

## PROYECTO DE PROSPECTO

### Nocte 5 Sublingual - Nocte 10 Sublingual Zolpidem (Hemitartrato) 5 - 10 mg Comprimidos Sublinguales

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA Psi. IV



#### FÓRMULA

**Nocte 5 Sublingual:** cada Comprimido Sublingual contiene: Zolpidem Hemitartrato 5 mg.  
Excipientes: Sucralosa; Carboximetil Almidón; Carboximetilcelulosa Sódica; Carboximetilcelulosa Reticulada; Anhídrido Silícico Coloidal; Esencia de Lima Limón; Masking Flavor; Estearato de Magnesio; Lactosa.

**Nocte 10 Sublingual:** cada Comprimido Sublingual contiene: Zolpidem Hemitartrato 10 mg.  
Excipientes: Sucralosa; Carboximetil Almidón; Carboximetilcelulosa Sódica; Carboximetilcelulosa Reticulada; Anhídrido Silícico Coloidal; Esencia de Lima Limón; Masking Flavor; Estearato de Magnesio; Lactosa.

**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

**Hipnótico.** Código ATC N05CF02.

#### INDICACIONES

Está indicado para el 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.

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

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

##### Mecanismo de acción

Zolpidem es un modulador positivo del receptor GABA A que se supone ejerce sus efectos terapéuticos en el tratamiento a corto plazo del insomnio a través de la unión al sitio de benzodiazepinas de los receptores GABA A que contienen la subunidad alfa 1, aumentando la frecuencia de apertura del canal de cloruro, lo que da lugar a la inhibición de la excitación neuronal.

##### Farmacodinamia

Zolpidem se une a los receptores GABA A con mayor afinidad por los que contienen la subunidad alfa-1 en relación con las subunidades alfa-2 y alfa-3. Zolpidem no presenta afinidad de unión apreciable por los receptores GABA A que contienen la subunidad alfa-5. Este perfil de unión puede explicar la ausencia relativa de efectos miorelajantes en estudios

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.000

LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2019-07806690-APN/DERIVACION/MT

**Bago**  
Ética al servicio de la salud

en animales. Zolpidem no tiene afinidad de unión apreciable por los receptores dopaminérgicos D2, serotoninérgicos 5HT2, adrenérgicos, histaminérgicos o muscarínicos.

### **Farmacocinética**

El perfil farmacocinético de Zolpidem sublingual se caracteriza por una rápida absorción.

Después de la administración de Comprimidos Sublinguales de Zolpidem 10 mg en adultos sanos la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) media de Zolpidem fue de 106 ng/ml (rango: 52 a 205 ng/ml) y se produjo en una mediana de tiempo (t<sub>máx</sub>) de 82 minutos (rango: 30 a 180 min).

Un estudio en voluntarios sanos demostró que con alimentos, el área bajo la curva (ABC) y la C<sub>máx</sub> medias se redujeron en un 20% y un 31%, respectivamente, mientras que la mediana del t<sub>máx</sub> se prolongó en un 28% (de 82 a 105 minutos). La vida media se mantuvo sin cambios. Estos resultados sugieren que, para un inicio del sueño más rápido, Zolpidem no debe administrarse con una comida o inmediatamente después de la misma.

La vida media de eliminación del Zolpidem cuando se administra una dosis única de 5 o 10 mg en comprimidos sublinguales es de 2,85 horas (rango: 1,57 - 6,73 horas) y 2,65 horas (rango: 1,75 a 3,77 horas) respectivamente.

Zolpidem se convierte a metabolitos inactivos que son eliminados primariamente por excreción renal. Zolpidem mostró cinética lineal en el rango de dosis de 5 a 20 mg.

La unión total a proteínas se halló en  $92,5 \pm 0,1\%$  y permaneció constante, independientemente de la concentración, entre 40 y 790 ng/ml. Zolpidem no se acumuló en adultos jóvenes luego de la administración nocturna de comprimidos de Tartrato de Zolpidem 20 mg durante 2 semanas.

En pacientes ańosos, la dosis de Zolpidem debe ser de 5 mg (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"; "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"). Esta recomendación se basa en varios estudios en los cuales la C<sub>máx</sub>, vida media y el ABC medias aumentaron significativamente al compararse con los resultados en adultos jóvenes.

