

Gador Ltda.

Ref. Nº RF213568/10

Registro I.S.P. Nº F-18.465/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOMIT CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 12,5 mg
ZOLPIDEM TARTRATO

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
SUBDEPTO REGISTRO
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES

11 MAY 2011

Nº Ref. RF 213568/10

Nº Registro F-18465/11

Firma Profesional: VR

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de liberación modificada prolongada contiene:

Zolpidem tartrato.....12,5 mg

Excipientes : Celulosa microcristalina, Lactosa ~~DT~~, ~~Sílica coloidal anhidra~~ **Dióxido de silicio coloidal**, Croscarmelosa sódica, Ácido fumárico, Methocel K4, Estearato de magnesio, **Alcohol polivinílico**, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Shellac, Cera blanca y carnauba, Laca FD&C amarillo N°6 y Laca FD&C amarillo N°10 **c.s.**

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA:

Hipnótico. Sedante.

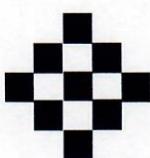
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

Zolpidem es un hipnótico de la clase de las imidazopiridinas.

Se considera la hipótesis de que la modulación de la subunidad del complejo macromolecular de canal de cloro del GABA_A es responsable de las propiedades sedantes, anticonvulsivantes, ansiolíticas y miorrelajantes del fármaco. El principal sitio modulador del complejo receptor GABA_A está localizado en su subunidad alfa (α) y se denomina receptor a benzodiacepinas (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 benzodiacepinas, barbitúricos y otros fármacos con propiedades hipnóticas conocidas, interactúa con un complejo receptor GABA-BZ y comparte algunas de las propiedades farmacológicas de las benzodiacepinas. A diferencia de las benzodiacepinas, que se unen no selectivamente y activan todos los subtipos del receptor omega, zolpidem se une *in vitro* con el receptor (ω₁) preferentemente, con un alto índice de afinidad de las subunidades alfa₁/alfa₅. El receptor (ω₁) se encuentra principalmente en la lámina IV de las regiones sensorio motoras corticales, la sustancia nigra (pars reticulata), la capa molecular del cerebelo, el bulbo olfatorio, el complejo talámico ventral, la protuberancia, el colículo inferior y el globo pálido. Esta unión selectiva de zolpidem al receptor (ω₁) no es absoluta, pero puede explicar la ausencia relativa de los efectos miorrelajantes y anticonvulsivante en estudios en animales, así como la preservación del sueño profundo (estadios 3 y 4) en estudios en humanos de zolpidem a dosis hipnóticas.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SOMIT CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 12,5 mg

ZOLPIDEM TARTRATO

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

SOMIT® CR exhibe características de absorción bifásica lo cual resulta en una absorción inicial rápida en el tracto gastrointestinal similar a zolpidem de liberación inmediata, produciendo de esta forma concentraciones plasmáticas prolongadas después de las 3 horas de su administración.

Absorción: Luego de la administración de SOMIT® CR, en una dosis de 12,5 mg en sujetos adultos sanos, la Cmax de zolpidem fue de 134 ng/mL (rango: 68,9 a 197 ng/ml) ocurriendo en un tiempo medio (Tmax) de 1,5 horas. El AUC medio de zolpidem fue de 740 ng·hr/mL (rango: 295 a 1359 ng·hr/mL). La administración de SOMIT® CR con alimentos, disminuye el AUC y la Cmax en un 23 y 30%, respectivamente, mientras que la Tmax se incrementa de 2 a 4 horas. La vida media no varía. Esto sugiere que para un comienzo más rápido del sueño, no se debe administrar SOMIT® CR durante o inmediatamente después de una ingesta de alimentos.

Distribución: La unión total a proteínas fue del 92,5 ± 0,1% y permanece sin cambios.

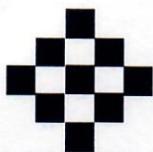
Metabolismo: La vida media promedio de eliminación de zolpidem es de 2,8 horas (rango: 1,62 a 4,05 horas).

Poblaciones especiales

Ancianos: En pacientes ancianos (≥65 años), luego de una dosis oral única de zolpidem 6,25 mg de liberación modificada prolongada, la Cmax fue de 70,6 ng/mL (rango: 35 a 161 ng/mL) ocurriendo en un tiempo medio (Tmax) de 2 horas. El AUC medio de zolpidem fue de 413 ng·hr/mL (rango: 124 a 1190 ng·hr/mL) y la vida media de eliminación fue de 2,9 horas (rango: 1,59 a 5,5 horas).

Pacientes con insuficiencia hepática: Zolpidem de liberación modificada prolongada no fue estudiado en esta población. En pacientes con insuficiencia hepática crónica, luego de una dosis oral única de zolpidem 20 mg, la Cmax y el AUC promedio aumentaron dos veces (250 vs 499 ng/ml) y cinco veces (788 vs 4.203 ng·h/ml) respectivamente. La Tmax no cambió. El promedio de vida media en pacientes cirróticos de 9,9 horas (rango: 4,1 a 25,8 horas) fue mayor que el observado en sujetos normales de 2,2 horas (rango: 1,6 a 2,4 horas). La posología debe modificarse de acuerdo a esto en pacientes con insuficiencia hepática [ver *Advertencias y Precauciones y Posología y Forma de Administración*].

