

Dormilan

Zolpidem hemitartrato 10,0 mg



Expendio bajo receta archivada (Lista IV)
Industria Argentina

Comprimidos recubiertos ranurados.

FORMULA:

Cada comprimido recubierto ranurado contiene: Zolpidem hemitartrato 10,0 mg.
Excipientes: Cellactose 80 (lactosa monohidrato – polvo de celulosa), 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 (Código ATC N05CF02).

INDICACIONES:

Tratamiento a corto plazo del insomnio primario (DSM IV).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:

ACCION FARMACOLOGICA
Si bien zolpidem es un agente hipnótico con una estructura química no relacionada con las benzodiazepinas, barbitúricos u otras drogas con propiedades hipnóticas, éste interactúa con el complejo receptor GABA-BZ y comparte algunas de las propiedades farmacológicas de las benzodiazepinas. Sin embargo, en contraste con las benzodiazepinas, las cuales se ligan y activan de manera no selectiva a todos los subtipos de receptores BZ, zolpidem se liga, *in vitro*, preferentemente al receptor BZ1, con un alto índice de afinidad por las subunidades $\alpha 1/\alpha 5$. La unión selectiva de zolpidem a los receptores BZ1 no es absoluta, pero puede explicar la ausencia relativa de efectos mio-relajantes 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, la absorción es rápida; alcanzando niveles plasmáticos máximos luego de 0,5-3 horas. Zolpidem exhibe una farmacocinética lineal en el rango de dosis de 5 a 20 mg. La biodisponibilidad es del 70% debido a un moderado efecto de primer paso hepático.

Cuando zolpidem se administra con las comidas, se observa una disminución del 15% y del 25% del ABC y de la C_{max} ,

respectivamente y un aumento del t_{max} de un 60% (1,4 a 2,2 horas). 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 litros/kg. En adultos jóvenes tratados con 20 mg/día durante 2 semanas no se ha observado acumulación.

Metabolismo y excreción: zolpidem se metaboliza en el hígado, con producción de metabolitos inactivos, que son eliminados principalmente en orina (56%) y con las heces (37%). Zolpidem no tiene efecto inductor sobre las enzimas hepáticas.

Luego de la administración, la vida media de eliminación plasmática en sujetos sanos 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 mg y 10 mg, respectivamente.

Poblaciones especiales:

Género: el clearance de zolpidem es menor en mujeres respecto a hombres. Por lo tanto, se deberá administrar una dosis inicial menor en este grupo de pacientes (véase POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).

Pacientes de edad avanzada: luego de la administración en pacientes de edad avanzada, se observa una disminución del clearance de zolpidem con un aumento del ABC, C_{max} y $t_{1/2}$, en comparación con pacientes adultos jóvenes. No se ha observado acumulación en pacientes de edad avanzada tratados con dosis de 10 mg durante una semana.

Insuficiencia renal: se estudió la farmacocinética de zolpidem en pacientes con insuficiencia renal terminal (Cl_{cr} promedio de 6,5 \pm 1,5 ml/min) sometidos a hemodiálisis 3 veces por semana, que recibieron zolpidem 10 mg por vía oral todos los días durante 14 o 21 días. Los parámetros farmacocinéticos C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$ y ABC de zolpidem no fueron significativamente diferentes entre el primer y el último día de tratamiento.

Insuficiencia hepática: se comparó la farmacocinética de zolpidem en pacientes con insuficiencia hepática severa con los resultados en sujetos sanos. Luego de una dosis oral única de zolpidem 20 mg, la C_{max} y el ABC medios fueron 2 veces (250 vs 499 ng/ml) y 5 veces (788 vs 4203 ng.h/ml) mayores, respectivamente, en pacientes con compromiso hepático. El t_{max} no cambió. La vida media promedio en pacientes con cirrosis fue 9,9 horas (rango: 4,1 a 25,8 horas), mayor a la observada en sujetos sanos: 2,2 horas (rango: 1,6 a 2,4 horas) (véase POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION, ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES).

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Se debe usar la menor dosis efectiva para cada paciente.
Posología orientativa:La dosis inicial recomendada en mujeres es de 5 mg, y en hombres es de 5 o 10 mg, una vez al día. Si la dosis de 5 mg no es efectiva, puede incrementarse a 10 mg. La dosis total no debe exceder los 10 mg diarios.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada, debilitados o con insuficiencia he-

pática: pacientes de edad avanzada o debilitados, pueden ser especialmente sensibles a los efectos de zolpidem. Asimismo, pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada no depuran la droga tan rápidamente como los sujetos sanos. Por lo tanto, se recomienda administrar medicamento comprimido (5 mg) inmediatamente antes de acostarse. Dosis máxima: 1 comprimido (10 mg) inmediatamente antes de acostarse (véase PRECAUCIONES).

