

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

ESPECIALIDADES MEDICINALES

Disposición 555/2009

Establécese la información que deberán contener los prospectos de las especialidades medicinales que contengan como principio activo Zolpidem.

Bs. As., 5/2/2009

VISTO las Disposiciones A.N.M.A.T. Nº 5904/96, Nº 3855/98, y el Expediente Nº 1-0047-0000-017082-07-2 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por el artículo 8º, inciso ñ) del Decreto Nº 1490/92, esta Administración Nacional está facultada para adoptar las medidas más oportunas para proteger la salud de la población ante la detección de cualquier factor de riesgo relacionado con los productos, substancias, elementos o materiales comprendidos en el artículo 3º de la mencionada norma.

Que el artículo 3º inciso a) del Decreto Nº 1490/92 establece que esta A.N.M.A.T. tendrá competencia en todo lo referido a "...el control y fiscalización sobre la sanidad y calidad de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, materiales y tecnología biomédicos y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana."

Que la información de seguridad y advertencias de uso de los medicamentos es uno de los ítem que deben estar contenidos en los prospectos con los que se comercializan los medicamentos, a cuyos efectos la A.N.M.A.T. dictó la Disposición ANMAT Nº 5904/96, e implementó un procedimiento de actualización ágil por razones de seguridad a través del dictado de la Disposición A.N.M.A.T. Nº 3855/98.

Que esta Administración Nacional tiene registradas especialidades medicinales que contienen como principio activo ZOLPIDEM, que es un agente hipnótico utilizado en el tratamiento del insomnio primario, las cuales se hallan inscriptas bajo la condición de Venta Bajo receta Archivada (Lista IV).

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos ha procedido con fines de actualización a la revisión de toda información de seguridad relacionada con el principio activo ZOLPIDEM consistente en informes principalmente de la Food and Drug Administration (FDA) —agencia de USA—, quien recientemente ha documentado la aparición de algunos "comportamientos complejos" y también "reacciones anafilácticas".

Que la Comisión de Revisión y Normalización de Rótulos y Prospectos abocada principalmente a la adecuación de los prospectos de Condición de Venta Bajo Receta en cualquiera de sus modalidades, según los lineamientos de la Disposición 5904/96, recomienda se actualice no sólo la información de seguridad sino de toda aquella que

resulte relevante a los fines de ser incorporada a los prospectos de las especialidades medicinales que contengan ZOLPIDEM como principio activo.

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y 253/08.

Por ello,

EL INTERVENTOR
DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA
DISPONE:

Artículo 1° — Los laboratorios titulares de certificados de especialidades medicinales que contengan como principio activo ZOLPIDEM deberán actualizar sus prospectos según la información consignado en el Anexo I de la presente Disposición, que forma parte integrante de la misma.

Art. 2° — Los laboratorios titulares de certificados de productos a los que se hace referencia en el artículo 1° precedente, deberán adecuar los respectivos prospectos según lo establecido en la presente Disposición mediante el trámite previsto en la Disposición A.N.M.A.T. N° 3855/98 dentro de un plazo de 60 (SESENTA) DIAS CORRIDOS contados a partir de la entrada en vigencia de la presente disposición.

Art. 3° — El incumplimiento de la presente Disposición hará pasibles a los infractores de las sanciones previstas en la Ley 16.463 y en el Decreto N° 341/92.

Art. 4° — La presente disposición entrará en vigencia a partir del día siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial.

Art. 5° — Regístrese. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Comuníquese a las Cámaras y Entidades Profesionales. Comuníquese a la Dirección de Planificación y Relaciones Institucionales, a sus efectos. Dése copia a la Dirección de Evaluación de Medicamentos, al Departamento de Farmacovigilancia y al Instituto Nacional de Medicamentos. Cumplido, archívese PERMANENTE. — Ricardo Martínez.