Se comparó la farmacocinética de Zolpidem en pacientes con insuficiencia hepática crónica con los resultados en sujetos sanos. Luego de una dosis única de Zolpidem 20 mg, la C<sub>máx</sub> y el ABC medias fueron dos veces (250 *versus* 499 ng/ml) y cinco veces (788 *versus* 4203 ng.h/ml) mayores, respectivamente, en pacientes con compromiso hepático. El tiempo hasta alcanzar la C<sub>máx</sub> no cambió. El promedio de vida media en pacientes cirróticos de 9,9 h (rango: 4,1 a 25,8 h) fue mayor que el observado en sujetos sanos de 2,2 h (rango: 1,6 a 2,4 h). La posología en pacientes con insuficiencia hepática, deberá modificarse (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES; POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Se estudió la farmacocinética de Zolpidem en pacientes con insuficiencia renal terminal (*clearance* de Creatinina 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.

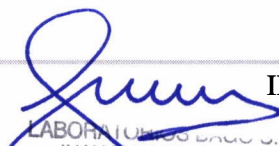
La farmacocinética de Zolpidem no fue significativamente diferente en pacientes con deterioro de la función renal. No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función renal. No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con función renal comprometida. Como precaución general estos pacientes deben ser monitoreados estrechamente.

### **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

**Noche 5 Sublingual / Noche 10 Sublingual** no debe prescribirse por períodos mayores a 1 mes.

LABORATORIO BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
M.B. 17015

  
LABORATORIO BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2019-07806696-APN-DERIVANINMAT

  
Ética al servicio de la salud

Debido al rápido comienzo de acción, **Noche 5 Sublingual / Noche 10 Sublingual** debe administrarse inmediatamente antes de acostarse.

La dosis de **Noche 5 Sublingual / Noche 10 Sublingual** debe individualizarse.

#### **Posología en adultos**

Se debe utilizar la dosis efectiva más baja. La dosis inicial recomendada es de 5 mg para las mujeres y de 5 o 10 mg para los hombres, tomada solo una vez por noche inmediatamente antes de acostarse, con al menos 7 - 8 horas restantes antes de la hora planeada para despertarse. Si la dosis de 5 mg no es efectiva, la misma puede aumentarse a 10 mg.

En algunos pacientes, los niveles sanguíneos matutinos más altos después del uso de 10 mg aumentan el riesgo de dificultades para conducir vehículos y realizar otras actividades que requieren un estado de alerta total al día siguiente de la toma (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Las dosis iniciales recomendadas para mujeres y hombres son diferentes debido a que la eliminación de Zolpidem es menor en las mujeres.

#### **Poblaciones especiales**

##### ***Pacientes de edad avanzada (a partir de los 65 años), debilitados e insuficientes hepáticos:***

los pacientes añosos o debilitados pueden ser especialmente sensibles a los efectos del Tartrato de Zolpidem. Los pacientes con insuficiencia hepática no eliminan el fármaco tan rápidamente como los individuos sanos. En estos pacientes se recomienda una dosis inicial de 5 mg una vez al día inmediatamente antes de acostarse (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

#### **Administración con depresores del SNC**

Cuando **Noche 5 Sublingual / Noche 10 Sublingual** se administra con agentes que tienen efectos conocidos depresores del SNC, puede ser necesario el ajuste descendente de la dosis del mismo debido a los efectos aditivos potenciales (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

#### **Dosis diaria máxima**

La dosis total de Zolpidem no debe exceder los 10 mg por día.

#### **Modo recomendado de administración de Noche 5 Sublingual / Noche 10 Sublingual**

**Noche 5 Sublingual / Noche 10 Sublingual** se administra por vía sublingual y actúa muy rápidamente, por lo cual debe tomarse inmediatamente antes de acostarse.

El efecto de **Noche 5 Sublingual / Noche 10 Sublingual** puede enlentecerse por la ingesta junto con una comida o inmediatamente después de la misma. Por este motivo, no debe administrarse con una comida o inmediatamente después de la misma.

A fin de obtener en forma óptima las ventajas de rapidez de acción de la vía sublingual se sugiere:

- colocar el comprimido dentro de la cavidad bucal, debajo de la lengua, donde se desintegrará.
- mantenerlo durante 3 a 5 minutos. Evitar la deglución antes de transcurrido dicho tiempo.
- el comprimido no debe tragarse ni tomarse con agua.

