueño ininterrumpido suficiente para permitir la disipación del efecto de la droga (ej. 7-8 hs).

**Reacciones paradójicas:** en ciertos sujetos (especialmente en ancianos) pueden aparecer los siguientes síntomas: agitación, agresividad, actos automáticos amnésicos, trastornos del comportamiento. En estos casos, suspender la medicación.

**Tolerancia:** Luego de varias semanas de empleo continuo de zolpidem, puede producirse tolerancia al fármaco, es decir una pérdida del efecto hipnótico.

**Reacciones anafilácticas o anafilactoides severas:** en pacientes tratados con sedantes/hipnóticos, incluyendo zolpidem, se reportaron raros casos de angioedema con compromiso de lengua, glotis y laringe. En algunos pacientes también se reportó disnea, edema de glotis, náuseas y vómitos sugerentes de anafilaxia. Algunos pacientes requirieron tratamiento hospitalario de emergencia.

Si el angioedema involucra la orofaringe, glotis, o laringe puede ocurrir obstrucción aérea de curso fatal.

En pacientes que padecieron angioedema luego de la administración de zolpidem, se deberá interrumpir el tratamiento.

## PRECAUCIONES:

**Poblaciones especiales:**

**Pacientes ancianos / debilitados:** en pacientes ancianos o debilitados se ha observado una disminución de la performance motora y/o cognitiva luego de la administración repetida de sedantes/hipnóticos o una mayor sensibilidad a estos fármacos. En consecuencia, se recomienda una reducción de la dosis en estos pacientes a fin de disminuir la posibilidad de efectos adversos (Véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION).

Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados. En un conjunto de pacientes que recibieron Zolpidem a dosis  $< 10$  mg o placebo, se observaron tres eventos adversos con una incidencia en el grupo zolpidem  $\geq 3\%$  y al menos dos veces la incidencia en el grupo 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.

**Pediatría:** la seguridad y eficacia en menores de 18 años no ha sido demostrada (Véase CONTRAINDICACIONES).

**Uso en pacientes con enfermedades concomitantes:** la experiencia clínica con zolpidem en pacientes con enfermedades

sistémicas concomitantes es limitada.

- **Insuficiencia respiratoria:** se deberá tener precaución al usar zolpidem en pacientes con enfermedades o condiciones que pudieran afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas. Aunque los estudios no mostraron efectos depresores respiratorios a dosis hipnóticas de zolpidem en sujetos normales o en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve a moderada (EPOC), se observó una reducción en el Índice Total de Despertares con una reducción en la menor saturación de oxígeno y un aumento en las ocasiones de 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 preexistente.

- **Insuficiencia renal:** en pacientes con falla renal en el estadio final tratados en forma repetida con zolpidem no se demostró una acumulación de la droga ni alteración de los parámetros farmacocinéticos. No se requiere ajuste de dosis, no obstante, estos pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados.

- **Insuficiencia hepática:** un estudio realizado con pacientes con insuficiencia hepática reveló una prolongación de la eliminación de la droga en este grupo. En consecuencia, el tratamiento con zolpidem en pacientes con compromiso hepático debe ser iniciado con una dosis menor y estos pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados (Véase POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).

- **Pacientes depresivos o psicóticos:** zolpidem no se halla indicado como tratamiento primario de las psicosis, ni de la depresión, y no debe usarse como monoterapia para el tratamiento de pacientes depresivos con insomnio asociado. Como con otros fármacos sedantes/hipnóticos, zolpidem debe administrarse con precaución en pacientes que muestren síntomas de depresión. En estos pacientes puede presentarse tendencias suicidas, que requieran medidas especiales de protección. En este grupo de pacientes es más frecuente la sobredosis intencional. Se recomienda por lo tanto administrar con precaución y prescribir cada vez, la menor cantidad de fármaco posible.

**Pruebas de laboratorio para 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 estándar de fármacos en orina.

**Embarazo:** ningún efecto teratogénico o embriotóxico se ha evidenciado en animales. La seguridad del empleo de zolpidem durante el embarazo no ha sido establecida, por lo tanto zolpidem no debe administrarse en esta circunstancia.

Debe advertirse a las pacientes en edad fértil que en caso de quedar embarazadas durante el tratamiento con zolpidem, deberán comunicarlo de inmediato a su médico para suspender la terapia.