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 un ajuste descendente de la dosis del mismo debido al potencial efecto aditivo (véase ADVERTENCIAS).

Duración del tratamiento: el tratamiento debe ser tan breve como sea posible. Zolpidem no debe prescribirse por períodos mayores a un mes, incluyendo una retirada gradual del medicamento.

Modo de administración: Debido al rápido comienzo de acción, zolpidem debe ingerirse inmediatamente antes de acostarse y al menos 7 a 8 horas antes de la hora prevista para despertarse. Zolpidem debe ser administrado en una única dosis y no se deben volver a administrar dosis adicionales durante la misma noche. El efecto de zolpidem puede verse retrasado, cuando se ingiere con o inmediatamente después de las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a zolpidem o a cualquiera de los componentes del producto. Se han observado reacciones como anafilaxia y angioedema. Insuficiencia respiratoria severa o aguda. Síndrome de apnea del sueño. Insuficiencia hepática severa. Miastenia gravis.

ADVERTENCIAS:

Efectos depresores del sistema nervioso central (SNC) / alteración psicomotriz al día siguiente de la toma: como otros fármacos sedantes/hipnóticos, zolpidem, tiene efectos depresores del SNC. La administración concomitante de zolpidem con otros depresores del SNC (como benzodiazepinas, opioides, antidepresivos tricíclicos, alcohol) puede producir efectos depresores aditivos. En consecuencia, podría ser necesario ajustar la dosis de zolpidem o del depresor del SNC, cuando se administran de manera conjunta. No se recomienda el uso de zolpidem con otros fármacos sedantes-hipnóticos a la hora de acostarse o en medio de la noche.

El riesgo de deterioro de la agudeza psicomotriz al día siguiente de la toma de zolpidem, incluyendo alteración en la capacidad para conducir vehículos, se incrementa cuando se administra el comprimido antes de una noche incompleta de sueño (menos de 7 a 8 horas); cuando se administra junto con otro fármaco depresor de SNC o alcohol, o que incrementen los niveles séricos de zolpidem (véase **Interacciones medicamentosas**).

Efectos sobre la capacidad para conducir u operar maquinarias: deberá advertirse a aquellos pacientes que operen maquinarias, conduzcan vehículos, desempeñen tareas peligrosas o que requieran completa alerta mental, que la administración del producto

puede provocar somnolencia, mareos, prolongación del tiempo de reacción, visión borrosa o doble, disminución del estado de alerta y dificultad para conducir al día siguiente de la toma del medicamento.

Necesidad de evaluar comorbilidades: 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 trastornos del 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 y/o psiquiátrica de base que deberá ser evaluada.

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.

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.

Pensamiento anormal y cambios conductuales: se han reportado casos de pensamientos anormales y cambios conductuales en pacientes tratados con sedantes/hipnóticos, incluyendo zolpidem. Algunos de estos cambios pueden caracterizarse por 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 y cambios conductuales (como comportamiento bizarro, agitación y despersonalización).

Se han informado comportamientos complejos como conducir un automóvil sin estar completamente despierto, con posterior amnesia del hecho. Estos eventos pueden ocurrir en pacientes que nunca han recibido sedantes/hipnóticos, así como en pacientes que están siendo tratadas con ellos. Si bien pueden ocurrir con dosis terapéuticas de zolpidem, el uso conjunto con alcohol u 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 para la sociedad, se recomienda 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 despiertos no completamente (como preparar comida y comer, realizar llamadas telefónicas, tener relaciones sexuales).

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

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 sintoma preocupante, referido al comportamiento, requiere evaluación inmediata y cuidadosa.

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

Dependencia: el empleo de benzodiazepinas o 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 (síndrome de discontinuación): en caso de dependencia física a sedantes/hipnóticos la interrupción abrupta del tratamiento puede acompañarse de signos y síntomas de retirada. Se han reportado desde disforia leve e insomnio a calambres musculares y abdominales, vómitos, sudoración, temblor, cefalea, ansiedad, agitación, convulsiones.

