

ZOPICLONA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zopiclona 7,5 mg Tabletas recubiertas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

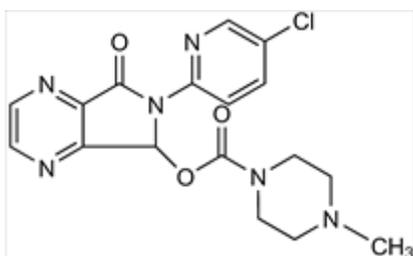
Cada tableta recubierta contiene:

Zopiclona 7,5 mg

Lactosa monohidrato 70.38 mg

Almidón de maíz 2.97 mg y almidón pregelatinizado (derivado del maíz) 15.0 mg

Excipientes c.s.



6-(5-Cloro-2-piridil)-6,7-dihidro-7-oxo-5H-pirrol[3,4-b]pirazin-5-il 4-metilpiperazin-1-carboxilate.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Zopiclona 7,5 mg se presenta en forma de tabletas recubiertas para administración por vía oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipnótico.

4.2. Posología y forma de administración

Use la dosis efectiva más baja. Zopiclona debe administrarse en una sola toma y no se debe volver a administrar durante la misma noche.

Posología

Adultos

La dosis recomendada para adultos es de 7,5 mg de Zopiclona por vía oral, antes de acostarse. Esta dosis de 7,5 mg no debe ser sobrepasada.

Como con todos los hipnóticos, el uso a largo plazo de zopiclona no está recomendado. La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. De forma general la duración del tratamiento puede variar desde unos pocos días hasta dos semanas, con una duración máxima de cuatro semanas si se incluye la retirada gradual del medicamento.

El tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja recomendada. No debe excederse la dosis máxima.

La prolongación del periodo máximo de tratamiento no se debe realizar sin una reevaluación del estado del paciente, ya que el riesgo de abuso y dependencia aumenta con la duración del tratamiento.

El producto se tomará por la noche, antes de que el paciente se acueste.

Duración del tratamiento

- Insomnio transitorio: 2 a 5 días.
- Insomnio de corta duración: 2 a 3 semanas.
- Insomnio crónico: un tratamiento de larga duración sólo debe aplicarse después de consultar a un especialista.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Zopiclona no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de zopiclona en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

El tratamiento en pacientes de edad avanzada se iniciará con dosis de 3,75 mg de zopiclona, aumentándose, en caso de necesidad, a 7,5 mg.

Insuficiencia hepática

El tratamiento en pacientes con la insuficiencia hepática se iniciará con dosis de 3,75 mg de zopiclona, aumentándose, en caso de necesidad, a 7,5 mg.

Insuficiencia renal

Aunque no se ha detectado, en casos de insuficiencia renal, acumulación de zopiclona o de sus metabolitos, se recomienda que los pacientes comiencen el tratamiento con la dosis de 3,75 mg de zopiclona.

Insuficiencia respiratoria crónica

El tratamiento en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica se iniciará con dosis de 3,75 mg de zopiclona, aumentándose, en caso de necesidad, a 7,5 mg.

Forma de administración

Vía oral únicamente.

4.3. Contraindicaciones

Zopiclona está contraindicada en pacientes con:

- Mistenia grave
- Hipersensibilidad al medicamento (a zopiclona o a alguno de los excipientes)
- Insuficiencia respiratoria
- Síndrome de apnea del sueño severo
- Insuficiencia hepática severa
- Embarazo y lactancia
- Menores de 18 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Evítese el uso concomitante con alcohol y otros depresores del SNC, no se deben ingerir bebidas alcohólicas.

Antes de prescribir un hipnótico y siempre que sea posible, debe identificarse la causa del insomnio así como los factores subyacentes.

Úsese bajo estricta vigilancia médica.

Depresión respiratoria

Como los hipnóticos tienen la capacidad de deprimir la función respiratoria, se deben observar precauciones cuando se prescribe zopiclona en pacientes con la función respiratoria comprometida (ver sección 4.8).

Compromiso psicomotor

Se requiere precaución en personas que requieran ánimo vigilante. Al igual que otros medicamentos sedantes/hipnóticos, zopiclona tiene efectos depresores sobre el SNC.

El riesgo de compromiso psicomotor, incluyendo compromiso sobre la habilidad de conducción, se incrementa si: se toma zopiclona 12 horas antes de desarrollar actividades que requieran alerta mental, se toma una dosis más alta de la dosis recomendada, o si es co-administrada con otros depresores del SNC, alcohol u otros medicamentos que incrementan los niveles sanguíneos de zopiclona (ver sección 4.5.) Los pacientes deben ser advertidos de no involucrarse en tareas peligrosas que requieran alerta mental o coordinación motora completa, como operar maquinaria o conducir un vehículo después de la administración de zopiclona y en particular durante las 12 horas siguientes a esa administración (ver sección 4.7).

Riesgo de uso concomitante con opioides:

El uso concomitante de opioides con benzodiazepinas u otros medicamentos sedantes-hipnóticos, incluida la zopiclona, puede llevar a sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos

riesgos, reserve la prescripción concomitante de opioides y benzodiazepinas para pacientes en los cuales las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas.

Si se toma la decisión de formular concomitantemente zopiclona con opioides, prescribir las dosis efectivas más bajas y la duración mínima de uso concomitante, y seguir a los pacientes de cerca para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación (ver sección 4.5).

Tolerancia

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia de otros hipnóticos. Sin embargo, no existe tolerancia marcada con zopiclona durante periodos de tratamiento de hasta 4 semanas.

Dependencia

El uso de zopiclona puede provocar el desarrollo de abuso y/o dependencia física y psíquica.

El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y duración del tratamiento. Se han reportado casos de dependencia con mayor frecuencia en pacientes tratados con zopiclona por periodos mayores a 4 semanas. El riesgo de abuso y dependencia también es mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o abuso de drogas o alcohol. Zopiclona debe usarse con extrema precaución en pacientes con abuso actual o historia de abuso de drogas o alcohol.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada tales como cefaleas, dolores musculares, insomnio de rebote, ansiedad acusada, tensión, temblor, sudoración, palpitaciones, taquicardia, delirio, pesadillas, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: pérdida del sentido de la realidad, despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, intolerancia a la luz, sonidos y contacto físico, alucinaciones o convulsiones.

Insomnio de rebote

Tras la interrupción del tratamiento hipnótico, puede ocurrir un síndrome transitorio, en el cual reaparecen los síntomas que llevaron al tratamiento con sedantes/hipnóticos, aunque de forma más acentuada. Ya que la probabilidad de aparición de tal fenómeno es mayor después de finalizar bruscamente el tratamiento de Zopiclona, especialmente después del tratamiento prolongado, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta su supresión definitiva y avisar a los pacientes.

Este síndrome se puede acompañar por otras reacciones tales como cambios en el humor, ansiedad o trastornos del sueño e intranquilidad.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible (ver sección 4.2 Posología). No se debe exceder de las 4 semanas, incluyendo el tiempo necesario para proceder a la retirada gradual de la medicación.

Nunca debe prolongarse el tratamiento sin una reevaluación de la situación del paciente.

Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada y explicarle de forma precisa cómo disminuir la dosis progresivamente. Además es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir la medicación.

Amnesia

La zopiclona puede inducir una amnesia anterógrada, especialmente cuando se interrumpe el sueño o cuando se retrasa el acostarse después de la toma de la tableta.

Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento por lo que, para disminuir el riesgo asociado de amnesia anterógrada, los pacientes deben asegurarse de que:

- Van a poder dormir de forma ininterrumpida (durante 7-8 horas, ver sección 4.8 Reacciones adversas)
- Y que deben tomar la tableta justo antes de acostarse por la noche.

Otras reacciones psiquiátricas y paradójicas

Los agentes hipnóticos como zopiclona pueden producir otras reacciones psiquiátricas y paradójicas tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta (ver sección 4.8). En caso de que esto ocurriera, se debe suspender el tratamiento. Estas reacciones son más frecuentes en pacientes de edad avanzada.

Sonambulismo y comportamientos asociados

Se han notificado casos de sonambulismo y otros comportamientos asociados tales como conducir dormido, cocinar, comer, llamar por teléfono, con amnesia para estos hechos en personas que habían tomado zopiclona y que no estaban totalmente despiertas. El uso del alcohol y otros depresores del SNC con zopiclona parece aumentar el riesgo de estos comportamientos, tal como ocurre con el uso de zopiclona a dosis superiores a la dosis máxima recomendada. Se debe considerar seriamente la interrupción del tratamiento con zopiclona en los pacientes que presentan estos comportamientos (ver secciones 4.5 y 4.8).

Tendencias suicidas y depresión

Varios estudios epidemiológicos muestran una mayor incidencia de suicidio y tentativa de suicidio en pacientes con o sin depresión, tratados con benzodiazepinas y otros hipnóticos, incluyendo zopiclona. No ha sido establecida una relación casual.

Como con otros medicamentos sedantes/hipnóticos, zopiclona debe administrarse con precaución en pacientes que muestran síntomas de depresión. Pueden presentarse tendencias suicidas, y por tanto debe administrarse la cantidad más baja posible de zopiclona a aquellos pacientes para reducir el riesgo intencional de sobredosis. Durante el uso de zopiclona, puede desenmascarse una depresión pre-existente. Ya que el insomnio puede ser un síntoma de depresión, el paciente debe ser re-evaluado en caso que persista en insomnio.