ANEXO I

PROYECTO DE PROSPECTO

NOMBRE COMERCIAL
ZOLPIDEM

Forma farmacéutica

Industria (la que corresponda)
Venta Bajo Receta Archivada – PSI IV

FORMULA CUALI –CUANTITATIVA (la que corresponda)

ACCION TERAPEUTICA:

Hipnótico- (Clasificación ATC N05C F02)

INDICACIONES Y USO:

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.

FARMACOLOGIA CLINICA:

Mecanismo de acción

Se considera la hipótesis de que la modulación de la subunidad del complejo macromolecular del canal de cloro del GABAA es responsable de las propiedades sedantes, anticonvulsivantes, ansiolíticas y miorrelajantes del fármaco. El principal sitio modulador del complejo receptor GABAA está localizado en su subunidad alfa (α) y se denomina receptor a benzodiazepinas (BZ) o receptor omega (ω).

Se han identificado al menos tres subtipos del receptor (ω).

Aunque Zolpidem es un agente hipnótico con una estructura química no relacionada a las benzodiazepinas, barbitúricos y otros fármacos con propiedades hipnóticas conocidas, interactúa con un complejo receptor GABA-BZ y comparte algunas de las propiedades farmacológicas de las benzodiazepinas. A diferencia de las benzodiazepinas, que se unen no selectivamente y activan todos los subtipos del receptor omega, Zolpidem se une in vitro con el receptor ω_1 preferentemente, con un alto índice de afinidad a las subunidades alfa1/alfa5. El receptor ω_1 se encuentra principalmente en la lámina IV de las regiones sensorio motoras corticales, sustancia nigra (pan reticulata), capa molecular del cerebelo, bulbo olfativo, complejo talámico ventral, protuberancia, colículo inferior y globo pálido. Esta unión selectiva de Zolpidem al receptor o no es absoluta, pero puede explicar la ausencia relativa del efecto miorrelajante y anticonvulsivante en estudios en animales, así como la preservación del sueño profundo (estadio 3 y 4) en estudios en humanos de Zolpidem a dosis hipnóticas.

Farmacocinética:

El perfil farmacocinético de Zolpidem se caracteriza por una rápida absorción en el tracto gastrointestinal y una vida media de eliminación corta ($T_{1/2}$) en sujetos sanos. La vida media de eliminación promedio de Zolpidem fue de 2,6 (rango: 1,4 a 4,5) y 2,5 (rango: 1,4 a 3,8) horas para los comprimidos de 5 a 20 mg, respectivamente. 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 20mg durante 2 semanas.

Un estudio en voluntarios sanos demostró que con alimentos, el ABC y la Cmax medias disminuyeron en un 15% y 25%, respectivamente, mientras que la Tmax media se prolongó en un 60% (de 1,4 a 2,2h). La vida media permaneció sin cambios. Estos resultados sugieren que para un comienzo más rápido del sueño, Zolpidem no debe administrarse con o inmediatamente después de una comida.

En pacientes añosos, la dosis de Zolpidem debe ser de 5mg (ver Advertencias-Precauciones- Posología y forma de Administración). Esta recomendación se basa en varios estudios en los cuales la Cmax, T1/2, y el ABC medias aumentaron significativamente al compararse con los resultados en sujetos sanos.

Se comparó la farmacocinética de Zolpidem en pacientes con insuficiencia hepática crónica con los resultados en sujetos sanos. Luego de una dosis oral única de Zolpidem 20mg, la Cmax y el ABC medias fueron dos veces (250 vs 499 ng/ml) y cinco veces (788 vs 4203ng.h/ml) mayores, respectivamente, en pacientes con compromiso hepático. La Tmax no cambió. El promedio de vida media en pacientes cinóticos de 9,9h (rango: 4,1 a 25,8h) fue mayor que el observado en sujetos sanos de 2,2h (rango: 1,6 a 2,4h). La posología en pacientes con insuficiencia hepática, deberá modificarse. (ver Advertencias-Precauciones-Posología y Forma de Administración).

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

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

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

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

Zolpidem no debe prescribirse por períodos mayores a 1 mes.

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

Posología en adultos:

La dosis de Zolpidem debe individualizarse.

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

Poblaciones especiales:

Los pacientes añosos pueden ser especialmente sensibles a los efectos de Zolpidem.

Los pacientes con insuficiencia hepática no depuran el fármaco tan rápidamente como los individuos sanos.

En estos pacientes se recomienda una dosis inicial de 5 mg.

Administración con depresores del SNC:

Cuando Zolpidem se administra con agentes que tienen efectos conocidos depresores del SNC, puede ser necesario el ajuste descendente de la dosis del mismo.

Dosis diaria máxima:

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

CONTRAINDICACIONES:

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Generales:

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

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, incluyendo Zolpidem. Dado que algunos de los efectos adversos importantes de Zolpidem, parecen estar relacionados con la dosis (ver Posología y Forma 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, en pacientes, luego de tomar 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. 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.

Comportamientos complejos como: conducir "no completamente despierto" luego de la ingesta de un sedante-hipnótico, con amnesia del evento, han sido reportados.

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 monodroga) 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.

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, ha habido reportes de signos y síntomas similares a los asociados con el retiro de otros fármacos depresores del SNC.

Efectos depresores del SNC:

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

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

Los pacientes deben ser advertidos, para evitar ocupaciones riesgosas que requieran atención mental completa o coordinación motora, como operar maquinarias o conducir un automóvil, después de ingerir el fármaco, incluyendo deterioro potencial del rendimiento de tales actividades que pueda ocurrir al día siguiente a la ingesta de Zolpidem.

Zolpidem mostró efectos aditivos cuando se combinó con alcohol, por lo que no debe ingerirse simultáneamente. 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.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes:

La experiencia clínica con Zolpidem en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Se deberá tener precaución al usar Zolpidem en pacientes con enfermedades o condiciones que pudieran afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas. Aunque los estudios no mostraron efectos depresores respiratorios a dosis hipnóticas de Zolpidem en sujetos normales o en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve a moderada (EPOC), se observó una reducción en el Índice Total de despertares con una reducción en la menor saturación de oxígeno y un aumento en las ocasiones de des-saturación de oxígeno por debajo del 80% y 90%, en pacientes con apnea del sueño leve a moderada tratados con Zolpidem (10 mg) comparado con placebo. Sin embargo, deben observarse las precauciones si se prescribe a pacientes con función respiratoria comprometida, dado que los sedantes/hipnóticos tienen la capacidad de deprimir el impulso respiratorio. Se han recibido reportes post-comercialización de insuficiencia respiratoria, la mayoría de los cuales involucraban pacientes con deterioro respiratorio pre-existente. Los datos sobre pacientes con insuficiencia renal Terminal tratados repetidamente con Zolpidem no demostraron acumulación del fármaco ni alteraciones en los parámetros farmacocinéticos.

En los pacientes con deterioro de la función renal no son necesarios los ajustes de dosis; sin embargo, estos pacientes deben ser monitoreados estrechamente (ver 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.

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:

La seguridad y eficacia de Zolpidem no se han establecido en pacientes menores de 18 años.

Pruebas de laboratorio

Monitoreo:

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

Interferencia con las pruebas de laboratorio:

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

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS:

Fármacos con acción en el SNC:

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 el rendimiento psicomotor.

La ausencia de una interacción farmacológica luego de la administración de una dosis única (no sería extensivo esto a la administración crónica del fármaco).

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

Un estudio de interacción de dosis única de 10 mg y Fluoxetina 20 mg a niveles de estado estacionario en voluntarios varones sanos no demostró ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa. Cuando se evaluaron dosis múltiples de Zolpidem y Fluoxetina a concentraciones de estado de equilibrio en mujeres sanas, el único cambio significativo fue un aumento del 17% en la vida media de Zolpidem. No hubo evidencia de un efecto aditivo en el rendimiento psicomotor.

Luego de la administración de cinco dosis nocturnas consecutivas de Zolpidem de 10 mg en presencia de Sertralina 50 mg (17 dosis diarias consecutivas, a las 7:00 AM, en voluntarias sanas), la C_{max} de Zolpidem fue significativamente superior (43%) y la T_{max} disminuyó significativamente (53%).

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

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

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

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

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

Otros fármacos:

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

Zolpidem no tuvo efecto sobre la cinética de la Digoxina y no afectó el tiempo de Protrombina cuando se administró con Warfarina en sujetos normales.

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

Embarazo:

No obstante ningún efecto teratogénico embriotóxico ha sido puesto en evidencia en animales.

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

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

Lactancia:

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

Uso en geriatría:

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

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

Otros síntomas reportados: caídas, confusión, entre otros.

EFFECTOS 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.

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 y efectos depresores del SNC (ver Advertencias y Precauciones).

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

Sistema nervioso autónomo: Infrecuentes: aumento de la sudoración, palidez, hipotensión postural, síncope. Raros: acomodación anormal, rubor, glaucoma, hipotensión, impotencia, aumento de la saliva, tenesmo.

Organismo en general: Frecuentes: astenia. Infrecuentes edema, caída, fiebre, malestar, trauma.

Raros: reacción alérgica, alergia agravada, shock anafilactoide, edema facial, tuforadas de calor, aumento de la 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 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, hipoquinesia, hipotonía, histeria, sensación de estar intoxicado, reacción maníaca, neuralgia, neuritis, neuropatía, neurosis, ataques de pánico, paresia, trastorno de la personalidad, sonambulismo, intentos de suicidio, tetania, bostezos.

Sistema gastrointestinal: Frecuentes: hipo. Infrecuentes: constipación, disfagia, flatulencia, gastroenteritis. Raros: enteritis, eructos, espasmo esofágico, gastritis, hemorroides, obstrucción intestinal, hemorragia rectal, caries dentales.

Sistema hematológico y linfático: Raros: anemia, hiperhemoglobinemias, leucopenia, linfadenopatía, anemia macrocítica, púrpura, trombosis.

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

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

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 apéndices: 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 correal, lagrimeo anormal, parosmia, fotopsia.

Sistema urogenital: Infrecuentes: cistitis, incontinencia urinaria. Raros: insuficiencia renal aguda, disuria, frecuencia miccional, nocturia, poliuria, pielonefritis, dolor renal, retención urinaria.

ABUSO Y DEPENDENCIA:

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

fatiga, náuseas, rubor, aturdimiento, llanto no controlado, émesis, calambres estomacales, ataque de pánico, nerviosismo y malestar abdominal. Estos eventos adversos reportados ocurrieron con una incidencia del 1% o menos. Sin embargo, los datos disponibles no pueden proveer un estimado confiable de la incidencia, si la hay, de dependencia durante el tratamiento con las dosis recomendadas.

Se han recibido raros reportes de abuso, dependencia y abstinencia post-comercialización.

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

SOBREDOSIS:

Signos y síntomas:

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

Tratamiento orientativo:

Deben usarse medidas sintomáticas y de soporte junto con lavado gástrico inmediato cuando corresponda. Deben administrarse líquidos intravenosos según necesidad. El Flumazenil puede ser útil. Como en todos los casos de sobredosis de fármacos, deben monitorearse la respiración, pulso, presión arterial y otros signos apropiados y deben emplearse medidas generales de soporte. La hipotensión y la depresión del SNC deben monitorearse y tratarse con la intervención médica apropiada. Los fármacos sedantes deben suspenderse luego de la sobredosis de Zolpidem, aún cuando haya excitación.

El valor de la diálisis en el tratamiento de la sobredosis no se ha determinado, aunque en estudios de hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal que recibían dosis terapéuticas se demostró que Zolpidem no es dializable.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01)4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648/4658-7777

Hospital Fernández: (01) 4801-7767

Optativamente, otros Centros de Intoxicaciones.