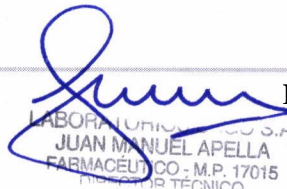
#### **CONTRAINDICACIONES**

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

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

##### **Necesidad de evaluación para el diagnóstico de enfermedades concomitantes**

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
M.B. 11.037

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
INSTRUMENTAL TÉCNICO

IF-2019-07806696-APN/DERIVACION MAT

  
Ética al servicio de la salud

Dado que las alteraciones del sueño pueden ser la manifestación de comienzo de un trastorno físico y/o psiquiátrico, el tratamiento sintomático del insomnio debe iniciarse solamente después de una cuidadosa evaluación del paciente.

Si el insomnio no remite luego de 7 a 10 días de tratamiento, esto puede indicar la presencia de una enfermedad psiquiátrica y/o médica primaria que debe ser evaluada.

El empeoramiento del insomnio o la emergencia de anormalidades 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, incluido Zolpidem. Dado que algunos de los efectos adversos importantes de Zolpidem, parecen estar relacionados con la dosis (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"), es importante usar la menor dosis efectiva posible, especialmente en ancianos.

#### **Reacciones anafilácticas y anafilactoides severas**

Se han reportado casos raros de angioedema que involucraron lengua, glotis o laringe, luego que los pacientes tomaran la primera dosis o las dosis subsiguientes de sedantes / hipnóticos, incluyendo Zolpidem. Algunos pacientes han tenido síntomas adicionales como disnea, edema de glotis, náuseas y vómitos, que sugieren anafilaxia. Algunos pacientes requirieron tratamiento médico urgente.

Si el angioedema compromete garganta, glotis o laringe, puede ocurrir obstrucción de la vía aérea y puede ser fatal.

Los pacientes que desarrollan angioedema luego del tratamiento con Zolpidem no deben recibir nuevamente el fármaco.

#### **Pensamiento anormal y cambios conductuales**

Se ha reportado la ocurrencia de una variedad de pensamientos anormales y cambios conductuales asociados con el uso de sedantes / hipnóticos, incluido Zolpidem. Algunos de estos cambios pueden 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, cambios conductuales (conductas bizarras), agitación y despersonalización.

Se han reportado comportamientos complejos como: conducir "no completamente despierto" luego de la ingesta de un sedante / hipnótico, con amnesia del evento. Estos eventos pueden ocurrir en pacientes que nunca han recibido sedantes / hipnóticos, así como en personas que ya los han recibido.

Aunque los comportamientos complejos como el citado, pueden ocurrir con Zolpidem (como monofármaco) a dosis terapéuticas, el uso de alcohol y otros depresores del SNC con Zolpidem parece incrementar el riesgo de estos comportamientos, así como el uso de Zolpidem en dosis mayores a las dosis recomendadas.

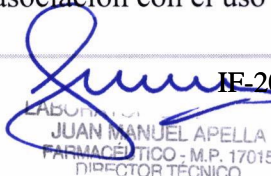
Debido al riesgo para el paciente y para la comunidad, el médico deberá considerar, la discontinuación de Zolpidem, en pacientes que informan un episodio como el citado precedentemente.

En pacientes que no estaban completamente despiertos, luego de tomar un sedante / hipnótico, se han reportado otros comportamientos complejos (preparar comida y comer, realizar llamadas telefónicas, tener relaciones sexuales). Los pacientes que presentan estos síntomas, usualmente no recuerdan dichos eventos.

Pueden ocurrir amnesia, ansiedad y otros síntomas neuropsiquiátricos impredeciblemente.

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

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
C.A. 11.037

  
LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

FE-2019-07806690-APN-DERIVANINMAT

  
Ética al servicio de la salud

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

#### **Efectos por 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. Monitorear a los pacientes en busca de tolerancia, abuso y dependencia (ver "Abuso y dependencia").

#### **Efectos depresores del SNC y alteración psicomotriz al día siguiente de la toma**

Zolpidem, como otros fármacos sedantes / hipnóticos, tiene efectos depresores del SNC.