Pacientes con insuficiencia renal: Zolpidem de liberación modificada prolongada no fue estudiado en esta población. En pacientes con insuficiencia renal terminal (Cl_{Cr} 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 ó 21 días, no se observaron diferencias estadísticamente significativas para Cmax, Tmax, vida media y AUC entre el primer y



Gador Ltda.

Ref. N° RF213568/10

Registro I.S.P. N° F-18.465/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOMIT CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 12,5 mg
ZOLPIDEM TARTRATO

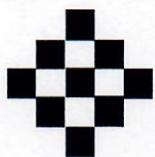
último día de administración del fármaco cuando se realizaron ajustes de la concentración basal. Zolpidem no fue hemodializable. No apareció acumulación de fármaco intacto luego de 14 ó 21 días. La farmacocinética de zolpidem no fue significativamente diferente en pacientes con deterioro de la función renal. No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con función renal comprometida. Como precaución general, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente.

Relación postulada entre el índice de eliminación de los hipnóticos y su perfil de efectos indeseados comunes: El tipo y duración de los efectos hipnóticos y el perfil de efectos no deseados durante la administración de fármacos hipnóticos, pueden estar influenciados por la vida media biológica del fármaco administrado y los metabolitos activos que se formen. Cuando las vidas medias son largas, el fármaco o los metabolitos pueden acumularse durante períodos de administración nocturna y pueden asociarse con deterioro del rendimiento cognitivo y/o motor durante las horas de vigilia; la posibilidad de interacción con otros fármacos psicoactivos o con alcohol se incrementará. Por el contrario, si las vidas medias, incluyendo las vidas medias de los metabolitos, son cortas, el fármaco y los metabolitos se depurarán antes de ingerirse la siguiente dosis, y los efectos remanentes relacionados con sedación excesiva o depresión del SNC deben ser mínimos o ausentes. Zolpidem tiene una vida media corta y no tiene metabolitos activos. Durante el uso nocturno por un período extenso, puede desarrollarse tolerancia farmacodinámica o adaptación a algunos efectos de los hipnóticos. Si el fármaco tiene una vida media de eliminación corta, es posible que pueda ocurrir una relativa deficiencia del fármaco o de sus metabolitos activos (es decir, en relación con el sitio receptor) en algún momento durante el intervalo entre cada uso nocturno. Esta secuencia de eventos puede justificar dos hallazgos clínicos que se reportaron luego de varias semanas de uso nocturno de otros hipnóticos eliminados rápidamente, es decir, aumento de la vigilia durante el último tercio de la noche, y la aparición de aumento de signos de ansiedad diurna. No se ha observado aumento de la vigilia durante el último tercio de la noche medido por polisomnografía.

INDICACIÓN

Tratamiento a corto plazo del insomnio caracterizado por dificultad en conciliar el sueño.

SOMIT® CR está indicado para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario (DSM-IV).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SOMIT CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 12,5 mg

ZOLPIDEM TARTRATO

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis de SOMIT® CR deberá ser individualizada.

En adultos, la dosis recomendada de SOMIT® CR es de 12,5 mg una vez al día, inmediatamente antes de acostarse.

Los pacientes ancianos o debilitados, pueden ser especialmente sensibles a los efectos de zolpidem; los pacientes con insuficiencia hepática no depuran la droga tan rápidamente como los sujetos sanos. La dosis recomendada de SOMIT® CR en estos pacientes es de 6,25 mg una vez al día, inmediatamente antes de acostarse (ver *Advertencias y Precauciones*).

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 o 3 semanas.

En caso de insomnio ocasional puede ser un tratamiento de 2 a 5 días.

Zolpidem no debería prescribirse por períodos mayores a ~~1 mes~~ 3 semanas

Administración con depresores del SNC

Cuando SOMIT® CR se administra con agentes que tienen efectos conocidos depresores del SNC, puede ser necesario el ajuste descendente de la dosis, dados los efectos aditivos potenciales (ver *Advertencias y Precauciones*).

Los comprimidos de liberación ~~modificada~~ **prolongada** de SOMIT® CR deberán ingerirse enteros y no partidos, triturados o masticados. El efecto de SOMIT® CR puede ser lento al ingerirse con una comida o inmediatamente después de la misma.

CONTRAINDICACIONES

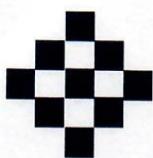
SOMIT® CR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al zolpidem o a alguno de los excipientes de la formulación, **insuficiencia respiratoria aguda y/o grave, insuficiencia hepática grave, miastenia y en aquellos con síndrome de apnea del sueño.**

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

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 anomalías nuevas en el



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SOMIT CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 12,5 mg

ZOLPIDEM TARTRATO

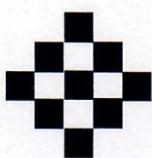
pensamiento o en el comportamiento, pueden ser consecuencia de un trastorno psiquiátrico o físico no reconocido. Estos hallazgos han surgido durante el curso del tratamiento con fármacos sedantes/hipnóticos incluyendo zolpidem. Dado que algunos de los efectos adversos importantes de zolpidem, parecen ser relacionados a 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 involucró 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 (por ej., 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 así como cambios conductuales, tales como 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 únicamente con zolpidem 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 a dosis que exceden la dosis máxima recomendada. Debido al riesgo para el paciente y para la comunidad, debe considerarse firmemente la discontinuación de SOMIT® CR 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.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOMIT CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 12,5 mg
ZOLPIDEM TARTRATO

Ansiedad y otros síntomas neuro-psiquiátricos impredecibles: se han reportado en pacientes que no estaban completamente despiertos luego de tomar un sedante/hipnótico. Los pacientes habitualmente no recuerdan estos eventos. 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 de la discontinuación

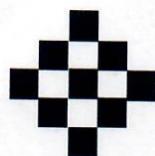
Luego de la disminución rápida o la discontinuación abrupta de sedantes/hipnóticos, ha habido reportes de signos y síntomas similares a los asociados con el retiro de otros fármacos depresores del SNC (ver *Abuso y Dependencia*).