Si bien los estudios clínicos con zolpidem no revelan una clara evidencia de síntomas de abstinencia, luego de las 48 horas de sustitución de zolpidem por placebo se han observado reacciones adversas, incluidas 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. Estas reacciones adversas 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 reportes postcomercialización 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 una exacerbación transitoria del insomnio que motive la necesidad de tratamiento, en ocasiones acompañado de síntomas como cambios del humor, ansiedad e intranquilidad. Estos síntomas aparecen principalmente luego de la interrupción brusca del tratamiento o a dosis superiores a las recomendadas. Por lo tanto, 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 reportado 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 del fármaco (7-8 horas).

Reacciones paradójales: en ciertos sujetos (especialmente en pacientes de edad avanzada) pueden aparecer los siguientes síntomas: agitación, agresividad, actos automáticos amnésicos, trastornos del comportamiento. En estos casos, se debe suspender la medicación.

PRECAUCIONES:

Empleo en pacientes con depresión: como con otros fármacos sedantes/hipnóticos, zolpidem, debe administrarse con precaución en pacientes que muestren síntomas de depresión. En estos pacientes pueden presentarse tendencias suicidas, que requieran medidas especiales de protección. En este grupo de pacientes es más frecuente la sobredosis intencional. Por lo tanto, se recomienda administrar con precaución y prescribir, con la menor dosis de fármaco posible.

Depresión respiratoria: aunque los estudios no mostraron efectos depresores a nivel respiratorio, a dosis hipnóticas de zolpidem, en sujetos normales o en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve a moderada, se observó una reducción en el índice total de despertares con una reducción en la saturación de oxígeno y un aumento en la frecuencia de casos 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, se debe tener precaución en pacientes con función respiratoria comprometida, dado que los sedantes/hipnóticos tienen la capacidad de deprimir el impulso respiratorio. Se han recibido reportes postcomercialización de insuficiencia respiratoria, la mayoría de los cuales involucraban pacientes con deterioro respiratorio preexistente.

Precipitación de encefalopatía hepática: los agonistas de los receptores GABA, como zolpidem, se han asociado con precipitación de encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática. En consecuencia, se debe evitar el uso de zolpidem en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Lesiones severas: zolpidem puede producir somnolencia y un descenso del nivel de conciencia que puede provocar caídas, en consecuencia, lesiones severas como fractura de cadera y hemorragia intracraneal.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada o debilitados: estos pacientes son especialmente sensibles a los efectos de zolpidem. Por lo tanto, se recomienda proceder con precaución y monitorear cuidadosamente a estos pacientes.

Pacientes pediátricos: no se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años. Por lo tanto, no se recomienda el uso de zolpidem en esta población.

Insuficiencia hepática: zolpidem no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Embarazo: estudios en animales no han evidenciado efectos teratogénicos ni embriológicos. La seguridad del empleo de zolpidem

durante el embarazo no ha sido establecida, por lo tanto, zolpidem no debe administrarse durante el embarazo.

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 finales del embarazo pueden presentar síntomas de abstinencia, hipotonía, hipotermia y depresión respiratoria en el período postnatal, especialmente si se administran junto a otros depresores del SNC.

Lactancia: zolpidem se excreta en la leche materna. Por lo tanto, no debe administrarse a madres que amamantan. Si el médico considera necesaria su utilización, se suspenderá la lactancia.

Interacciones medicamentosas:

Depresores del SNC: pueden producirse efectos depresores aditivos del SNC cuando zolpidem se administra conjuntamente con agentes antiepilépticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos, sedantes, antidepressivos sedativos, analgésicos narcóticos, anticonvulsivantes, antihistamínicos sedantes, anestésicos u otras drogas depresoras del SNC. Por lo tanto, el uso concomitante de zolpidem con estos medicamentos puede aumentar la somnolencia y la alteración psicomotoriz al día siguiente, incluida la alteración de la capacidad para conducir.

Dado que la evaluación sistemática de zolpidem en combinación con otras drogas activas sobre el SNC es limitada, se debe tener precaución con el uso conjunto de zolpidem y cualquier fármaco con acción central.

Estudios de interacción de dosis única con algunos depresores del SNC arrojaron los siguientes resultados:

- **Haloperidol:** no afecta la farmacocinética ni la farmacodinamia de 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.

- **Cloprpromazina:** 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 una administración única del fármaco no predice la ausencia de interacción luego de una 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%) de la C_{max} de zolpidem y una disminución significativa (53%) de su t_{max} . La farmacocinética de sertralina y desmetilsertralina no se vieron afectadas.

- **Alcohol:** se ha demostrado un efecto aditivo en la disminución del rendimiento psicomotor 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 horas de la última dosis de un tratamiento de 4 días consecutivos con itraconazol, elevó un 34% el $ABC_{0-\infty}$ de zolpidem. No se verificaron alteraciones en la farmacodinamia de zolpidem en cuanto a somnolencia subjetiva, balanceo postural y rendimiento psicomotor.

- **Rifampicina:** la administración de zolpidem en una dosis única luego de 17 horas de la última dosis de un tratamiento de 5 días consecutivos con rifampicina, produjo reducciones significativas en ABC (73%), C_{max} (58%) y $t_{1/2}$ (36%) de zolpidem, a lo que se asoció una significativa disminución en los efectos farmacodinámicos de zolpidem. En consecuencia, no se recomienda el uso concomitante de zolpidem y rifampicina.

- **Ketoconazol:** la administración de una dosis única de zolpidem con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, incrementó la C_{max} 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.

- **Fluvoxamina y ciprofloxacina:** debido a que son inhibidores de CYP3A4, probablemente disminuyen el metabolismo e incrementan potencialmente la exposición a zolpidem.

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 sujetos sanos.

REACCIONES ADVERSAS:

Reacciones adversas asociadas a la discontinuación del tratamiento: la discontinuación del tratamiento asociada a la aparición de reacciones adversas se ha registrado en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con zolpidem. Las reacciones adversas más comúnmente asociadas con la discontinuación, y consideradas relacionadas con la droga, fueron: somnolencia diurna, mareos, vómitos, cefalea, náuseas.

Reacciones adversas más comúnmente observadas en estudios controlados: durante el tratamiento a corto plazo (hasta 10 noches) con dosis de hasta 10 mg de zolpidem, las reacciones adversas más comúnmente observadas, que presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto del placebo, fueron: somnolencia, mareos, diarrea.

Durante el tratamiento a largo plazo (28 a 35 noches) con dosis de hasta 10 mg de zolpidem, las reacciones adversas más comúnmente observadas asociadas, que presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto del placebo fueron: mareos, sensación de estar bajo el efecto de drogas.

En pacientes de edad avanzada que recibieron dosis ≤ 10 mg de zolpidem o placebo, se observaron tres reacciones adversas con

una incidencia en el grupo zolpidem $\geq 3\%$ (y al menos 2 veces superior al grupo placebo):

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

Otras reacciones reportadas fueron: caídas, confusión.

Reacciones adversas dosis dependientes: los estudios clínicos revelan una clara dependencia con la dosis de algunas de las reacciones adversas, particularmente las gastrointestinales y las asociadas al SNC.

En estudios controlados se han reportado, con una incidencia mayor al 1%, y superior a placebo, las siguientes reacciones adversas: cefalea, somnolencia, mareos, letargo, aturdimiento, trastornos del sueño, amnesia, sequedad bucal, sensación de estar bajo el efecto de drogas, depresión, palpitaciones, diarrea, dolor abdominal, constipación, dolor de espalda, sinusitis, faringitis, rash, alergia, dolor torácico, síntomas similares a la gripe.

A continuación se enumeran todas aquellas reacciones adversas 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: reacciones adversas frecuentes se definen como aquellas que ocurren en más de 1/100 sujetos; reacciones adversas infrecuentes son aquellas que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes; reacciones raras son aquellas que ocurren en menos de 1/1000 pacientes.

Neurológicas: *Infrecuentes:* aumento de la sudoración, palidez, hipotensión postural, síncope. *Raras:* acomodación anormal, rubor, glaucoma, hipotensión, impotencia, aumento de la saliva, tenesmo. **Generales:** *Frecuentes:* astenia. *Infrecuentes:* edema, caída, fiebre, malestar, trauma. *Raras:* reacción alérgica, alergia agravada, shock anafilactoide, edema facial, tuforadas de calor, aumento de la ERS, dolor, piernas inquietas, escalofríos, aumento de la tolerancia, disminución de peso.