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

La administración concomitante con otros depresores del SNC (por ejemplo, benzodiazepinas, opiáceos, antidepresivos tricíclicos, alcohol) aumenta el riesgo de depresión del SNC. Puede ser necesario ajustar la dosis de Zolpidem y de otros depresores del SNC concomitantes cuando se administra Zolpidem con dichos agentes debido a los efectos aditivos potenciales. No se recomienda el uso de Zolpidem con otros sedantes - hipnóticos (incluidos otros productos de Zolpidem) a la hora de acostarse o en la mitad de la noche (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

El riesgo de deterioro psicomotor al día siguiente de la toma de Zolpidem, incluida la alteración de la capacidad de conducir vehículos, aumenta si Zolpidem se toma con menos de una noche completa de sueño restante (7 a 8 horas); si se toma una dosis superior a la recomendada; si se administra junto con otros depresores del SNC; o si se administra junto con otros fármacos que aumentan las concentraciones séricas de Zolpidem. Se debe advertir a los pacientes que eviten ocupaciones riesgosas que requieran atención mental completa o coordinación motora, como operar maquinarias o conducir un automóvil, después de ingerir el fármaco, incluido el deterioro potencial del rendimiento en tales actividades que pueda ocurrir al día siguiente a la ingesta de Zolpidem.

Debido a que Zolpidem puede causar somnolencia y disminución del nivel de conciencia, los pacientes, especialmente los ancianos, tienen un mayor riesgo de caídas.

#### **Uso en pacientes con enfermedades concomitantes**

La experiencia clínica con Zolpidem en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Se deberá tener precaución al usar Zolpidem en pacientes con enfermedades o condiciones que pudieran afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas.

Los datos sobre pacientes con insuficiencia renal terminal tratados repetidamente con Zolpidem no demostraron acumulación del fármaco ni alteraciones en los parámetros farmacocinéticos.

En los pacientes con deterioro de la función renal no son necesarios los ajustes de dosis; sin embargo, estos pacientes deben ser monitoreados estrechamente (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES-Farmacocinética").

Un estudio realizado en sujetos con deterioro hepático mostró eliminación prolongada en este grupo, por lo tanto, el tratamiento debe iniciarse con 5 mg en los pacientes con compromiso hepático, y los mismos deben ser monitoreados estrechamente (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Farmacocinética").

#### **Depresión respiratoria**

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 de los episodios de saturación 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 poscomercialización de insuficiencia respiratoria, la mayoría de los cuales involucraban pacientes con deterioro respiratorio pre-existente. Deben considerarse los riesgos de depresión respiratoria antes de prescribir Zolpidem en pacientes con alteración respiratoria, incluyendo apnea del sueño y miastenia *gravis*.

#### **Uso en depresión**

Como con otros fármacos sedantes / hipnóticos, Zolpidem debe administrarse con precaución en pacientes que muestran síntomas de depresión. Puede presentarse ideación suicida en estos pacientes, que requieran medidas especiales de protección. En este grupo de pacientes es más común la sobredosis intencional; por lo tanto, para estos pacientes debe prescribirse cada vez, la menor cantidad de fármaco posible.

#### **Pacientes pediátricos**

No se recomienda el uso de **Noche 5 Sublingual / Noche 10 Sublingual** en niños. No se han establecido la seguridad y la efectividad de Zolpidem en pacientes pediátricos menores de 18 años.

#### **Pruebas de laboratorio. Monitoreo**

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

#### **Interferencia con las pruebas de laboratorio**

No se conoce ninguna interferencia de Zolpidem con las pruebas de laboratorio empleadas comúnmente. Además, los datos clínicos indican que Zolpidem no tiene reactividad cruzada con las benzodiazepinas, opiáceos, barbitúricos, cocaína, cannabinoides o anfetaminas en dos exámenes estándares de fármacos en orina.

#### **Interacciones farmacológicas**

##### ***Fármacos con acción en el SNC***

La administración concomitante de Zolpidem con otros depresores del SNC aumenta el riesgo de depresión del SNC (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). Zolpidem se evaluó en voluntarios sanos en estudios de interacción de dosis única para varios fármacos que actúan en el SNC. Uno de ellos, que incluyó haloperidol y Zolpidem, mostró ausencia de efecto del haloperidol sobre la farmacocinética o farmacodinamia de Zolpidem.

La imipramina en combinación con Zolpidem no produjo interacción farmacocinética además de un 20% de disminución en los niveles máximos de imipramina, pero hubo un efecto aditivo sobre la disminución del estado de alerta.