Efectos depresores del SNC

Zolpidem, como otros fármacos sedantes/hipnóticos, tiene efectos depresores del SNC. Debido al rápido comienzo de acción, SOMIT® CR debe ingerirse inmediatamente antes de acostarse. Los pacientes deben ser advertidos para evitar ocupaciones riesgosas que requieran atención mental completa o coordinación motora, como operación de maquinarias o conducir un vehículo de motor, después de ingerir el fármaco, incluyendo deterioro potencial del rendimiento de tales actividades que pueda ocurrir el día siguiente a la ingesta de SOMIT® CR. Zolpidem mostró efectos aditivos cuando se combinó con alcohol y no debe tomarse con alcohol. Los pacientes también deben ser advertidos sobre posibles efectos combinados con otros fármacos depresores del SNC. Pueden requerirse ajustes de dosis cuando SOMIT® CR se administra con tales agentes, dado los efectos aditivos potenciales.

Poblaciones especiales

Uso en pacientes añosos y/o debilitados: En el tratamiento de pacientes añosos y/o debilitados, el rendimiento motor y/o cognitivo deteriorado luego de la exposición repetida o al haber sensibilidad no habitual a los fármacos sedantes/hipnóticos, es un motivo de preocupación. Por lo tanto, la dosis recomendada de SOMIT® CR en estos pacientes es de 6,25 mg (ver *Posología y Forma de Administración*) para disminuir la posibilidad de tener efectos colaterales. Estos pacientes deben monitorearse estrechamente.

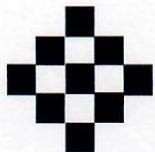


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOMIT CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 12,5 mg
ZOLPIDEM TARTRATO

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes: La experiencia clínica con zolpidem en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Es aconsejable tener precaución al usar SOMIT® CR 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 (EPOC) leve a moderada, 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 de liberación inmediata (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. SOMIT® CR debe ser utilizado con precaución en pacientes con síndrome de apnea del sueño o miastenia gravis. Los datos sobre pacientes con insuficiencia renal terminal tratados repetidamente con zolpidem de liberación inmediata (10 mg) 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 con sujetos con deterioro hepático mostró eliminación prolongada en este grupo; por lo tanto, el tratamiento con SOMIT® CR debe iniciarse con 6,25 mg en los pacientes con compromiso hepático, y los mismos deben ser monitoreados estrechamente.

Uso en depresión: Como con otros fármacos sedantes/hipnóticos, SOMIT® CR debe administrarse con precaución en pacientes que muestran síntomas de depresión. Puede haber tendencias suicidas en estos pacientes, y puede requerirse tomar las medidas protectivas. 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 efectividad de zolpidem no se han establecido en pacientes pediátricos. En un estudio de 8 semanas en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años de edad) con insomnio y ADHD, zolpidem no disminuyó la latencia del sueño en comparación a placebo. Se reportaron alucinaciones en el 7,4% de los pacientes pediátricos que recibieron zolpidem; ninguno de los pacientes pediátricos que recibieron placebo reportó alucinaciones (ver *Uso en Poblaciones específicas: Uso pediátrico*).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SOMIT CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 12,5 mg

ZOLPIDEM TARTRATO

Pruebas de laboratorio

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

Interferencia con pruebas de laboratorio

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

EFFECTOS SECUNDARIOS

Se han reportado con zolpidem reacciones adversas serias incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides severas, pensamiento y comportamiento anormales, conductas complejas, efectos de retiro, amnesia, ansiedad, otros síntomas neuropsiquiátricos y efectos depresores del SNC (ver *Advertencias y Precauciones*).

Relacionadas con la discontinuación del tratamiento

En estudios de 3 semanas de duración en pacientes adultos y ancianos (>65 años), el 3,5% de los pacientes que recibieron zolpidem de liberación modificada prolongada 6,25 ó 12,5 mg, discontinuaron el tratamiento, comparado con el 0,9% de los pacientes que recibieron placebo, debido a una reacción adversa. El evento más comúnmente asociado con la discontinuación del tratamiento con zolpidem de liberación modificada prolongada fue somnolencia (1%). En un estudio de 6 meses de duración en pacientes adultos (18 a 64 años de edad), el 8,5% de los pacientes que recibieron zolpidem de liberación modificada prolongada 12,5 mg, discontinuaron el tratamiento, comparado con el 4,6% de los pacientes que recibieron placebo, debido a una reacción adversa. Los eventos más comúnmente asociados con la discontinuación del tratamiento con zolpidem de liberación modificada prolongada fueron: ansiedad (ansiedad, inquietud o agitación) 1,5% y depresión (depresión, depresión mayor o humor depresivo) 1,5%, comparado en ambos casos con el 0,3% del grupo placebo. Cuando se administró zolpidem de liberación inmediata a pacientes tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se observó que cuatro de siete discontinuaciones durante el tratamiento a doble ciego con zolpidem (n=95) fueron asociadas con dificultades de concentración, depresión continua o agravada y reacción maníaca y un paciente tratado con placebo (n=97) discontinuó el tratamiento luego de un intento de suicidio.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOMIT CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 12,5 mg
ZOLPIDEM TARTRATO

Reacciones adversas más comúnmente observadas en estudios controlados con zolpidem de liberación modificada prolongada.