Los niños nacidos de madres tratadas con zolpidem durante las etapas iniciales o finales del embarazo pueden presentar síntomas de abstinencia, hipotonía, hipotermia y depresión respiratoria en el periodo postnatal.

**Lactancia:** zolpidem se excreta en la leche materna (a pesar que el pasaje de zolpidem a la leche materna es escaso), por ello no debe administrarse a madres que amamantan. Si el médico considera necesaria su utilización, suspenderá la lactancia.

**Interacciones medicamentosas:**

**Depresores del SNC:** pueden producirse efectos depresores aditivos del SNC cuando zolpidem se administra conjuntamente con agentes antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos, sedantes, antidepressivos sedantes, analgésicos narcóticos, clonidina y sustancias emparentadas, anticonvulsivantes, antihistamínicos sedantes, anestésicos, talidomida u otras drogas depresoras del SNC.

Dado que la evaluación sistemática de zolpidem en combinación con otras drogas activas sobre el SNC es limitada, debe tenerse precaución con el uso conjunto de zolpidem y cualquier fármaco con acción central. Los fármacos con efecto depresor sobre el SNC, podrían potenciar el efecto depresor central de zolpidem. Estudios de interacción de dosis única con algunos depresores del SNC arrojaron los siguientes resultados:

- **Haloperidol:** el haloperidol no afecta la farmacocinética y la farmacodinamia del zolpidem.

- **Imipramina:** en combinación con zolpidem no produce una interacción farmacocinética, a excepción de una disminución del 20% en los niveles de imipramina; clínicamente se observó una disminución del estado de alerta.

- **Clorpromazina:** en combinación con zolpidem no produjo interacción farmacocinética, pero se verificó una disminución del estado de alerta y del rendimiento psicomotor.

La ausencia de interacción luego de la administración única de la droga no predice la ausencia de interacción luego de la administración crónica.

- **Fluoxetina:** estudios a dosis múltiples revelaron que la administración conjunta de fluoxetina y zolpidem elevó la vida media de zolpidem en un 17%, pero no se evidenció un efecto aditivo sobre el rendimiento psicomotor.

- **Sertralina:** la administración conjunta de sertralina y zolpidem durante 17 días consecutivos en voluntarios sanos se asoció a un incremento significativo (43 %) del C<sub>max</sub> de zolpidem y una disminución significativa (53%) de su T<sub>max</sub>. La farmacocinética de sertralina y desmetilsertralina no se vieron afectadas.

- **Alcohol:** se ha demostrado un efecto aditivo en la disminución de la performance psicomotora cuando zolpidem se combina con alcohol. Se desaconseja el uso concomitante.

**Drogas que afectan el metabolismo de zolpidem (vía el citocromo P450):**

- **Itraconazol:** la administración de zolpidem en dosis única, luego de 5 hs de la última dosis de un tratamiento de 4 días con itra-

conazol elevó un 34 % el ABC<sub>0-∞</sub> de zolpidem. No se verificaron alteraciones en la farmacodinamia de zolpidem en cuanto a somnolencia subjetiva, balanceo postural y performance psicomotora.

- **Rifampicina:** la administración de una dosis única de zolpidem luego de 17 hs desde la última dosis de un tratamiento de 5 días consecutivos con rifampicina produjo reducciones significativas en ABC (73%), C<sub>max</sub> (58%) y t<sub>1/2</sub> (36%) de zolpidem, a lo que se asoció una significativa disminución en los efectos farmacodinámicos de zolpidem.

- **Ketoconazol:** la administración de una dosis única de zolpidem con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, incrementó la C<sub>max</sub> y el ABC de zolpidem y prolongó su vida media de eliminación. Se recomienda precaución y una reducción de la dosis de zolpidem durante el tratamiento concomitante. Se deberá advertir a los pacientes acerca de un posible incremento de los efectos sedantes de zolpidem.

**Clozapina:** aumento del riesgo de colapso con paro respiratorio y/o cardíaco.

**Otras drogas:** un estudio de interacción cimetidina/zolpidem y ranitidina/zolpidem no reveló efecto alguno, de cualquiera de las drogas, sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de zolpidem. Zolpidem no tiene efecto sobre la farmacocinética de digoxina y no afecta el tiempo de protrombina cuando es administrado con warfarina en individuos sanos.

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 reacciones adversas serias con zolpidem, 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).