En forma similar, la clorpromazina en combinación con Zolpidem no produjo interacción farmacocinética, pero hubo un efecto aditivo de la disminución del estado de alerta y del rendimiento psicomotor.

La ausencia de una interacción farmacológica luego de la administración de una dosis única no sería extensiva a la administración crónica del fármaco.

Se demostró un efecto aditivo sobre el rendimiento psicomotor al ingerir alcohol y Zolpidem.

Un estudio de interacción de dosis única de 10 mg y fluoxetina 20 mg a niveles de estado estacionario en voluntarios varones sanos no demostró ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa. Cuando se evaluaron dosis múltiples de

Zolpidem y fluoxetina a concentraciones de estado de equilibrio en mujeres sanas, el único cambio significativo fue un aumento del 17% en la vida media de Zolpidem. No hubo evidencia de un efecto aditivo en el rendimiento psicomotor.

Luego de la administración de cinco dosis nocturnas consecutivas de Zolpidem de 10 mg en presencia de sertralina 50 mg (17 dosis diarias consecutivas, a las 7:00 a.m., en voluntarias sanas), la  $C_{m\acute{a}x}$  de Zolpidem fue significativamente superior (43%) y la  $t_{m\acute{a}x}$  disminuyó significativamente (53%). Es decir que la administración concomitante de Zolpidem y sertralina aumenta la exposición al Zolpidem y puede incrementar el efecto farmacodinámico del mismo.

La farmacocinética de sertralina y N-desmetilsertralina no se vieron afectadas por el Zolpidem.

Dado que las evaluaciones sistemáticas de Zolpidem en combinación con otros fármacos que actúan en el SNC han sido limitadas, debe tenerse precaución con el uso de cualquier fármaco con acción sobre el SNC conjuntamente con Zolpidem. Cualquier fármaco con efecto depresor sobre el SNC, podría potenciar el efecto depresor de Zolpidem sobre el SNC.

#### ***Fármacos que afectan el metabolismo farmacológico por medio del citocromo P450***

Algunos compuestos conocidos por inhibir el CYP3A pueden aumentar la exposición al Zolpidem. Se desconoce el efecto de otras enzimas del citocromo P450 sobre la exposición al Zolpidem.

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

El ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, aumentó los efectos farmacodinámicos del Zolpidem. Debe considerarse el uso de una dosis más baja de Zolpidem cuando se administran juntos ketoconazol y Zolpidem.

Un estudio de interacción en voluntarias sanas, entre 5 dosis diarias consecutivas de rifampicina (600 mg) y una dosis única de Zolpidem (20 mg) administrada 17 horas después de la última dosis de rifampicina, mostró reducciones significativas del ABC (-73%),  $C_{m\acute{a}x}$  (-58%), y  $t_{1/2}$  (-36%) de Zolpidem, junto con reducciones significativas en los efectos farmacodinámicos de Zolpidem. En consecuencia, el uso de rifampicina en combinación con Zolpidem puede disminuir la eficacia del mismo.

#### ***Otros fármacos***

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

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

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

#### **Embarazo**

Ningún efecto teratogénico embriotóxico ha sido puesto en evidencia en animales a dosis clínicamente relevantes.

Los datos publicados a partir de estudios observacionales, registros de nacimientos e informes de casos sobre el uso del Zolpidem durante el embarazo no han identificado un riesgo asociado con el fármaco de defectos congénitos mayores.

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

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

Se debe monitorear a los recién nacidos expuestos a Zolpidem durante el embarazo y el trabajo de parto y tratarlos en consecuencia.

#### **Lactancia**

Zolpidem se excreta en la leche materna. Hay informes de sedación excesiva en bebés expuestos al Zolpidem a través de la leche materna, por lo tanto no deberá ser administrado durante la misma. Si el médico considera necesaria su utilización, suspenderá la lactancia.

#### **Uso en geriatría**

Para un conjunto de pacientes que recibieron Zolpidem a dosis  $\geq 10$  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).

<b>Evento adverso</b>	<b>Zolpidem</b>	<b>Placebo</b>
Mareos	3%	0%
Somnolencia	5%	2%
Diarrea	3%	1%

**Otros síntomas reportados:** caídas, confusión, entre otros.

En otro grupo de pacientes tratados con Zolpidem se observó confusión en el 1,2% pacientes. De los pacientes en los que se observó este evento adverso 75% tenían  $\geq 70$  años de edad y, dentro de éstos el 78% estaban recibiendo una dosis de más de 10 mg.