Los efectos adversos más comúnmente observados que fueron asociados con el uso de zolpiden de liberación modificada prolongada durante el tratamiento en adultos y ancianos en dosis diarias de 12,5 y 6,25 mg, respectivamente fueron: dolor de cabeza, somnolencia al día siguiente y mareos. En el estudio de 6 meses que evaluó zolpidem de liberación modificada prolongada 12,5 mg, el perfil de reacciones adversas fue consistente con las reacciones reportadas en el estudio a corto plazo, excepto por una mayor incidencia de ansiedad (6,3% para zolpidem de liberación modificada prolongada vs. 2,6% para placebo).

El médico que prescribe la medicación debe saber que estas cifras no pueden usarse para predecir la incidencia de efectos colaterales en el curso de la práctica médica actual, en la cual las características del paciente y otros factores difieren de los que prevalecen en los ensayos clínicos. Las cifras citadas proveen al médico de una base para estimar la contribución relativa del fármaco y los factores no farmacológicos a la incidencia de efectos colaterales en la población estudiada.

Las reacciones adversas serán clasificadas acorde a la Disposición 5904/96 de la ANMAT, como frecuentes (>10%), ocasionales (1-10%) y raras (<1%), teniendo en cuenta la frecuencia del evento en el grupo activo vs. placebo.

- Pacientes adultos tratados con 12,5 mg de zolpidem de liberación modificada prolongada

Infecciones: *Ocasionales*: influenza, gastroenteritis, laberintitis.

Trastornos del metabolismo y nutrición: *Ocasionales*: trastornos del apetito.

Trastornos psiquiátricos: *Ocasionales*: alucinaciones, desorientación, ansiedad, depresión, retardo psicomotor, despersonalización, desinhibición, humor eufórico, humor inestable, apetito incontrolable, síntomas de estrés.

Trastornos del sistema nervioso: *Frecuentes*: somnolencia. *Ocasionales*: cefalea, mareos, trastornos de la memoria (deterioro de la memoria, amnesia y amnesia anterógrada), trastornos del balance, trastornos de atención, hipoestesia, ataxia, parestesia.

Trastornos oculares: *Ocasionales*: disturbios de la visión, ojos rojos, visión borrosa, alteración de la percepción visual profunda, astenopía.

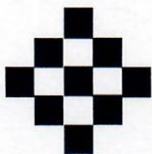
Trastornos del oído y laberinto: *Ocasionales*: vértigo, tinnitus.

Trastornos respiratorios: *Ocasionales*: irritación de garganta.

Trastornos gastrointestinales: *Ocasionales*: náuseas, constipación, desconfort abdominal, cólicos intestinales, reflujo gastroesofágico, vómitos.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos: *Ocasionales*: rash, urticaria, arrugas de la piel.

Trastornos músculo-esqueléticos: *Ocasionales*: lumbalgia, mialgia, dolor cervical.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SOMIT CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 12,5 mg

ZOLPIDEM TARTRATO

Trastornos del sistema reproductivo: *Ocasionales*: menorragia.

Trastornos generales: *Ocasionales*: fatiga, astenia, desconfort en el pecho.

Otros trastornos: *Ocasionales*: aumento de la temperatura corporal, aumento de la tensión arterial.

- *Pacientes ancianos tratados con 6,25 mg de zolpidem de liberación modificada prolongada*

Infecções: *Ocasionales*: nasofaringitas, infección del tracto respiratorio inferior y superior, otitis externa.

Trastornos psiquiátricos: *Ocasionales*: ansiedad, retardo psicomotor, apatía, humor depresivo.

Trastornos del sistema nervioso: *Ocasionales*: cefalea, mareos, somnolencia, sensación de quemazón, mareo postural, trastornos de la memoria (deterioro de la memoria, amnesia y amnesia anterógrada), contracciones musculares involuntarias, parestesia, temblor.

Trastornos cardíacos: *Ocasionales*: palpitaciones.

Trastornos respiratorios: *Ocasionales*: garganta seca.

Trastornos gastrointestinales: *Ocasionales*: flatulencia, vómitos.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos: *Ocasionales*: rash, urticaria.

Trastornos músculo-esqueléticos: *Ocasionales*: artralgias, dolor cervical, calambres musculares.

Trastornos urinarios: *Ocasionales*: disuria.

Trastornos del sistema reproductivo: *Ocasionales*: sequedad bulbo vaginal.

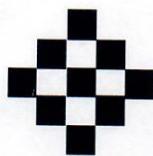
Trastornos generales: *Ocasionales*: síntomas gripales, pirexia.

Reacciones adversas dependientes de la dosis

Existe evidencia de los ensayos de comparación de dosis que sugiere una relación con la dosis en la mayoría de los eventos adversos asociados con el uso de zolpidem, particularmente para ciertos eventos adversos del SNC y gastrointestinales.

Eventos adversos observados durante la evaluación previa a la comercialización de zolpidem de liberación inmediata

Se incluyen todos los eventos adversos emergentes del tratamiento, excepto los enumerados previamente, de estudios controlados con placebo, los que codifican términos que son tan generales que resultan no informativos, y aquellos eventos en que la causa farmacológica era remota. Es importante enfatizar que, aunque los eventos reportados ocurrieron durante el tratamiento con zolpidem, no fueron necesariamente causados por el mismo. Los eventos adversos se clasifican adicionalmente por categorías de sistema de clase orgánico y se enumeran en orden de frecuencia descendente usando las siguientes



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOMIT CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 12,5 mg
ZOLPIDEM TARTRATO

definiciones: *Frecuentes*: aquellos que ocurren en más de 1/100 sujetos; *Infrecuentes*: aquellos que ocurren en 1/100 a 1/1.000 pacientes; *Raros*: aquellos que ocurren en menos de 1/1.000 pacientes.

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

Organismo en general: *Frecuentes*: astenia. *Infrecuentes*: dolor de pecho, edema, caída, fiebre, malestar, trauma. *Raros*: reacción alérgica, alergia agravada, shock anafiláctico, edema facial, tuforadas, aumento de la ERS, dolor, piernas inquietas, rigidez, 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, somnolencia, sensación de estar bajo los efectos de una sustancia, euforia, insomnio, letargo, vértigo, mareos. *Infrecuentes*: agitación, disminución de la cognición, indiferencia, dificultad para concentrarse, disartria, labilidad emocional, alucinaciones, hipoestesia, ilusiones, calambres en piernas, 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*: diarrea, dispepsia, hipo. *Infrecuentes*: anorexia, constipación, disfagia, flatulencia, gastroenteritis. *Raros*: enteritis, eructos, espasmo esofágico, gastritis, hemorroides, obstrucción intestinal, hemorragia rectal, caries dentales.

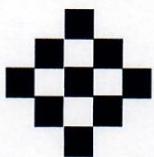
Sistema hematológico y linfático: *Raros*: anemia, hiperhemoglobinemía, leucopenia, linfadenopatía, anemia macrocítica, púrpura, trombosis.

Sistema inmunológico: *Infrecuentes*: infección. *Raros*: abscesos, herpes simplex, herpes zoster, otitis externa, otitis media.

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

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

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOMIT CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 12,5 mg
ZOLPIDEM TARTRATO

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

Sistema respiratorio: *Frecuentes*: sinusitis. *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 corneal, lagrimeo anormal, parosmia, fotopsia.

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Fármacos activos en el SNC

Se observó ausencia de efecto del **haloperidol** sobre la farmacocinética o farmacodinamia de zolpidem.

La **imipramina** en combinación con zolpidem no produjo interacción farmacocinética más que una disminución de un 20% 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 predijo la ausencia luego de la administración crónica.

Se demostró un efecto aditivo sobre el rendimiento psicomotor entre **alcohol** y zolpidem (ver *Advertencias y precauciones: efectos depresores sobre el SNC*).

En estudios de interacción de dosis única con zolpidem 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 10 mg en presencia de **sertralina** 50 mg, en voluntarias sanas, la Cmax de zolpidem fue significativamente superior (43%) y la Tmax disminuyó significativamente (53%). La



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SOMIT CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 12,5 mg

ZOLPIDEM TARTRATO

farmacocinética de sertralina y N-desmetilsertralina no se vieron afectadas por zolpidem. Dado que las evaluaciones sistemáticas de zolpidem en combinación con otros fármacos activos en el SNC ha sido limitada, debe tenerse cuidadosa consideración con la farmacología de cualquier fármaco activo en el SNC cuando se usa con zolpidem. Cualquier fármaco con efectos depresores sobre el SNC podría incrementar potencialmente los efectos depresores de zolpidem sobre el SNC.

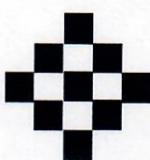
Fármacos que afectan el metabolismo farmacológico por medio del citocromo P450
La administración en voluntarios sanos de **itraconazol** (200 mg una vez por día durante 4 días) y una dosis única de zolpidem de liberación inmediata (10 mg) administrado 5 horas después de la última dosis de itraconazol, resultó en un aumento del 34% en el AUC de zolpidem. No hubo efectos farmacodinámicos significativos de zolpidem sobre la somnolencia subjetiva, balanceo postural o rendimiento psicomotor.

La administración en voluntarias sanas entre 5 dosis diarias consecutivas de **rifampicina** (600 mg) y una dosis única de zolpidem de liberación inmediata (20 mg) administrada 17 horas después de la última dosis de rifampicina mostró reducciones significativas del AUC (-73%), Cmax (-58%), y T_{1/2} (-36%) de zolpidem junto con reducciones significativas en los efectos farmacodinámicos de zolpidem.