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

Psiquiátricas: *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, nerviosismo, parestesia, sueño (luego de la administración diurna), trastornos del habla, estupor, temblor. *Raras:* marcha anormal, pensamiento anormal, reacción agresiva, apatía, aumento del apetito, disminución de la libido, delirio, demencia, despersonalización, disfasia, sensación de extrañeza, hipokinesia, hipotonía, histeria, sensación de estar intoxicado, reacción ma-

niaca, neuralgia, neuritis, neuropatía, neurosis, ataques de pánico, paresia, trastorno de la personalidad, sonambulismo, intentos de suicidio, tetania, bostezos.

Gastrointestinales: *Frecuentes:* diarrea, hipo. *Infrecuentes:* anorexia, constipación, disfagia, flatulencia, gastroenteritis. *Raras:* enteritis, eructos, espasmo esofágico, gastritis, hemorroides, obstrucción intestinal, hemorragia rectal, caries dentales.

Hematológicas: *Raras:* anemia, hiperhemoglobinemia, leucopenia, linfadenopatía, anemia macrocítica, púrpura, trombosis.

Inmunológicas: *Infrecuentes:* infección. *Raras:* abscesos, herpes simplex, herpes zoster, otitis externa, otitis media.

Hepatobiliares: *Infrecuentes:* función hepática anormal, aumento de la ALT. *Raras:* bilirrubinemia, aumento de la AST.

Metabólicas y nutricionales: *Infrecuentes:* hiperglucemia, sed. *Raras:* gota, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento del BUN, edema periorbitario.

Músculoesqueléticas: *Infrecuentes:* artritis. *Raras:* artrosis, debilidad muscular, ciática, tendinitis.

Reproductivas: *Infrecuentes:* trastorno menstrual, vaginitis. *Raras:* fibroadenosis de mama, neoplasia de mama, dolor de mama. **Respiratorias:** *Infrecuentes:* bronquitis, tos, disnea. *Raras:* broncoespasmo, epistaxis, hipoxia, laringitis, neumonía.

Dermatológicas: *Infrecuentes:* prurito. *Raras:* acné, erupción bullosa, dermatitis, forunculosis, inflamación del sitio de inyección, reacción de fotosensibilidad, urticaria.

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

Urogenitales: *Frecuentes:* infección del tracto urinario. *Infrecuentes:* cistitis, incontinencia urinaria. *Raras:* insuficiencia renal aguda, disuria, frecuencia miccional, nocturia, poliuria, pielonefritis, dolor renal, retención urinaria.

Otras: *Frecuentes:* astenia. *Infrecuentes:* edema, caída, fiebre, malestar, trauma. *Raras:* reacción alérgica, alergia agravada, shock anafilactoide, edema facial, tuforadas de calor, aumento de la ERS, dolor, piernas inquietas, escalofríos, aumento de la tolerancia, disminución de peso.

Reacciones de postcomercialización: desde la introducción de zolpidem en el mercado, se han reportado las siguientes reacciones adversas (que pueden no tener relación causal con la droga): lesión hepática hepatocelular, colestásica mixta, con o sin ictericia (como bilirrubina 2 veces por encima del límite superior de referencia, transaminasas 5 veces el límite superior de referencia).

SOBREDOSIFICACION:

Sintomatología: en estudios postcomercialización la sobredosis de zolpidem se manifestó por diversos grados de depresión del SNC, desde somnolencia hasta coma y muerte.

En casos moderados, los síntomas incluyeron: somnolencia, confusión mental, letargo. En casos más severos, los síntomas pueden incluir ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, casos de deterioro de la conciencia hasta el coma y la muerte.

Tratamiento: si la ingestión fue reciente (menos de 1 hora), inducir

el vómito o realizar lavado gástrico, en caso contrario administrar carbón activado, monitorear los signos vitales y adoptar medidas de soporte generales. Si es necesario se deberá administrar fluidos intravenosos. La hipotensión y la depresión del SNC deberán ser tratadas apropiadamente. No se recomienda la administración de sedantes, aun cuando haya excitación.

El valor de la diálisis en el tratamiento de la sobredosis no se ha determinado, aunque en estudios de hemodilísis 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. Sin embargo, esto puede contribuir a la aparición de síntomas neurológicos (convulsiones).

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 conteniendo 30 comprimidos recubiertos ranurados.

 Comprimidos oblongos, ranurados, color blanco, codificados en una cara con "D" y "L" y con isotipo de identificación Baliarda en la otra cara.

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

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Mantener a temperatura no superior a 30°C. Proteger de la humedad.



Este Medicamento es Libre de Gluten

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 50136
Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o reacción adversa 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.

Ultima revisión: Junio 2018

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