La dosis de Zolpidem en pacientes ancianos es de 5 mg para minimizar los efectos adversos relacionados con el deterioro del rendimiento motor y/o cognitivo y la sensibilidad inusual a los fármacos sedantes / hipnóticos (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

#### **Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias**

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

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

#### **Pacientes con intolerancia a la lactosa**

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

### **REACCIONES ADVERSAS**

Se han reportado con Zolpidem reacciones adversas serias incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides severas, pensamientos y comportamientos anormales, conductas complejas, efectos de retiro, amnesia, ansiedad, otros síntomas neuropsiquiátricos, efectos depresores del SNC y alteración psicomotriz al día siguiente de la toma de Zolpidem (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

#### **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 en distintas



dosis en estudios clínicos. Las reacciones adversas asociadas más frecuentemente con la discontinuación y consideradas relacionadas con la droga fueron somnolencia diurna, mareos / vértigo, cefalea, amnesia, caídas, náuseas y vómitos.

#### **Reacciones adversas observadas más frecuentemente en ensayos controlados**

Durante el tratamiento a corto plazo (hasta 10 noches) con Zolpidem en dosis de hasta 10 mg, las reacciones adversas observadas más frecuentemente que presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto del placebo fueron somnolencia, mareos y diarrea. Durante el tratamiento a largo plazo (28 a 35 noches) en pacientes con insomnio crónico tratados con Zolpidem en dosis de hasta 10 mg, las reacciones adversas observadas más frecuentemente que presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto del placebo fueron mareos y sensación de estar bajo el efecto de drogas.

**Reacciones adversas observadas con una incidencia  $\geq 1\%$  en ensayos controlados:** A continuación se describen las reacciones adversas que se han reportado en estudios controlados con una incidencia mayor al 1% y superior al placebo en pacientes con insomnio: durante el tratamiento a corto plazo (hasta 10 noches) con dosis de hasta 10 mg de Zolpidem se observaron cefalea, somnolencia, mareos, diarrea.

Durante el tratamiento a largo plazo (durante 28 hasta 35 noches) con dosis de hasta 10 mg de Zolpidem se observaron sequedad bucal, alergia, dolor de espalda, síntomas similares a la gripe, dolor torácico, palpitations, mareos, somnolencia, letargia, sensación de estar bajo el efecto de una droga, vértigo, depresión, sueños anormales, amnesia, trastornos del sueño, diarrea, dolor abdominal, constipación, sinusitis, faringitis, erupción cutánea.

#### **Reacciones adversas dosis dependiente**

Se observa una dependencia con la dosis de algunas reacciones adversas, particularmente las gastrointestinales y las relacionadas al SNC.

#### **Reacciones adversas a Zolpidem relacionadas con el tejido oral**

La administración crónica diaria (60 días) de Zolpidem en comprimidos sublinguales provocó en un paciente el desarrollo de un eritema sublingual transitorio y en otro parestesia transitoria de la lengua.

#### **Incidencia de eventos adversos en toda la base de datos de Zolpidem previa a la aprobación:**

se incluyen todos los eventos adversos emergentes del tratamiento informados, excepto aquellos enumerados previamente, de estudios controlados con placebo, los que codifican términos que son tan generales que no son informativos, y los eventos en los que la causa farmacológica era remota. Es importante destacar que aunque los eventos informados ocurrieron durante el tratamiento con Zolpidem, no fueron necesariamente causados por éste.

Los eventos adversos se clasifican adicionalmente por categorías de los aparatos y sistemas del organismo, 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, alteración de la saliva, rubor, glaucoma, hipotensión, impotencia, aumento de la salivación, tenesmo.

#### **Organismo en general**

*Frecuentes:* astenia.

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

*Raros:* reacción alérgica, alergia agravada, shock anafilactoide, edema facial, tuforadas de calor, aumento de la velocidad de eritrosedimentación, 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, cefalea, insomnio, vértigo.

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

*Raros:* marcha anormal, pensamiento anormal, reacción agresiva, apatía, aumento del apetito, disminución de la libido, delirio, demencia, despersonalización, disfasia, sensación de extrañeza, hipocinesia, 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:* dispepsia, hipo, náuseas.