La co-administración en voluntarios sanos de **ketoconazol**, un potente inhibidor de la CYP3A4 (200 mg dos veces por día durante 2 días) y una dosis única de zolpidem de liberación inmediata (5 mg), resultó en un incremento de la Cmax y del AUC de zolpidem (1,3 y 1,7, respectivamente) y prolongó la vida media de eliminación en aproximadamente 30% con un incremento de los efectos farmacodinámicos de zolpidem. Se deberá tener precaución cuando ketoconazol es administrado con zolpidem y se deberá considerar el uso de dosis inferiores de zolpidem cuando ketoconazol y zolpidem son administrados conjuntamente. Los pacientes deberían ser informados que el uso de zolpidem de liberación modificada prolongada con ketoconazol puede aumentar los efectos sedativos.

Otros fármacos

La combinación 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.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOMIT CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 12,5 mg
ZOLPIDEM TARTRATO

Embarazo

Efectos teratogénicos

Los estudios con zolpidem oral en ratas preñadas y conejos mostraron efectos adversos en el desarrollo de las crías, sólo en dosis mayores a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH de 12,5 mg/día). Estas dosis produjeron también toxicidad materna en animales. No se observó efecto teratogénico en estos estudios. La administración a ratas preñadas durante el período de organogénesis produjo toxicidad maternal relacionada con la dosis y disminuciones en la osificación de cráneo fetal en dosis 20 a 100 veces la DMRH. La dosis de zolpidem sin efecto de toxicidad embrio-fetal fue de 4 veces la DMRH. La administración de zolpidem a conejas preñadas durante el período de organogénesis provocó toxicidad materna en todas las dosis estudiadas y un incremento de la pérdida fetal post-implantación y sub-osificación de la esternebra en fetos viables a la dosis más alta (30 veces la DMRH). La dosis sin efecto para toxicidad embrio-fetal fue de aproximadamente 8 veces la DMRH. La administración a ratas durante la última parte del embarazo y en período de lactancia produjo toxicidad materna y disminuyó el crecimiento y la supervivencia de las crías en dosis de aproximadamente 20 a 100 veces la DMRH. La dosis sin efecto para toxicidad de las crías fue de aproximadamente 4 veces la DMRH. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. **Como medida de precaución, este medicamento no deberá utilizarse durante el embarazo.**

Efectos no teratogénicos

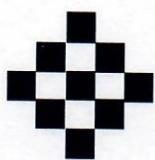
No se han llevado a cabo estudios para evaluar los efectos en los niños cuyas madres tomaron zolpidem durante el embarazo. Sin embargo, los niños nacidos de madres que tomaron fármacos sedantes/hipnóticos, pueden estar en algún riesgo de síntomas de retiro del fármaco durante el período post-natal. Además, se reportó flaccidez neonatal en infantes nacidos de madres que recibieron fármacos sedantes/hipnóticos durante el embarazo.

Trabajo de parto y parto

Zolpidem de liberación modificada prolongada no tiene uso establecido en el trabajo de parto ni en el parto.

Lactancia

La vida media de zolpidem en madres que amamantan es similar a la correspondiente a voluntarios sanos jóvenes ($2,6 \pm 0,3$ horas). Entre el 0,004 y el 0,019% de la dosis total administrada se excreta en la leche, pero se desconoce el efecto de zolpidem en el lactante. Si el médico considera necesario el uso de la droga, suspenderá la lactancia.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SOMIT CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 12,5 mg

ZOLPIDEM TARTRATO

Uso en pediatría

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de zolpidem en la población pediátrica.

Uso en adultos

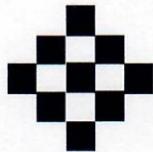
En un estudio doble-ciego, aleatorizado, controlado contra placebo, de 24 semanas de duración llevado a cabo en pacientes ambulatorios adultos (18 – 64 años) con insomnio primario, zolpidem CR 12,5 mg administrado según necesidad (3 a 7 noches por semana) fue superior al placebo durante las 24 semanas en la impresión global de los propios pacientes sobre la ayuda para dormir y en los parámetros específicos del sueño informados por los pacientes respecto de la inducción del sueño y su mantenimiento, sin registrarse una frecuencia significativamente mayor de ingesta del fármaco con el tiempo. Los eventos adversos fueron leves a moderados y similares a los reportados en estudios previos con zolpidem. Los más comunes, y con una frecuencia mayor que el placebo, fueron cefalea, ansiedad, somnolencia, mareos. (Krystal A, Erman M, Zammit G et al. SLEEP 2008; 31(1):79-90)

Uso en geriatría

Las reacciones adversas de zolpidem de liberación modificada prolongada 6,25 mg en esta población (≥ 65 años de edad) son similares a las de zolpidem de liberación modificada prolongada 12,5 mg en adultos más jóvenes (≤ 64 años de edad). El mareo fue reportado en el 8% de los pacientes tratados con zolpidem de liberación modificada prolongada, comparado con el 3% de aquellos tratados con placebo. La dosis de zolpidem de liberación modificada prolongada en pacientes mayores es de 6,25 mg para minimizar los efectos adversos relacionados con el deterioro del rendimiento cognitivo y/o motor y sensibilidad inusual frente a sedantes/hipnóticos (ver *Advertencias y Precauciones*).

ABUSO Y DEPENDENCIA

Los sedantes/hipnóticos han producido signos y síntomas de retiro luego de la discontinuación abrupta. Los síntomas reportados variaron de disforia leve a síndrome de abstinencia que puede incluir 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, 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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SOMIT CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 12,5 mg

ZOLPIDEM TARTRATO

con las dosis recomendadas. Se han reportado informes raros de abuso, dependencia y retiro 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.

SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO

Los síntomas observados por sobredosis con zolpidem, variaron desde el 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.

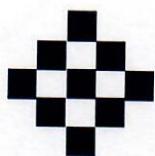
Tratamiento recomendado

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 u otros Centros de Intoxicaciones.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

En su envase original a temperatura ambiente, entre 15° y 30°C ~~a no más de 25°C~~
Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.



Gador Ltda.

Ref. Nº RF213568/10

Registro I.S.P. Nº F-18.465/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOMIT CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 12,5 mg
ZOLPIDEM TARTRATO

CONDICIÓN DE VENTA

Venta bajo receta médica retenida en establecimientos Tipo A.

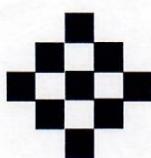
"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica."

Gador

Elaborado en Argentina por Gador S.A.
Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires, Argentina
Importado y Distribuido en Chile por:
Gador Limitada
San Isidro 471, Local 6, Santiago, Chile

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Asnis GM, Chakraburty A, DuBoff EA. Zolpidem for persistent insomnia in SSRI-treated depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(10):668-76.
- Barkin RL. Zolpidem extended-release: A single insomnia treatment option for sleep induction and sleep maintenance symptoms. *Am J Ther* 2007; 14(3):299-305.
- Berset A, Tafti M, Villemin E y col. Effects of zolpiden on the architecture and cyclical structure of sleep in poor sleepers. *Drugs Exp Clin Res* 1995; 21(4):161-9.
- Biondi F, Casadei GL. Results of a multicenter trial with the hypnotic zolpidem in 1152 insomniac patients. *Curr Ther Res* 1994; 55:262-74.
- Cluydts R, Peeters K, de Bouyalski I y col. Comparison of continuous versus intermittent administration of zolpidem in chronic insomniacs: a double-blind, randomized pilot study. *J Int Med Res* 1998; 26:13-24.
- Dawson GR, Collinson N, Atack JR. Development of subtype selective GABA_A modulators. *CNS Spectr* 2005; 10(1):21-7.
- De Domenico D, Silvestri P, Di Pierri R y col. Terapia dell'insomnia in età geriatrica: studio clinico con zolpidem, ipnotico a struttura imidazopiridinica. *Argomenti di Neurologia* 1991; 1:197-205.
- De Roeck JMJ, Cluydts RJG. A polysomnographic study of short-term treatment with zolpidem in chronic psychophysiological insomnia. In Kurtz D, Monti JM (eds.). *Stilnox, Proceedings of The 1st Imidazopyridine Symposium*. Chester: Adis International, 1991:34-42.
- Declerck AC. Is "poor sleep" too vague a concept for rational treatment? *J Int Med Res* 1994; 22:1-16.
- ockhorn RJ, Dockhorn DW. Zolpidem in the treatment of short-term insomnia: a



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

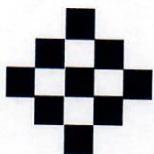
SOMIT CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN

PROLONGADA 12,5 mg

ZOLPIDEM TARTRATO

randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19(4):333-40.

- Leja D, Vujic D, Vodusek DB y col. Multicenter double-blind study of zolpidem and triazolam in treatment of chronic insomnia in elderly. *Sleep* 1998; 21 (Suppl 3):135.
- Dorsey CM, Lee KA, Scharf MB. Effect of zolpidem on sleep in women with perimenopausal and postmenopausal insomnia: a 4-week, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004; 26(10):1578-86.
- Erman M, Erwin C, Gengo F y col. Efficacy of zolpidem and temazepam in transient insomnia. *Sleep Res* 1995; 24:228.
- Fry J, Scharf M, Mangano R y col. Zaleplon improves sleep without producing rebound effects in outpatients with insomnia. Zaleplon Clinical Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15(3):141-52.
- Greenblatt DJ, Legangneaux E, Harmatz JS y col. Dynamics and kinetics of a modified-release formulation of zolpidem: Comparison with immediate-release standard zolpidem and placebo. *J Clin Pharmacol* 2006; 46(12):1469-80.
- Hajak G, Cluydts R, Allain H y col. The challenge of chronic insomnia: is non-nightly hypnotic treatment a feasible alternative? *Eur Psychiatry* 2003; 18(5):201-8.
- Swainston Harrison T, Keating GM. Zolpidem: a review of its use in the management of insomnia. *CNS Drugs* 2005; 19(1):65-89.
- Herrmann WM, Dubicki S, Wober W. Zolpidem: a four week pilot polysomnographic study in patients with chronic sleep disturbances. En: Sauvanet JP, Langer SZ, Morselli PL (eds). *Imidazopyridines in Sleep Disorders: A Novel Experimental and Therapeutic Approach*. New York: Raven Press, 1988: 261-78.
- Hindmarch I, Stanley N, Legangneux E y col. Zolpidem modified-release 12.5 mg improves measures of sleep continuity in a model of sleep disturbance (traffic noise) compared with standard zolpidem 10 mg. *Pharmacotherapy* 2005; 25:1504. Abstract 321.
- Hindmarch I, Stanley N, Legangneux E y col. Zolpidem modified-release significantly reduces latency to persistent sleep 4 and 5 hours post dose compared with standard zolpidem in a model assessing the return to sleep following nocturnal awakening. *Sleep* 2005; 28 (Suppl):A246.
- Jamieson AO, Zammit GK, Rosenberg RS. Zolpidem reduces the sleep disturbance of jet lag. *Sleep Med* 2001; 2(5):423-30.
- Koshorek G, Roehrs T, Sicklesteel J y col. Dose effects of zolpidem on transient insomnia. *Sleep Res* 1988; 17:47.
- Kryger MH, Steljes D, Pouliot Z y col. Subjective versus objective evaluation of hypnotic efficacy: experience with zolpidem. *Sleep* 1991; 14(5):399-407.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOMIT CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 12,5 mg
ZOLPIDEM TARTRATO