**Efectos adversos asociados con la discontinuación del tratamiento:**

La discontinuación del tratamiento asociada a la aparición de eventos adversos se ha registrado en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con la formulación de liberación inmediata de zolpidem. Los efectos adversos más comunes asociados con la discontinuación y considerados relacionados con la droga son: somnolencia diurna, mareos, vómitos, cefaleas, náuseas y amnesia.

**Efectos adversos más comúnmente observados en ensayos controlados:**

**Dormilan:** durante el tratamiento a corto plazo (hasta 10 noches) con la formulación de liberación inmediata en dosis de hasta 10 mg de zolpidem, los eventos adversos más comúnmente observados asociados con su uso, y que presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto del placebo, fueron: somnolencia, mareos y diarrea. Durante el tratamiento a largo plazo (28 a 35 noches) con dosis de hasta 10 mg de zolpidem, los eventos adversos más comúnmente observados asociados

con su uso y que presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto del placebo fueron: mareos y sensación de estar bajo el efecto de drogas.

**Efectos adversos dosis dependientes:** los estudios clínicos revelan una clara dependencia con la dosis de algunos de los efectos adversos, particularmente los gastrointestinales y los asociados al SNC.

En estudios controlados se han reportado con una incidencia mayor al 1% los siguientes efectos adversos:

**Neurológicos:** cefaleas, somnolencia, mareos, letargo, aturdimiento, depresión, trastornos del sueño, amnesia, nerviosismo y ansiedad, sequedad bucal.

**Psiquiátricos:** alucinaciones, desorientación, ansiedad, depresión, retardo psicomotor, despersonalización, desinhibición, cambios de humor, síntomas de stress, comer compulsivo.

**Cardiovasculares:** palpitaciones.

**Gastrointestinales:** vómitos, náusea, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, constipación, anorexia.

**Musculo-esqueléticos:** dolor de espalda, mialgia, artralgia.

**Respiratorios:** sinusitis, faringitis, rinitis, infección del tracto respiratorio superior.

**Dermatológicos:** rash.

**Inmunológicos:** infección.

**Urogenitales:** infección del tracto urinario.

**Otros:** alergia, dolor torácico, fatiga, síntomas símil gripales.

A continuación se enumeran todos aquellos efectos adversos emergentes de estudios clínicos con zolpidem, a excepción de los listados anteriormente. Los mismos se clasifican por sistemas 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 anafiláctico, edema facial, tuforadas de calor, aumento de la ERS, dolor, piernas inquietas, escalofríos, aumento de la tolerancia, disminución de peso.

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

**Sistema nervioso central y periférico:** Frecuentes: ataxia, confusión, euforia, insomnio, vértigo.

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

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

**Sistema gastrointestinal:** Frecuentes: hipo. Infrecuentes: constipación, disfgia, 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 zoster, otitis externa, otitis media.

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

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

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

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

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

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

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

**Sistema urogenital:** Infrecuentes: cistitis, incontinencia urinaria.

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

#### **SOBREDOSIFICACION:**

**Sintomatología:** en estudios europeos postmarketing la sobredosis de zolpidem se manifestó por diversos grados de depresión del SNC, desde somnolencia hasta coma.

Se reportó un caso de depresión respiratoria y cardiovascular. Pacientes que ingirieron 400 mg (40 veces la dosis máxima recomendada de la formulación de liberación inmediata) se recuperaron totalmente. Los casos de sobredosis involucrando múltiples agentes depresores del SNC, incluyendo zolpidem, han resultado en una sintomatología más severa, incluyendo muertes.

**Tratamiento:** si la ingestión fue reciente (menos de 1 hora), inducir el vómito o realizar lavado gástrico, en caso contrario administrar carbón activado, monitoreo de los signos vitales y medidas de soporte generales. Si es necesario se deberá administrar fluidos intravenosos. La hipotensión y la depresión del SNC deberán ser apropiadamente tratadas. No se recomienda la administración

de sedantes, 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.

En pacientes hospitalizados, puede ser de utilidad el empleo del antagonista benzodiazepínico, flumazenil.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

**Hospital Posadas:**

(011) 4654-6648 / 4658-7777.

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:**

(011) 4962-2247 / 6666.

#### **PRESENTACION:**

Envases con 30 comprimidos recubiertos ranurados.

#### **CONDICIONES DE CONSERVACION:**

Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.136

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

*“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica”.*

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o efecto indeseable del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Última Revisión: Junio 2009

 **Baliarda S.A.**  
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires