

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZOLPIMIST SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL 5 mg/100 mcL

1. DENOMINACIÓN:

Nombre: Zolpimist

Principio Activo: Zolpidem Tartrato

Forma Farmacéutica: **Solución para pulverización bucal**

2. COMPOSICIÓN:

- **ZOLPIMIST SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL 5 mg/ 100 µL**

Cada dosis contiene: Zolpidem Tartrato: 5,00 mg

Excipientes: Esencia Cereza artificial FONA #825.382, Ácido benzoico, Ácido cítrico monohidrato, Ácido clorhídrico diluido, Neotame, Propilenglicol, Agua Purificada.

3. INDICACIONES Y USO:

Zolpimist (Zolpidem Tartrato) Spray Oral está indicado para el tratamiento a corto plazo del insomnio caracterizado por dificultades con el inicio del sueño.

Se ha demostrado que Zolpidem Tartrato disminuye la latencia del sueño durante al menos 35 días en estudios clínicos controlados (ver Estudios clínicos, ítem 16). Los ensayos clínicos realizados en soporte de la eficacia fueron de 4 a 5 semanas de duración con las evaluaciones formales finales de la latencia del sueño realizadas al final del tratamiento

4. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:

La dosis de Zolpimist debe ser individualizada.

4.1. Dosis en adultos

- Debe usarse la dosis más baja efectiva para el paciente.

- La dosis inicial recomendada es de 5 mg para mujeres y 5 o 10 mg para hombres, inmediatamente antes de acostarse y al menos 7-8 horas antes de la hora prevista del despertar.

- Pacientes geriátricos y pacientes con insuficiencia hepática: la dosis recomendada es de 5 mg para hombres y mujeres.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZOLPIMIST SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL 5 mg/100 mcL

- Pueden ser necesarias dosis más bajas de depresores del SNC cuando se toman concomitantemente con Zolpimist

- El efecto del Zolpimist puede reducirse si se administra con o inmediatamente después de una comida.

4.2. Poblaciones especiales

Los pacientes ancianos o debilitados pueden ser especialmente sensibles a los efectos de Zolpidem Tartrato. Los pacientes con insuficiencia hepática no eliminan el medicamento tan rápido como los sujetos normales. La dosis recomendada de Zolpimist en ambas poblaciones de pacientes es de 5 mg una vez al día, inmediatamente antes de acostarse (consulte Advertencias y precauciones, ítem 7).

4.3. Usar con depresores del SNC

El ajuste de la dosis puede ser necesario cuando Zolpimist se combina con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central debido a los efectos potencialmente adictivos (consulte Advertencias y precauciones, ítem 5).

4.4. Administración

Zolpimist se envasa en un contenedor a prueba de niños. Para obtener instrucciones detalladas sobre cómo usar Zolpimist, consulte las Instrucciones de uso para el paciente (Folleto de Información al Paciente). El envase de Zolpimist debe cebarse antes de usarse por primera vez. Para cebar, se les debe indicar a los pacientes que apunten la abertura de pulverización negra lejos de su cara y de otras personas y rocíe 5 veces. Para la administración, el contenedor a prueba de niños debe mantenerse vertical con la abertura de pulverización negra apuntando directamente a la boca. El paciente debe presionar completamente la bomba para asegurarse de que se pulverice una dosis completa (5 mg) de Zolpimist directamente en la boca sobre la lengua. Si se receta una dosis de 10 mg, se debe administrar una segunda aplicación.

Si el paciente no usa Zolpimist durante al menos 14 días, debe cebarse de nuevo con 1 spray. El paciente debe ser remitido a las Instrucciones de uso para el paciente incluidas al final del Folleto de Información al Paciente.

El efecto de Zolpimist puede reducirse por ingestión con o inmediatamente después de una comida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLPIMIST SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL 5 mg/100 mcL

5. FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y DOSIS:

Zolpimist es una solución que se aplica directamente en la boca sobre la lengua. Cada dosis (una pulverización) de Zolpimist administra 5 mg de Zolpidem Tartrato en 100 µL. Dos aplicaciones administran 10 mg de Zolpidem Tartrato.

El número total de dosis disponibles depende del número de activaciones por dosis (1 o 2 aplicaciones) y la frecuencia de cebado.

6. CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a Zolpidem Tartrato (consulte Advertencias y Precauciones, ítem 7).

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

7.1. Necesidad de evaluar diagnósticos comórbidos

Debido a que los trastornos del sueño pueden ser la manifestación actual de un trastorno físico y / o psiquiátrico, el tratamiento sintomático del insomnio debe iniciarse solo después de una evaluación cuidadosa del paciente. Si continúan los episodios de insomnio después de 7 a 10 días del tratamiento puede indicar la presencia de una enfermedad psiquiátrica y/o médica primaria que debe evaluarse.

El empeoramiento del insomnio o la aparición de nuevos pensamientos o anomalías del comportamiento pueden ser la consecuencia de un trastorno psiquiátrico o físico no reconocido. Tales hallazgos han surgido durante el curso del tratamiento con sedantes hipnóticos, incluido Zolpidem.

7.2. Severas reacciones anafilácticas y anafilactoides

Se han notificado casos poco frecuentes de angioedema que afecta a la lengua, glotis o la laringe en pacientes después de tomar la primera dosis o posteriores de sedantes hipnóticos, incluido Zolpidem. Algunos pacientes han tenido síntomas adicionales como disnea, cierre de garganta o náuseas y vómitos que sugieren anafilaxia. Algunos pacientes han requerido terapia médica de emergencia. Si el angioedema afecta la garganta, glotis o la laringe, la obstrucción de las vías respiratorias puede ocurrir y ser fatal. Los pacientes que desarrollan angioedema después del tratamiento con Zolpidem no deben ser reexaminados con el medicamento.

7.3. Pensamiento anormal y cambios de comportamiento

Se ha informado que una variedad de pensamientos anormales y cambios de comportamiento ocurren en asociación con el uso de sedantes-hipnóticos. Algunos de estos cambios pueden caracterizarse por una inhibición disminuida (por ejemplo, agresividad y extroversión que parecía

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLPIMIST SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL 5 mg/100 mL

fuera de lugar), similar a los efectos producidos por el alcohol y otros depresores del sistema nervioso central. Se han reportado alucinaciones visuales y auditivas, así como cambios de comportamiento tales como comportamiento extraño, agitación y despersonalización. En ensayos controlados, <1% de los adultos con insomnio que recibieron Zolpidem informaron alucinaciones. En un ensayo clínico, el 7,4% de los pacientes pediátricos con insomnio asociado a trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH), que recibieron Zolpidem, informaron alucinaciones (consulte uso en poblaciones específicas, ítem 10).

Comportamientos complejos como "conducir dormido" (es decir, conducir mientras no está completamente despierto después de la ingestión de un hipnótico sedante, con amnesia para el evento) se han reportado con sedantes hipnóticos, incluido Zolpidem. Estos eventos pueden ocurrir tanto en personas con sedantes hipnóticos como en personas con experiencia sedante hipnótica. Aunque con Zolpimist solo pueden producirse comportamientos como "conducir dormido" a dosis terapéuticas, el uso de alcohol y otros depresores del SNC con Zolpidem Tartrato parece aumentar el riesgo de tales conductas, al igual que el uso de Zolpidem en dosis que exceden el máximo recomendado. Debido al riesgo para el paciente y la comunidad, se debe considerar la interrupción de Zolpimist para los pacientes que informan un episodio de "conducción del sueño". Se han notificado otros comportamientos complejos (por ejemplo, preparar y comer alimentos, hacer llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales) en pacientes que no están completamente despiertos después de tomar un sedante-hipnótico. Al igual que con el "manejo del sueño", los pacientes generalmente no recuerdan estos eventos. La amnesia, la ansiedad y otros síntomas neuropsiquiátricos pueden ocurrir de manera impredecible.

En pacientes principalmente deprimidos, se ha informado un empeoramiento de la depresión, que incluye pensamientos y acciones suicidas (incluidos suicidios consumados) en asociación con el uso de sedantes-hipnóticos.

Rara vez se puede determinar con certeza si un caso particular de los comportamientos anormales enumerados anteriormente es inducido por fármacos, de origen espontáneo o como resultado de un trastorno psiquiátrico o físico subyacente. No obstante, la aparición de cualquier signo conductual nuevo o síntoma de preocupación requiere una evaluación cuidadosa e inmediata.

7.4. Efectos de retirada

Tras la rápida disminución de la dosis o la interrupción abrupta de los sedantes-hipnóticos, se han notificado signos y síntomas similares a los relacionados con la abstinencia de otros fármacos depresores del SNC (consulte Abuso y Dependencia de drogas, ítem 11).

7.5. Efectos depresores del SNC

Zolpidem Tartrato, al igual que otros fármacos sedantes-hipnóticos, tiene efectos depresores del SNC. Debido al rápido inicio de acción, Zolpimist solo debe administrarse inmediatamente antes de acostarse. Se debe advertir a los pacientes que no participen en ocupaciones peligrosas que

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLPIMIST SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL 5 mg/100 mcL

requieran una alerta mental completa o coordinación motora, como operar maquinaria o conducir un vehículo motorizado después de ingerir el medicamento, incluida la posible alteración de la realización de tales actividades el día siguiente a la administración de Zolpimist. Zolpidem Tartrato mostró efectos aditivos cuando se combina con alcohol y no debe tomarse con alcohol. También se debe advertir a los pacientes sobre los posibles efectos combinados con otros medicamentos depresores del SNC. Los ajustes de dosis pueden ser necesarios cuando Zolpimist se administra con dichos agentes debido a los efectos potencialmente aditivos.

7.6. Población especial

Uso en pacientes ancianos y/o debilitados: la alteración del rendimiento motor y/o cognitivo después de la exposición repetida o la sensibilidad inusual a los sedantes-hipnóticos es una preocupación en el tratamiento de pacientes ancianos y/o debilitados. Por lo tanto, la dosis de Zolpimist recomendada es de 5 mg en tales pacientes para disminuir la posibilidad de efectos secundarios (consulte Dosificación y Administración, ítem 4). Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes

La experiencia clínica con Zolpidem Tartrato en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Se recomienda precaución al usar Zolpimist en pacientes con enfermedades o condiciones que puedan afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas.

Aunque los estudios no revelaron efectos depresores respiratorios en dosis hipnóticas de Zolpidem en sujetos normales o en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de leve a moderada, una reducción en el índice de excitación total junto con una reducción en la saturación de oxígeno y un aumento en los tiempos de desaturación de oxígeno por debajo del 80% y 90% se observaron en pacientes con apnea del sueño leve a moderada cuando se trataron Zolpidem Tartrato (10 mg) en comparación con el placebo. Como los sedantes hipnóticos tienen la capacidad de deprimir el impulso respiratorio, se deben tomar precauciones si Zolpimist se prescribe a pacientes con una función respiratoria comprometida. Se han recibido informes posteriores a la comercialización de insuficiencia respiratoria, la mayoría de los cuales involucraron a pacientes con insuficiencia respiratoria preexistente. Zolpimist debe usarse con precaución en pacientes con síndrome de apnea del sueño o miastenia gravis.

Los datos en pacientes con insuficiencia renal terminal tratados repetidamente con Zolpidem Tartrato no demostraron acumulación de fármaco o alteraciones en los parámetros farmacocinéticos. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, estos pacientes deben ser estrechamente monitorizados.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLPIMIST SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL 5 mg/100 mL

Uso en pacientes con depresión

Al igual que con otros medicamentos hipnóticos sedantes, Zolpimist debe administrarse con precaución a pacientes que presenten signos o síntomas de depresión. Las tendencias suicidas pueden estar presentes en tales pacientes y pueden requerirse medidas de protección. La sobredosis intencional es más común en este grupo de pacientes; por lo tanto, debe prescribirse la menor cantidad posible de medicamento para estos pacientes.

Uso en pacientes pediátricos

La seguridad y la efectividad de Zolpidem no se han establecido en pacientes pediátricos. En un estudio de 8 semanas en pacientes pediátricos (6-17 años de edad) con insomnio asociado con TDAH, Zolpidem no disminuyó la latencia del sueño en comparación con el placebo. Se informaron alucinaciones en el 7,4% de los pacientes pediátricos que recibieron Zolpidem Tartrato; ninguno de los pacientes pediátricos que recibieron placebo informó alucinaciones (consulte Uso en poblaciones específicas, ítem 10).

8. REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas graves se discuten con mayor detalle en otras secciones de este folleto:

- Reacciones anafilácticas y anafilactoides graves (consulte Advertencias y Precauciones, ítem 7)
- Pensamiento anormal, cambios de comportamiento y comportamientos complejos (consulte Advertencias y Precauciones, ítem 7)
- Efectos de retirada (consulte Advertencias y Precauciones, ítem 7)
- Efectos depresores del SNC (consulte Advertencias y Precauciones, ítem 7)

8.1. Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica. Sin embargo, la información de reacciones adversas de los ensayos clínicos proporciona una base para identificar los eventos adversos que parecen estar relacionados con el uso de drogas y para aproximar las tasas de incidencia.

Asociado con la interrupción del tratamiento: aproximadamente el 4% de 1.701 pacientes que recibieron Zolpidem Tartrato en todas las dosis (1,25 a 90 mg) en ensayos clínicos previos a la comercialización en los Estados Unidos interrumpieron el tratamiento debido a una reacción

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLPIMIST SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL 5 mg/100 mcL

adversa. Las reacciones más comúnmente asociadas con la interrupción de los ensayos en Estados Unidos fueron: somnolencia diurna (0.5%), mareos (0.4%), cefalea (0.5%), náuseas (0.6%) y vómitos (0.5%).

Aproximadamente el 4% de los 1.959 pacientes que recibieron Zolpidem en todas las dosis (1 a 50 mg) en ensayos similares en el extranjero, suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa. Las reacciones más comúnmente asociadas a la interrupción de estos ensayos fueron somnolencia diurna (1,1%), mareos/vértigo (0,8%), amnesia (0,5%), náuseas (0,5%), cefalea (0,4%) y caídas (0,4%).

Los datos de un estudio clínico en el que los pacientes tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) y que recibieron Zolpidem, revelaron que cuatro de las siete interrupciones durante el tratamiento doble ciego con Zolpidem (n = 95) se asociaron con una concentración deteriorada, depresión continua o agravada y reacción maníaca; un paciente tratado con placebo (n = 97) se suspendió su tratamiento después de un intento de suicidio.

Reacciones adversas observadas con más frecuencia en ensayos controlados: durante el tratamiento a corto plazo (hasta 10 noches) con Zolpidem Tartrato en dosis de hasta 10 mg, las reacciones adversas más comúnmente observadas asociadas al uso de Zolpidem y que se observan diferencias estadísticamente significativas en pacientes tratados con placebo fueron: somnolencia (informada por el 2% de los pacientes con Zolpidem), mareos (1%) y diarrea (1%). Durante el tratamiento a más largo plazo (28 a 35 noches) con Zolpidem Tartrato en dosis de hasta 10 mg, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia asociadas al uso de Zolpidem y que se observan diferencias estadísticamente significativas en pacientes tratados con placebo fueron: mareos (5%) y sentimientos narcotizados (3%).

Reacciones adversas observadas con una incidencia de $\geq 1\%$ en ensayos controlados: Las siguientes tablas enumeran frecuencias de reacciones adversas emergentes del tratamiento y que se observaron con una incidencia igual o mayor al 1% entre pacientes con insomnio que recibieron Zolpidem Tartrato y con una incidencia mayor que placebo en ensayos controlados con placebo en Estados Unidos. Los eventos informados por los investigadores se clasificaron utilizando un diccionario modificado de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de términos preferidos con el fin de establecer frecuencias de eventos. El prescriptor debe ser consciente de que estas cifras no se pueden utilizar para predecir la incidencia de efectos secundarios en el curso de la práctica médica habitual, en la que las características del paciente y otros factores difieren de los que prevalecieron en estos ensayos clínicos. De manera similar, las frecuencias citadas no se pueden comparar con las cifras obtenidas de otros investigadores clínicos que involucran productos y usos de medicamentos relacionados, ya que cada grupo de ensayos de medicamentos se realiza bajo un conjunto diferente de condiciones. Sin embargo, las cifras citadas proporcionan al médico una base para estimar la contribución relativa de los factores farmacológicos y no farmacológicos a la incidencia de efectos secundarios en la población estudiada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLPIMIST SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL 5 mg/100 mcL

La siguiente tabla se derivó de los resultados de 11 ensayos controlados de eficacia a corto plazo con placebo de EE.UU. y que incluían Zolpidem en dosis que oscilaban entre 1,25 y 20 mg. La tabla está limitada a datos de dosis de hasta 10 mg, la dosis más alta recomendada para su uso.

Incidencia del tratamiento: reacciones adversas emergentes en ensayos clínicos controlados con placebo que duran hasta 10 noches (Porcentaje de pacientes que informan)

Sistema corporal / Reacción adversa*	Zolpidem (≤ 10 mg) (n=685)	Placebo (n=473)
Sistema Nervioso Central y Periférico		
Dolor de cabeza	7	6
Somnolencia	2	-
Mareos	1	-
Sistema Gastrointestinal		
Diarrea	1	-

***Reacciones informadas en al menos 1% de los pacientes tratados con Zolpidem Tartrato y con mayor frecuencia que el placebo.**

La siguiente tabla se derivó de los resultados de tres ensayos de eficacia a largo plazo controlados con placebo que incluyeron Zolpidem Tartrato. Estos ensayos incluyeron pacientes con insomnio crónico que fueron tratados durante 28 a 35 noches con Zolpidem Tartrato en dosis de 5, 10 o 15 mg. La tabla está limitada a datos de dosis de hasta 10 mg, la dosis más alta recomendada para su uso. La tabla incluye solo las reacciones adversas que ocurren con una incidencia de al menos 1% para los pacientes tratados con Zolpidem Tartrato.

Incidencia del tratamiento: reacciones adversas emergentes en ensayos clínicos controlados con placebo que duran hasta 35 noches (Porcentaje de pacientes que informan)

Sistema corporal / Reacción adversa*	Zolpidem (≤ 10 mg) (n=152)	Placebo (n=161)
Sistema Nervioso Autónomo		
Boca seca	3	1
Cuerpo en general		
Alergia	4	1
Dolor de espalda	3	2
Síntomas similares a la influenza	2	-
Dolor de pecho	1	-
Sistema Cardiovascular		
Palpitaciones	2	-
Sistema Nervioso Central y Periférico		
Somnolencia	8	5
Mareo	5	1

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZOLPIMIST SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL 5 mg/100 mcL

Letargo	3	1
Sentimiento de drogado	3	-
Aturdimiento	2	1
Depresión	2	1
Sueños anormales	1	-
Amnesia	1	-
Desorden del sueño	1	-
Sistema Gastrointestinal		
Diarrea	3	2
Dolor abdominal	2	2
Constipación	2	1
Sistema Respiratorio		
Sinusitis	4	2
Faringitis	3	1
Piel y apéndices		
Erupciones	2	1

***Reacciones informadas en al menos 1% de los pacientes tratados con Zolpidem Tartrato y con mayor frecuencia que el placebo.**

Relación de dosis para reacciones adversas: Hay evidencia de ensayos de comparación de dosis que sugieren una relación de dosis para muchas de las reacciones adversas asociadas con el uso de Zolpidem Tartrato, particularmente para ciertas reacciones adversas gastrointestinales y del SNC.

Reacciones adversas relacionadas con el tejido oral en los estudios farmacocinéticos de Zolpimist: no se ha evaluado el efecto de las administraciones diarias crónicas de Zolpimist en el tejido oral. En estudios farmacocinéticos realizados con Zolpimist en sujetos sanos, se realizó un examen oral de partes blandas y no se observaron signos de irritación oral después de la administración de dosis únicas de Zolpimist.

Incidencia de eventos adversos en toda la base de datos de preaprobación: Zolpidem Tartrato se administró a 3.660 sujetos en ensayos clínicos en los Estados Unidos, Canadá y Europa. Los investigadores clínicos registraron los eventos adversos emergentes del tratamiento asociados con la participación en ensayos clínicos utilizando la terminología de su elección. Para proporcionar una estimación significativa de la proporción de individuos que experimentaron eventos adversos emergentes del tratamiento, se agruparon tipos similares de eventos adversos en un número menor de categorías de eventos estandarizados y se clasificaron utilizando un diccionario modificado de la OMS de términos principales.

Las frecuencias presentadas, por lo tanto, representan las proporciones de las 3,660 personas expuestas a Zolpidem Tartrato, en todas las dosis y que experimentaron un evento del tipo citado en al menos una ocasión mientras recibían Zolpidem Tartrato. Se incluyen todos los eventos adversos emergentes del tratamiento informados, excepto los ya enumerados en la tabla anterior de eventos adversos en estudios controlados con placebo, aquellos que codifican términos que son

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLPIMIST SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL 5 mg/100 mcL

generales que no informan y aquellos eventos donde la causa de un medicamento era remota. Es importante enfatizar que, aunque los eventos informados ocurrieron durante el tratamiento con Zolpidem Tartrato, no fueron necesariamente causados por este.

Los eventos adversos se clasifican además dentro de las categorías del sistema corporal y se enumeran en orden de frecuencia decreciente 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 1/1.000 pacientes; los eventos raros son aquellos que ocurren en menos de 1/1.000 pacientes.

Sistema nervioso autónomo: infrecuente: aumento de la sudoración, palidez, hipotensión postural, síncope. Raras: acomodación anormal, saliva alterada, enrojecimiento, glaucoma, hipotensión, impotencia, aumento de saliva, tenesmo.

Cuerpo en general: Frecuente: astenia. Infrecuente: edema, caídas, fatiga, fiebre, malestar general, trauma. Raras: reacción alérgica, alergia agravada, shock anafiláctico, edema facial, bochornos, aumento de la VSG, dolor, piernas inquietas, escalofríos, aumento de la tolerancia, disminución del peso.

Sistema cardiovascular: Infrecuente: 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.

Sistema nervioso central y periférico: Frecuente: ataxia, confusión, euforia, dolor de cabeza, insomnio, vértigo. Infrecuentes: agitación, ansiedad, disminución de la cognición, desprendimiento, dificultad para concentrarse, disartria, labilidad emocional, alucinación, hipoestesia, ilusión, calambres en las piernas, migraña, nerviosismo, parestesia, sueño (después de la administración diurna), trastorno del habla, estupor, temblor. Raras: marcha anormal, pensamiento anormal, reacción agresiva, apatía, aumento del apetito, disminución de la libido, delirio, demencia, despersonalización, disfasia, sensación extraña, hipocinesia, hipotonía, histeria, sensación de intoxicación, reacción maníaca, neuralgia, neuritis, neuropatía, neurosis, ataques de pánico, paresia, trastorno de la personalidad, sonambulismo, intentos de suicidio, tetania, bostezos.

Sistema gastrointestinal: Frecuente: dispepsia, hipo, náuseas. Infrecuente: anorexia, estreñimiento, disfagia, flatulencia, gastroenteritis, vómitos. Raras: enteritis, eructos, esofagoespasmo, gastritis, hemorroides, obstrucción intestinal, hemorragia rectal, caries en los dientes.

Sistema hematológico y linfático: Raras: anemia, hiperhemoglobinemia, leucopenia, linfadenopatía, anemia macrocítica, púrpura, trombosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLPIMIST SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL 5 mg/100 mcL

Sistema inmunológico: infrecuente: infección. Raras: absceso, herpes simple, herpes zoster, otitis externa, otitis media.

Hígado y Sistema biliar: Infrecuente: función hepática anormal, aumento de SGPT. Raras: bilirrubinemia, aumento de SGOT.

Metabólico y nutricional: Infrecuente: hiperglucemia, sed. Raras: gota, hipercolesteremia, hiperlipidemia, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de BUN, edema periorbitario.

Sistema musculoesquelético: Frecuente: artralgia, mialgia. Infrecuente: artritis. Raras: artrosis, debilidad muscular, ciática, tendinitis.

Sistema reproductivo: infrecuente: trastorno menstrual, vaginitis. Raras: fibroadenosis mamaria, neoplasia mamaria, dolor mamario.

Sistema respiratorio: Frecuente: infección de las vías respiratorias superiores. Infrecuente: bronquitis, tos, disnea, rinitis. Raras: broncoespasmo, epistaxis, hipoxia, laringitis, neumonía

Piel y apéndices: infrecuente: prurito. Raras: acné, erupción bullosa, dermatitis, furunculosis, inflamación del sitio de la inyección, reacción de fotosensibilidad, urticaria.

Sentidos especiales: Frecuentes: diplopía, visión anormal. Infrecuente: irritación ocular, dolor ocular, escleritis, perversión del gusto, tinnitus. Raras: conjuntivitis, ulceración corneal, lagrimeo anormal, parosmia, fotopsia.

Sistema urogenital: Frecuente: infección del tracto urinario. Infrecuente: cistitis, incontinencia urinaria. Raras: insuficiencia renal aguda, disuria, frecuencia miccional, nicturia, poliuria, pielonefritis, dolor renal, retención urinaria.

9. INTERACCIONES CON DROGAS:

9.1. Medicamentos activos – SNC

Dado que las evaluaciones sistemáticas de Zolpidem en combinación con otros fármacos activos en el SNC han sido limitadas, se debe considerar cuidadosamente la farmacología de cualquier fármaco activo en el SNC que se use con Zolpimist. Cualquier fármaco con efectos depresores del SNC podría potenciar los efectos depresores del SNC de Zolpidem.

Zolpidem Tartrato se evaluó en sujetos sanos en estudios de interacción de una sola dosis para varios fármacos del SNC. Imipramina en combinación con Zolpidem no produjo interacción farmacocinética más que una disminución del 20% en los niveles máximos de Imipramina, pero hubo un efecto aditivo de disminución del estado de alerta. De manera similar, la Clorpromazina en combinación Zolpidem Tartrato no produjo interacción farmacocinética, pero hubo un efecto

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLPIMIST SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL 5 mg/100 mcL

aditivo de disminución del estado de alerta y del rendimiento psicomotor. Un estudio que involucró Haloperidol y Zolpidem no reveló ningún efecto del Haloperidol en la farmacocinética o farmacodinamia de Zolpidem. La falta de interacción farmacológica después de la administración de dosis únicas no predice una carencia después de la administración crónica.

Se demostró un efecto aditivo sobre el rendimiento psicomotor entre el alcohol y el Zolpidem (consulte Advertencias y Precauciones, ítem 7).

Un estudio de interacción de dosis única con Zolpidem 10 mg y Fluoxetina 20 mg en niveles de estado estacionario en voluntarios masculinos no demostró ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámicas clínicamente significativa. Cuando se evaluaron múltiples dosis de Zolpidem y Fluoxetina en concentraciones estables en mujeres sanas, el único cambio significativo fue un aumento del 17% en la vida media de Zolpidem ($T_{1/2}$). No hubo evidencia de un efecto aditivo en el rendimiento psicomotor.

Después de cinco dosis nocturnas consecutivas de Zolpidem 10 mg en presencia de 50 mg de Sertralina (17 dosis diarias consecutivas a las 7:00 a.m. en mujeres sanas voluntarias), la concentración máxima de Zolpidem ($C_{máx}$) fue significativamente mayor (43%) y el tiempo hasta la concentración máxima ($T_{máx}$) se redujo significativamente (53%). La farmacocinética de Sertralina y N-desmetilsertralina no se vieron afectadas por Zolpidem.

9.2. Fármacos que afectan el metabolismo de los medicamentos a través del citocromo P450

Algunos compuestos conocidos por inhibir CYP3A pueden aumentar la exposición a Zolpidem. El efecto de los inhibidores de otras enzimas P450 no se ha evaluado cuidadosamente.

Un estudio aleatorizado, doble ciego, cruzado, en diez voluntarios sanos entre Itraconazol (200 mg una vez al 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 incremento del 34% en $AUC_{0-\infty}$ de Zolpidem. No hubo efectos farmacodinámicos significativos de Zolpidem en la somnolencia subjetiva, el balanceo postural o el desempeño psicomotor.

Un estudio de interacción cruzado aleatorizado, controlado con placebo en ocho mujeres sanas entre cinco dosis diarias consecutivas de Rifampicina (600 mg) y una dosis única de Zolpidem (20 mg) administradas 17 horas después de la última dosis de Rifampicina mostró reducciones significativas del AUC (-73%), C_{max} (-58%) y $T_{1/2}$ (-36%) de Zolpidem, junto con reducciones significativas en los efectos farmacodinámicos de Zolpidem.

Un estudio aleatorizado de interacción cruzada doble ciego en doce sujetos sanos mostró que la administración concomitante de una dosis única de 5 mg de Zolpidem Tartrato con Ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, administrado 200 mg dos veces al día durante 2 días aumentó la $C_{máx}$ de Zolpidem por un factor de 1.3 e incrementó el AUC total de Zolpidem en un factor de 1.7 en comparación con Zolpidem solo y prolongó la $T_{1/2}$ en aproximadamente 30% junto con un aumento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLPIMIST SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL 5 mg/100 mcL

en los efectos farmacodinámicos de Zolpidem. Se debe tener precaución cuando se administre Ketoconazol con Zolpidem y se debe considerar el uso de una dosis más baja de Zolpidem cuando se administran juntos con Ketoconazol y Zolpidem. Se debe informar a los pacientes que el uso de Zolpimist con Ketoconazol puede potenciar los efectos sedantes.

9.3. Otras drogas sin interacción con Zolpidem

Un estudio que incluyó combinaciones de Cimetidina / Zolpidem y Ranitidina / Zolpidem no reveló ningún efecto de ninguno de los fármacos sobre la farmacocinética o la farmacodinamia de Zolpidem.

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

10. USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS:

10.1. Embarazo

Categoría C de embarazo:

No hay estudios adecuados y bien controlados de Zolpimist en mujeres embarazadas. Zolpimist debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

No se han realizado estudios para evaluar los efectos en los niños cuyas madres tomaron Zolpidem durante el embarazo. Existe un informe de caso publicado que documenta la presencia de Zolpidem en sangre de cordón umbilical humano. Los niños nacidos de madres que toman sedantes hipnóticos pueden tener algún riesgo de síntomas de abstinencia de la droga durante el período postnatal. Además, se ha informado flacidez neonatal en bebés nacidos de madres que recibieron sedantes hipnóticos durante el embarazo.

Cuando Zolpidem se administró en dosis orales de 4,20 y 100 mg base/kg (\approx 5, 24 y 120 veces la MRHD en una base mg/m^2) a ratas gestantes durante el período de organogénesis, las disminuciones relacionadas con la dosis en que observó osificación del cráneo fetal, excepto la dosis baja, que es 5 veces la MRHD en una base de mg/m^2 . En conejos tratados durante la organogénesis con Zolpidem a dosis orales de 1, 4 y 16 mg de base/kg (\approx 2.5, 10 y 40 veces la MRHD en base a mg/m^2), aumentó la muerte embrionaria y la osificación esquelética fetal incompleta se vieron en la dosis más alta probada. La dosis sin efecto para la toxicidad embriofetal en conejos es \approx 10 veces la MRHD en base a mg/m^2 . La administración de Zolpidem a ratas a dosis orales de 4, 20 y 100 mg base / kg (\approx 5, 24 y 120 veces la MRHD en mg/m^2) durante la última parte del embarazo y durante la lactancia produjo una disminución del crecimiento de las crías y supervivencia, excepto la dosis baja, que es \approx 5 veces la MRHD en mg/m^2 .

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZOLPIMIST SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL 5 mg/100 mcL

Parto y trabajo de parto

Zolpimist no tiene un uso establecido en el trabajo de parto y el parto (ver Embarazo, ítem 10.1).

10.2. Madres lactantes

Zolpidem se excreta en la leche humana. Los estudios en madres lactantes indican que el $T_{1/2}$ de Zolpidem es similar al de las mujeres que no amamantan ($2,6 \pm 0,3$ horas). Entre 0,004% y 0,019% de la dosis total administrada se excreta en la leche. El efecto de Zolpidem en el lactante no se conoce.

10.3. Uso pediátricos

La seguridad y la efectividad de zolpidem no se han establecido en pacientes pediátricos.

No se recomienda el uso de Zolpimist en pacientes pediátricos.

En un estudio controlado de 8 semanas, 201 pacientes pediátricos (6-17 años de edad) con insomnio asociado con TDAH (el 90% de los pacientes usaban psicoanalépticos) fueron tratados con una solución oral de Zolpidem (n=136) o placebo (n=65). El Zolpidem no disminuyó significativamente la latencia del sueño persistente, en comparación con el placebo, medido por polisomnografía después de 4 semanas de tratamiento. Los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso fueron las reacciones adversas emergentes más frecuentes (>5%) observadas con Zolpidem Tartrato versus placebo e incluyeron mareos (23.5% vs 1.5%), cefalea (12.5% vs 9.2%) y alucinaciones (7.4% vs 0%) (Ver Advertencias y precauciones, ítem 7). Diez pacientes con Zolpidem (7,4%) interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa.

1.1. Uso geriátricos

Un total de 154 pacientes en ensayos clínicos controlados en EE. UU. y 897 pacientes en ensayos clínicos no estadounidenses que recibieron Zolpidem tenían ≥ 60 años de edad. En un grupo de pacientes estadounidenses que recibieron Zolpidem en dosis de ≤ 10 mg o placebo, se produjeron tres reacciones adversas con una incidencia de al menos 3% y para las cuales la incidencia de Zolpidem fue al menos dos veces la incidencia de placebo (es decir, podrían considerarse relacionados con las drogas).

Reacción Adversa	Zolpidem	Placebo
Mareo	3%	0%
Somnolencia	5%	2%
Diarrea	3%	1%

Un total de 30/1.959 (1.5%) pacientes que no eran estadounidenses y recibían Zolpidem informaron caídas, incluyendo 28/30 (93%) que tenían ≥ 70 años de edad. De estos 28 pacientes, 23 (82%) recibían dosis de Zolpidem > 10 mg. Un total de 24/1.959 (1.2%) pacientes que no eran

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLPIMIST SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL 5 mg/100 mcL

estadounidenses y recibían Zolpidem informaron confusión, incluidos 18/24 (75%) que tenían ≥ 70 años de edad. De estos 18 pacientes, 14 (78%) recibían dosis de Zolpidem > 10 mg.

En pacientes geriátricos, el aclaramiento de zolpidem es similar en hombres y mujeres.

La dosis de Zolpimist en pacientes de edad avanzada es de 5 mg, **independientemente del género**, para minimizar los efectos adversos relacionados con el deterioro del rendimiento motor y/o cognitivo y la sensibilidad inusual a los sedantes-hipnóticos (Ver Advertencias y precauciones, ítem 7).

Diferencias de farmacocinética según género.

Las mujeres eliminan el tartrato de zolpidem del cuerpo a una velocidad menor que los hombres. La concentración máxima y los parámetros del área bajo la curva de concentración (AUC) de zolpidem fueron aproximadamente un 45% más altos a la misma dosis en sujetos femeninos en comparación con sujetos masculinos. Dados los niveles sanguíneos más altos de tartrato de zolpidem en mujeres en comparación con hombres a una dosis dada, la dosis inicial recomendada de Zolpimist para mujeres adultas es de 5 mg, y la dosis recomendada para hombres adultos es de 5 o 10 mg.

11. DROGAS DE ABUSO Y DEPENDENCIA

11.1. Abuso

El abuso y la adicción están separados y son distintos de la dependencia física y la tolerancia. El abuso se caracteriza por el uso indebido de la droga para fines no médicos, a menudo en combinación con otras sustancias psicoactivas. La tolerancia es un estado de adaptación en el que la exposición a un medicamento induce cambios que provocan una disminución de uno o más de los efectos del medicamento a lo largo del tiempo. La tolerancia puede ocurrir a los efectos deseados y no deseados de las drogas y puede desarrollarse a diferentes velocidades para diferentes efectos.

La adicción es una enfermedad primaria, crónica y neurobiológica con factores genéticos, psicosociales y ambientales que influyen en su desarrollo y manifestaciones. Se caracteriza por comportamientos que incluyen uno o más de los siguientes: control alterado del consumo de drogas, uso compulsivo, uso continuo a pesar del daño y ansia. La drogadicción es una enfermedad tratable, que utiliza un enfoque multidisciplinario, pero la recaída es común.

Los estudios sobre el potencial de abuso en drogadictos encontraron que los efectos de dosis únicas de 40 mg de Zolpidem Tartrato fueron similares, pero no idénticos, a 20 mg de Diazepam, mientras que 10 mg de Zolpidem Tartrato fue difícil de distinguir del placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLPIMIST SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL 5 mg/100 mcL

Debido a que las personas con un historial de adicción o abuso de drogas o alcohol corren un mayor riesgo de mal uso, abuso y adicción a Zolpidem, se les debe controlar cuidadosamente cuando reciban Zolpidem o cualquier otro hipnótico.

11.2. Dependencia

La dependencia física es un estado de adaptación que se manifiesta por un síndrome de abstinencia específico que puede producirse por cese brusco, reducción rápida de la dosis, disminución del nivel sanguíneo del fármaco y/o administración de un antagonista.

Los sedantes hipnóticos han producido signos y síntomas de abstinencia luego de una interrupción abrupta. Estos síntomas informados van desde una disforia leve e insomnio hasta un síndrome de abstinencia que puede incluir calambres abdominales y musculares, vómitos, sudoración, temblores y convulsiones. Las siguientes reacciones adversas que se considera que cumplen los criterios del DSM-III-R para la abstinencia hipnótica sedante no complicada se informaron durante los ensayos clínicos de EE. UU. Después de la sustitución con placebo dentro de las 48 horas posteriores al último tratamiento con Zolpidem: fatiga, náuseas, sofocos, aturdimiento, llanto incontrolado, vómitos, calambres estomacales, ataque de pánico, nerviosismo y malestar abdominal. Estas reacciones adversas informadas ocurrieron con una incidencia de 1% o menos. Sin embargo, los datos disponibles no pueden proporcionar una estimación confiable de la incidencia de dependencia durante el tratamiento a las dosis recomendadas. Se han recibido informes posteriores a la comercialización de abuso, dependencia y retiro.

12. SOBREDOSIS:

12.1. Signos y síntomas

En la experiencia posterior a la comercialización de una sobredosis de Zolpidem Tartrato solo, o en combinación con agentes depresores del SNC, se ha informado deterioro de la conciencia que va desde somnolencia hasta coma, compromiso cardiovascular y / o respiratorio y resultados fatales.

12.2. Tratamiento recomendado

Las medidas sintomáticas y de apoyo generales se deben utilizar junto con el lavado gástrico inmediato cuando corresponda. Los líquidos intravenosos se deben administrar según sea necesario. Se demostró que el efecto sedante hipnótico de Zolpidem se reduce con Flumazenil y, por lo tanto, puede ser útil; sin embargo, la administración de Flumazenil puede contribuir a la aparición de síntomas neurológicos (convulsiones). Como en todos los casos de sobredosis de drogas, la respiración, el pulso, la presión arterial y otros signos apropiados deben ser monitoreados y deben emplearse medidas generales de apoyo. La hipotensión y la depresión del SNC deben controlarse y tratarse mediante una intervención médica adecuada. Los medicamentos de sedación deben suspenderse después de la sobredosis de zolpidem, incluso si se produce la excitación. El valor de la diálisis en el tratamiento de la sobredosis no ha sido determinado, aunque los estudios

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

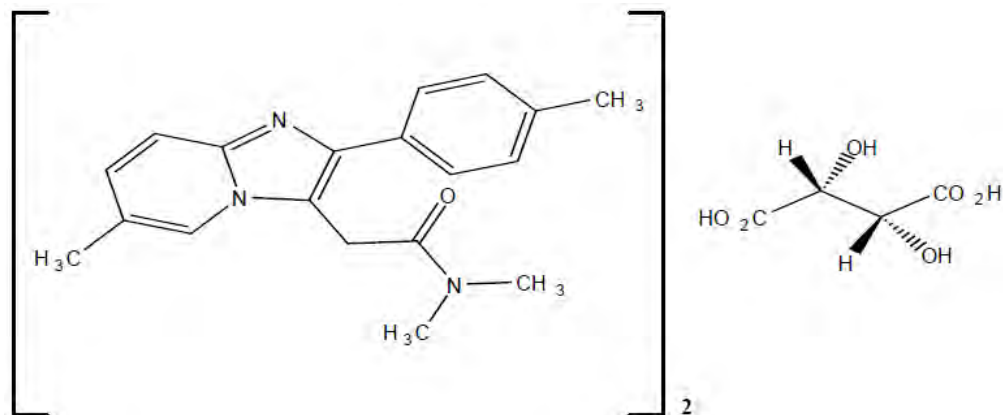
ZOLPIMIST SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL 5 mg/100 mL

de hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal que reciben dosis terapéuticas han demostrado que el Zolpidem no es dializable.

Al igual que con el manejo de todas las sobredosis, se debe considerar la posibilidad de ingestión de múltiples medicamentos. El médico puede considerar ponerse en contacto con un centro de control de intoxicaciones para obtener información actualizada sobre el manejo de la sobredosis de productos hipnóticos.

13. DESCRIPCIÓN:

Zolpimist contiene Zolpidem Tartrato un hipnótico no benzodiazepínico de la clase imidazopiridina. Químicamente, Zolpidem es N,N,6-trimetil-2-p-tolilimidazo [1,2-a] piridin-3-acetamida L - (+) tartrato (2: 1). Tiene la siguiente estructura:



Zolpidem Tartrato es un polvo cristalino blanco a blanquecino que es escasamente soluble en agua, alcohol y propilenglicol. Tiene un peso molecular de 764.89.

Zolpimist está disponible como una solución oral diseñada para pulverizarse directamente en la boca sobre la lengua. Cada actuación medida de Zolpimist administra 5 mg de tartrato de zolpidem en 100 μ L. Dos actuaciones administran 10 mg de Zolpidem Tartrato.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLPIMIST SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL 5 mg/100 mcL

14. DESCRIPCIÓN:

14.1. Mecanismo de acción

El grupo activo de Tartrato de Zolpidem, es un agente hipnótico con una estructura química no relacionada con las benzodiazepinas, los barbitúricos u otras drogas 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 de forma no selectiva y activan todos los subtipos de receptores BZ, Zolpidem in vitro se une preferentemente al receptor BZ1 con una alta relación de afinidad de las subunidades $\alpha 1/\alpha 5$. Esta unión selectiva de Zolpidem en el receptor BZ1 no es absoluta, pero puede explicar la relativa ausencia de efectos miorrelajantes y anticonvulsivantes en estudios en animales, así como la preservación del sueño profundo (etapas 3 y 4) en estudios humanos de zolpidem a dosis hipnóticas .

14.2. Farmacocinética

Zolpimist (Zolpidem Tartrato) Spray Oral es bioequivalente a las tabletas Ambien® (Sanofi-Aventis)

El perfil farmacocinético de Zolpimist se caracteriza por la rápida absorción de la mucosa oral y el tracto gastrointestinal, y una $t_{1/2}$ corta en sujetos sanos.

En un estudio cruzado de dosis única en 10 sujetos sanos jóvenes (18-40 años de edad) a los que se les administró Zolpimist de 2,5, 5 y 10 mg, los resultados demostraron una relación lineal a la dosis para el promedio de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ en el rango de dosis administradas en el estudio.

En un estudio cruzado de dosis única en 43 sujetos jóvenes sanos (18-45 años) a los que se les administró 5 y 10 mg de Zolpimist, los promedios para C_{max} fueron 114 (rango: 19 a 197) y 210 ng/mL (rango: 77 a 401), respectivamente, que se producen a un promedio de T_{max} de aproximadamente 0,9 horas para ambos. El promedio de $t_{1/2}$ de Zolpidem fue de 2.7 (rango: 1.7 a 5.0) y 3.0 horas (rango: 1.7 a 8.4), para Zolpimist de 5 y 10 mg, respectivamente. En el mismo estudio, los promedios para C_{max} fueron 123 (rango: 53 a 221) y 219 ng/mL (rango: 101 a 446) para Ambien® comprimidos de 5 y 10 mg, respectivamente, con un promedio de T_{max} de 0.9 y 1.0 horas, respectivamente. El promedio de $t_{1/2}$ de Zolpidem fue de 2,8 (rango: 1,5 a 6,0) y 3,1 horas (rango: 1,1 a 8,6) para Ambien® comprimidos de 5 y 10 mg, respectivamente.

Zolpidem se convierte en metabolitos inactivos que se eliminan principalmente por excreción renal. Se descubrió que la unión total de proteínas para Zolpidem era $92.5 \pm 0.1\%$ y se mantuvo constante, independientemente de la concentración entre 40 y 790 ng/mL. Zolpidem no se acumuló en adultos jóvenes después de la administración nocturna con 20 mg de Zolpidem Tartrato durante 2 semanas.

Un estudio cruzado de efectos de los alimentos en 14 sujetos masculinos jóvenes sanos (18-45 años) comparó la farmacocinética de Zolpimist 10 mg cuando se administró durante el ayuno de al menos 8 horas o 5 minutos después de ingerir una comida estándar alta en grasa. Los resultados

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLPIMIST SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL 5 mg/100 mcL

demonstraron que con la comida, el promedio de $AUC_{0-\infty}$ y $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó en un 27% y un 58%, respectivamente, mientras que el promedio de $T_{m\acute{a}x}$ se prolongó en un 225% (de 0,8 a 2,6 horas). Estos resultados sugieren que, para un inicio del sueño más rápido, Zolpimist no se debe administrar con o inmediatamente después de una comida.

Poblaciones especiales

Ancianos: en los ancianos, la dosis de Zolpidem Tartrato debe ser de 5 mg (consulte Advertencias y precauciones, ítem 7). Esta recomendación se basa en varios estudios en los que el promedio de $C_{m\acute{a}x}$, $t_{1/2}$ y AUC aumentaron significativamente en comparación con los resultados en adultos jóvenes a los que se les administró Zolpidem Tartrato. En un estudio farmacocinético de 24 sujetos ancianos (≥ 65 años de edad) ya administrados con 5 mg de Zolpimist, los promedios para $C_{m\acute{a}x}$ y AUC fueron 134 ng/mL y 493 ng*hr/mL respectivamente, después de la administración de una dosis oral única de 5 mg de Zolpimist. Zolpidem Tartrato no se acumuló en personas de edad avanzada después de la administración oral nocturna de 10 mg durante 1 semana.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de Zolpidem en ocho pacientes con insuficiencia hepática crónica se comparó con los resultados en sujetos sanos. Después de una dosis única de 20 mg de Zolpidem Tartrato oral, se encontró que el promedio de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC fueron dos veces (250 vs 499 ng/mL) y cinco veces (788 vs 4,203 ng*hr/mL), respectivamente, en pacientes con compromiso hepático. $T_{m\acute{a}x}$ no cambió. El promedio de $t_{1/2}$ en pacientes cirróticos de 9.9 horas (rango: 4.1 a 25.8 horas) fue mayor que la observada en sujetos normales de 2.2 horas (rango: 1.6 a 2.4 horas). La dosificación debe modificarse en consecuencia en pacientes con insuficiencia hepática (Ver Dosificación y dosis, ítem 5 y Advertencias y precauciones, ítem 7).

Insuficiencia renal

Se estudió la farmacocinética de Zolpidem en 11 pacientes con insuficiencia renal terminal (El promedio de CL_{cr} = $6,5 \pm 1,5$ mL/min) sometidos a hemodiálisis tres veces por semana, a los que se les administró Zolpidem Tartrato 10 mg por vía oral cada día durante 14 o 21 días. No se observaron diferencias estadísticamente significativas para $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, $t_{1/2}$ y AUC entre el primer y el último día de administración del fármaco cuando se realizaron ajustes en la concentración basal. El día 1, la $C_{m\acute{a}x}$ fue de 172 ± 29 ng / ml (rango: 46 a 344 ng / ml). Después de una dosificación repetida durante 14 o 21 días, la $C_{m\acute{a}x}$ fue de 203 ± 32 ng / ml (rango: 28 a 316 ng/mL). El día 1, $T_{m\acute{a}x}$ fue de 1.7 ± 0.3 horas (rango: 0.5 a 3.0 horas); después de dosificación repetida, $T_{m\acute{a}x}$ fue de 0.8 ± 0.2 horas (rango: 0.5 a 2.0 horas). Esta variación se explica al observar que el muestreo de suero del último día comenzó 10 horas después de la dosis anterior, en lugar de después de 24 horas. Esto dio como resultado una concentración de fármaco residual y un período más corto para alcanzar la concentración máxima en suero. El día 1, $t_{1/2}$ fue de $2,4 \pm 0,4$ horas (rango: 0.4 a 5.1 horas). Después de la dosificación repetida, $t_{1/2}$ fue de 2.5 ± 0.4 horas (rango: 0.7 a 4.2 horas). El AUC fue 796 ± 159 ng*hr/mL después de la primera dosis y 818 ± 170 ng*hr/mL después de la dosificación repetida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLPIMIST SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL 5 mg/100 mcL

Zolpidem no fue hemodializable. No se observó acumulación de fármaco inalterado después de 14 o 21 días. La farmacocinética de Zolpidem no fue significativamente diferente en pacientes con insuficiencia renal.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal comprometida. Sin embargo, como precaución general, estos pacientes deben ser monitoreados de cerca.

15. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA:

15.1. Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

Zolpidem se administró a ratones y ratas durante 2 años a dosis dietéticas de 4, 18 y 80 mg de base/kg. En ratones, estas dosis son ≈ 2.5 , 10 y 50 veces la dosis humana máxima recomendada (MRHD) de 10 mg/día (base de 8 mg de Zolpidem) en mg/m^2 . En ratas, estas dosis son ≈ 5 , 20 y 100 veces la MRHD en base a mg/m^2 . No se observó evidencia de potencial carcinogénico en ratones. En ratas, se observaron tumores renales (lipoma, liposarcoma) a dosis media y alta.

Mutagénesis

Zolpidem fue negativo en ensayos de toxicología genética in vitro (mutación inversa bacteriana, linfoma de ratón y aberración cromosómica) e in vivo (micronúcleo de ratón).

Deterioro de la fertilidad

Administración oral de Zolpidem (dosis de 4, 20 y 100 mg base/kg o ≈ 5 , 24 y 120 veces la MRHD en una base mg/m^2) a ratas antes y durante el apareamiento, y continuando en las mujeres a través del día posparto 25, dieron como resultado ciclos de celo irregulares e intervalos precoitales prolongados. La dosis sin efecto para estos hallazgos es ≈ 24 veces la MRHD en base a mg/m^2 . No hubo deterioro de la fertilidad en ninguna dosis probada.

16. ESTUDIOS CLÍNICOS

16.1. Insomnio transitorio

Los adultos normales que experimentaron insomnio transitorio (n = 462) durante la primera noche en un laboratorio de sueño fueron evaluados en un ensayo doble ciego, de grupo paralelo, de una sola noche, que comparó dos dosis de Zolpidem (7,5 y 10 mg) y placebo. Ambas dosis de Zolpidem fueron superiores al placebo en medidas objetivas (polisomnográficas) de la latencia del sueño, la duración del sueño y el número de despertares.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLPIMIST SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL 5 mg/100 mcL

Adultos ancianos normales (edad media 68 años) con insomnio transitorio (n = 35) durante las primeras dos noches en un laboratorio del sueño fueron evaluados en un ensayo doble ciego, cruzado, de 2 noches que comparó cuatro dosis de Zolpidem (5, 10, 15 y 20 mg) y placebo. Todas las dosis de Zolpidem fueron superiores al placebo en los dos parámetros PSG primarios (latencia y eficacia del sueño) y las cuatro medidas de resultado subjetivas (duración del sueño, latencia del sueño, número de despertares y calidad del sueño).

16.2. Insomnio crónico

Zolpidem se evaluó en dos estudios controlados para el tratamiento de pacientes con insomnio crónico (el más parecido al insomnio primario, tal como se define en el Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales de APA, DSM-IV™). Se evaluaron pacientes ambulatorios adultos con insomnio crónico (n = 75) en un ensayo doble ciego, paralelo, de 5 semanas de duración, en el que se compararon dos dosis de Zolpidem Tartrato y placebo. En medidas objetivas (polisomnográficas) de la latencia del sueño y la eficiencia del sueño, Zolpidem 10 mg fue superior al placebo en latencia del sueño durante las primeras 4 semanas y en la eficiencia del sueño en semanas 2 y 4. Zolpidem fue comparable al placebo en el número de despertares en ambas dosis estudiadas.

También se evaluaron pacientes adultos ambulatorios (n = 141) con insomnio crónico, en un ensayo doble ciego, paralelo, de 4 semanas, que comparó dos dosis de Zolpidem y placebo. Zolpidem 10 mg fue superior al placebo en una medida subjetiva de latencia del sueño durante las 4 semanas, y en medidas subjetivas del tiempo total de sueño, el número de despertares y la calidad del sueño durante la primera semana de tratamiento.

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

16.3. Estudios pertinentes a preocupaciones de seguridad para drogas hipnóticas sedantes

Efectos residuales al día siguiente

Se evaluaron los efectos residuales del Zolpidem Tartrato al día siguiente en siete estudios con sujetos normales. En tres estudios en adultos (incluido un estudio en un modelo de avance de fase de insomnio transitorio) y en un estudio en sujetos ancianos, se observó una disminución pequeña pero estadísticamente significativa en el rendimiento en el Examen de sustitución de símbolos de dígitos (DSST) en comparación con placebo. Los estudios del Zolpidem Tartrato en pacientes no ancianos con insomnio no detectaron evidencia de efectos residuales al día siguiente mediante el DSST, el Test de latencia múltiple del sueño (MSLT) y las calificaciones de alerta del paciente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLPIMIST SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL 5 mg/100 mcL

Efectos de rebote:

No hubo pruebas objetivas (polisomnográficas) de insomnio de rebote a las dosis recomendadas observadas en los estudios que evaluaron el sueño en las noches posteriores a la interrupción del Zolpidem Tartrato. Hubo evidencia subjetiva de un deterioro del sueño en los ancianos en la primera noche posterior al tratamiento a dosis superiores a la dosis recomendada para el anciano de 5 mg.

Deterioro de la memoria

Estudios controlados en adultos que utilizan medidas objetivas de memoria no arrojaron evidencia consistente de deterioro de la memoria al día siguiente después de la administración de Zolpidem Tartrato. Sin embargo, en un estudio con dosis de Zolpidem de 10 y 20 mg, hubo una disminución significativa en la recuperación de la información presentada a los sujetos durante el efecto máximo del fármaco (90 minutos después de la dosis) (es decir, estos sujetos experimentaron amnesia anterógrada). También hubo evidencia subjetiva de los datos de eventos adversos para la amnesia anterógrada que se produce en asociación con la administración de Zolpidem Tartrato, predominantemente en dosis superiores a 10 mg.

Efectos en las etapas del sueño

En estudios que midieron el porcentaje de tiempo de sueño pasado en cada etapa del sueño, generalmente se ha demostrado que Zolpidem Tartrato preserva las etapas del sueño. El tiempo de sueño pasado en las etapas 3 y 4 (sueño profundo) fue comparable al placebo, con solo cambios inconsistentes menores en el sueño REM (paradójico) a la dosis recomendada.

17. COMO SUMINISTRAR / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN:

Almacenar en posición vertical a no más de 25 °C. La botella resistente a los niños debe desecharse cuando se haya utilizado el número de actuaciones indicado.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

18. INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES:

Los prescriptores u otros profesionales de la salud deben informar a los pacientes, sus familias y sus cuidadores sobre los beneficios y riesgos asociados al tratamiento con sedantes hipnóticos, deben aconsejarlos sobre su uso apropiado y deben instruirlos a leer el folleto paciente del producto

18.1. Severas reacciones anafilácticas y anafilactoides

Informe a los pacientes que se han presentado reacciones anafilácticas y anafilactoides severas con Zolpidem. Describa los signos / síntomas de estas reacciones y aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediatamente si ocurre alguno de ellos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZOLPIMIST SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN BUCAL 5 mg/100 mL

18.2. Conducción del sueño y otros comportamientos complejos

Ha habido informes de personas que se levantan de la cama después de tomar un sedante hipnótico y conducir sus automóviles sin estar completamente despiertos, a menudo sin ningún recuerdo del evento. Si un paciente experimenta un episodio de este tipo, debe informárselo a su médico de inmediato, ya que "conducir con sueño" puede ser peligroso. Este comportamiento es más probable que ocurra cuando Zolpimist se toma con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central (consulte Advertencias y precauciones, ítem 7). Se han notificado otros comportamientos complejos (por ejemplo, preparar y comer alimentos, hacer llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales) en pacientes que no están completamente despiertos después de tomar un sedante-hipnótico. Al igual que con "conducir con sueño", los pacientes generalmente no recuerdan estos eventos. Además, se debe recomendar a los pacientes que informen todos los medicamentos concomitantes al prescriptor. Se debe instruir a los pacientes para que informen de inmediato al prescriptor sobre eventos tales como "conducir con sueño" y otros comportamientos complejos.

18.3. Instrucciones de administración

Consulte la sección Dosificación y dosis, ítem 5. Zolpimist se envasa en una botella resistente a niños. Los pacientes deben consultar las Instrucciones de uso para el paciente (siguiendo el folleto paciente) para obtener instrucciones detalladas sobre cómo usar Zolpimist. Se debe aconsejar a los pacientes que tomen Zolpimist justo antes de acostarse y solo cuando puedan permanecer en cama una noche completa (7-8 horas) antes de volver a estar activo. Zolpimist no se debe tomar con o inmediatamente después de una comida. Aconseje a los pacientes que NO tomen Zolpimist cuando beben alcohol.