- Krystal A, Erman M, Zammit G et al. Long-term efficacy and safety of zolpidem extended-release 12.5 mg, administered 3 to 7 nights per week for 24 weeks, in patients with chronic primary insomnia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study. *Sleep* 2008; 31(1):79-90.
- Kummer J, Guendel L, Linden J y col. Long-term polysomnographic study of the efficacy and safety of zolpidem in elderly in-patients with insomnia. *J Int Med Res* 1993; 21(4):171-84.
- Kurtz D, Baas V, Rumbach L. Effects of repeated administration of zolpidem on sleep and diurnal wakefulness in poor sleepers. En: *Proceedings 10th Congress ESRS*. Chester: Adis International, 1991: 43-50.
- Lader M. Rebound and withdrawal with benzodiazepine and non-benzodiazepine hypnotic medication. En: Pandi-Perumal SR and Monti JM (eds). *Clinical Pharmacology of Sleep*. Basel: Birkhäuser, 2006: 225-34.
- Lahmeyer H, Wilcox CS, Kann J. Subjective efficacy of zolpidem in outpatients with chronic insomnia. *Clin Drug Invest* 1997; 13:134-44.
- Leger D, Roger M, Gerard D. Sommeil et rythme de vie d'une population de personnes âgées insomniaques. *Revue de Gériatrie* 1998; 23:73-84.
- Licciardello L, Licini P. Safety and efficacy of zolpidem therapy in sleep disorders: a multicenter trial in hospitalized patients. *Curr Ther Res* 1992; 52(5):652-8.
- Lorizio A, Terzano MG, Parrino L y col. Zolpidem: a double-blind comparison of the hypnotic activity and safety of a 10-mg versus 20-mg dose. *Curr Ther Res* 1990; 47:889-98.
- Moen MD, Plosker GL. Zolpidem extended-release. *CNS Drugs* 2006; 20(5):419-26.
- Möhler H. GABA_A receptors in central nervous system disease: Anxiety, epilepsy, and insomnia. *J Recept Signal Transduct Res* 2006; 26(5-6):731-40.
- Monti JM, Monti D, Estévez F y col. Sleep in patients with chronic primary insomnia during long-term zolpidem administration and after its withdrawal. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11:255-63.
- Monti JM, Monti D. Overview of currently available benzodiazepine and nonbenzodiazepine hypnotics. En: Pandi-Perumal SR, Monti JM (eds). *Clinical Pharmacology of Sleep*. Basel: Birkhäuser, 2006:207-23.
- Monti JM. Effects of zolpidem on sleep in insomniac patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36:461-6.
- Monti JM. Primary and secondary insomnia: prevalence, causes and current therapeutics. *Curr Med Chem – CNS Agents* 2004; 4:119-137.
- Morgan PJ, Chapados R, Chung FF y col. Evaluation of zolpidem, triazolam, and placebo as hypnotic drugs the night before surgery. *J Clin Anesth* 1997; 9(2):97-102.
- Oswald I, Adam K. A new look at short-acting hypnotics. En: Sauvanet JP, Langer SZ,



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOMIT CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 12,5 mg
ZOLPIDEM TARTRATO

Morselli PL (eds.). Imidazopyridines in Sleep Disorders: A Novel Experimental and Therapeutic Approach. New York: Raven Press, 1988: 253-9.

- Owen RT. Extended-release zolpidem: efficacy and tolerability profile. *Drugs Today* 2006; 42(11):721-7.
- Perlis ML, McCall WV, Krystal AD y col. Long-term, non-nightly administration of zolpidem in the treatment of patients with primary insomnia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1128-37.
- Roth T, Roehrs T, Vogel G. Zolpidem in the treatment of transient insomnia: a double-blind, randomized comparison with placebo. *Sleep* 1995; 18(4):246-51.
- Roth T, Soubrane C, Titeux L y col. Efficacy and safety of zolpidem-MR: A double-blind, placebo-controlled study in adults with primary insomnia. *Sleep Med* 2006; 7:397-406.
- Scharf MB, Mendels J, Thorpy M y col. Safety of long-term zolpidem treatment in patients with insomnia. *Curr Ther Res* 1994; 55(9):1100-11.
- Vogel G, Thurmond A, MacIntosh M y col. The effects of zolpidem on transient insomnia. *Sleep Res* 1988; 17:67.
- Walsh JK, Soubrane C, Roth T. Efficacy and safety of zolpidem extended release in elderly primary insomnia patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16:44-57.
- Wheatley D. Zolpidem: a new imidazopyridine hypnotic. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25(1):124-7

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**