*Infrecuentes:* anorexia, constipación, disfagia, flatulencia, gastroenteritis, vómitos.

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

#### **Sistema hematológico y linfático**

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

#### **Sistema inmunitario**

*Infrecuentes:* infección.

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

#### **Hígado y sistema biliar**

*Infrecuentes:* función hepática anormal, aumento de la GPT sérica.

*Raros:* bilirrubinemia, aumento de la GOT sérica.

#### **Metabólicos y nutricionales**

*Infrecuentes:* hiperglucemia, sed.

*Raros:* gota, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la uremia, edema periorbitario.

#### **Sistema músculoesquelético**

*Frecuentes:* artralgia, mialgia.

*Infrecuentes:* artritis.

*Raros:* artrosis, debilidad muscular, ciática, tendinitis.

#### **Sistema reproductivo**

*Infrecuentes:* trastorno menstrual, vaginitis.

*Raros:* fibroadenosis de mama, neoplasia de mama, dolor de mama.

#### **Sistema respiratorio**

*Frecuentes:* infección de las vías respiratorias superiores.

*Infrecuentes:* bronquitis, tos, disnea.

*Raros:* broncoespasmo, epistaxis, hipoxia, laringitis, neumonía.

### ***Piel y apéndices***

*Infrecuentes:* prurito.

*Raros:* acné, erupción bullosa, dermatitis, forunculosis, reacción de fotosensibilidad, urticaria.

### ***Órganos de los sentidos***

*Frecuentes:* diplopía, visión anormal.

*Infrecuentes:* irritación ocular, dolor ocular, escleritis, disgeusia, *tinnitus*.

*Raros:* conjuntivitis, ulceración corneal, lagrimeo anormal, parosmia, fotopsia.

### ***Sistema urogenital***

*Frecuentes:* infección del tracto urinario.

*Infrecuentes:* cistitis, incontinencia urinaria.

*Raros:* insuficiencia renal aguda, disuria, polaquiuria, nocturia, poliuria, pielonefritis, dolor renal, retención urinaria.

### ***Abuso y dependencia***

Los sedantes / hipnóticos han producido signos y síntomas de abstinencia luego de la discontinuación abrupta. Los síntomas reportados variaron desde disforia leve a insomnio y otros síntomas como calambres abdominales y musculares, vómitos, sudoración, temblor y convulsiones. La experiencia en ensayos clínicos para Zolpidem no muestra ninguna evidencia clara de síndrome de abstinencia. No obstante, durante los ensayos clínicos se reportaron los siguientes eventos adversos incluidos en los criterios del DSM-III-R para retiro de sedantes / hipnóticos no complicado, luego de la sustitución por placebo dentro de las 48 horas posteriores al 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 reportes de abuso, dependencia y abstinencia poscomercialización.

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

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

### **Signos y síntomas**

Los síntomas observados por sobredosis de Zolpidem variaron desde deterioro de la conciencia, somnolencia a coma leve. Un caso presentó compromiso cardiovascular y respiratorio. Los casos de sobredosis que involucraron agentes múltiples depresores del SNC, incluido Zolpidem, resultaron en sintomatología más severa, incluidos resultados fatales.

### **Tratamiento orientativo**

Deben usarse medidas sintomáticas y de soporte junto con lavado gástrico inmediato, cuando corresponda. Deben administrarse líquidos intravenosos según necesidad. Se demostró que el efecto sedante / hipnótico del Zolpidem es reducido por el flumazenil y que, por lo tanto, este puede ser de utilidad; 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.

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACEÚTICA

  
LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACEÚTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

FE-2019-07806696-APN DERMA/NM/T

  
Ética al servicio de la salud

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 un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

**PRESENTACIONES:** Envase conteniendo 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 500 y 1000 Comprimidos Sublinguales, siendo las cinco últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

**Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.**

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **NOCTE 5 SUBLINGUAL / NOCTE 10 SUBLINGUAL** DEBE SER MANTENIDO 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.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: [infoproducto@bago.com.ar](mailto:infoproducto@bago.com.ar) – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado Nro. 43.916.

Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



Ética al servicio de la salud


### LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

IP-2019-67806690-APN-DERMA#ANMAT

  
Ética al servicio de la salud