Grupos especiales de pacientes

Los pacientes de edad avanzada deben recibir una dosis menor. También se recomienda utilizar dosis menores en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica por el riesgo asociado de depresión respiratoria.

La zopiclona no está indicada en pacientes con insuficiencia hepática severa, por el riesgo asociado de encefalopatía.

La zopiclona no está recomendada para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica.

La zopiclona no debe usarse sola para el tratamiento de la ansiedad asociada a la depresión (riesgo de suicidio).

La zopiclona debe utilizarse con precaución extrema en pacientes con antecedentes de consumo de drogas o alcohol.

Uso en población pediátrica

Zopiclona no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la dosis segura y efectiva de zopiclona en niños y adolescentes menores de 18 años.

Conducción

Se ha notificado que la ingesta de alcohol durante el tratamiento con zopiclona aumenta el riesgo de efectos adversos de la zopiclona sobre la capacidad para conducir.

Por lo tanto, se recomienda no conducir cuando se esté tomando de forma concomitante zopiclona y alcohol (ver secciones 4.5 y 4.7).

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociación no recomendada

La ingesta concomitante con alcohol no está recomendada. El efecto sedante de Zopiclona puede potenciarse cuando se administra el producto en combinación con alcohol, lo que puede afectar a la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

Asociaciones a tener en cuenta

Combinación con depresores del SNC

Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el SNC al administrar concomitantemente antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepressivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes.

En el caso de los analgésicos narcóticos también se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica.

Inhibidores e inductores del CYP450

El AUC de la zopiclona se incrementó en un 80% en presencia de eritromicina. Esto indica que la eritromicina puede inhibir el metabolismo de fármacos metabolizados por CYP 3A4. La consecuencia principal de este hecho es que el efecto hipnótico de Zopiclona puede verse incrementado.

Debido a que la zopiclona se metaboliza por la isoenzima (CYP) 3A4 del citocromo P450 (ver sección 5.2), los niveles plasmáticos de zopiclona pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores del CYP3A4, como la eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, y ritonavir. Puede requerirse una reducción de la dosis de zopiclona cuando se administra junto con inhibidores del CYP3A4. De forma inversa, los niveles plasmáticos de zopiclona pueden descender cuando se administra conjuntamente con inductores del CYP3A4, como la rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan. Puede requerirse un incremento de la dosis de zopiclona cuando se administra conjuntamente con inductores del CYP3A4.

Opioides:

El uso concomitante de benzodiazepinas y otros medicamentos sedantes-hipnóticos, incluyendo zopiclona y opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Limitar la dosis y duración del uso concomitante de benzodiazepinas y opioides.

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo

Se han realizado estudios de reproducción en 3 especies de animales y estos han revelado que no hay pruebas de daño al feto debido a zopiclona.

Si se prescribe zopiclona a una mujer que pudiera quedar embarazada durante el tratamiento, se le recomendará que a la hora de planificar el embarazo o de detectar que está embarazada, contacte con su médico para proceder a la retirada del tratamiento.

Tras la administración de benzodiazepinas, durante el segundo y/o tercer trimestre del embarazo, se han descrito casos de movimiento fetal reducido y variabilidad de la frecuencia cardiaca fetal.

La administración de Zopiclona durante los 3 últimos meses del embarazo o durante el trabajo de parto, se ha asociado con efectos sobre el neonato como hipotermia, hipotonía, dificultades relacionadas con la alimentación (que pueden resultar en deficiencia en la ganancia de peso) y depresión respiratoria debidos a la acción farmacológica del producto.

Además, en los niños nacidos de madres que han tomado hipnóticos/sedantes de forma crónica durante el último periodo del embarazo pueden desarrollar dependencia física, pudiendo desencadenar un síndrome de abstinencia en el periodo postnatal. En dichos casos se recomienda monitoreo apropiado del recién nacido en el periodo postnatal.

Recuerde que Zopiclona no debe administrarse a mujeres en estado de embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

Aunque la concentración de zopiclona en la leche materna es muy baja, no se debe usar zopiclona en madres lactantes.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a sus propiedades farmacológicas y su efecto sobre el sistema nervioso central, Zopiclona puede afectar adversamente la habilidad para conducir vehículos o manejar maquinaria. El riesgo de compromiso psicomotor, incluida la habilidad para conducir vehículos, se aumenta si:

- Se toma zopiclona dentro de las 12 horas antes de desarrollar actividades que requieran alerta mental,
- Se toma una dosis mayor a la recomendada, o
- Si se co-administra con otros depresores del SNC, alcohol, o con otros medicamentos que aumentan los niveles sanguíneos de zopiclona.

Zopiclona induce el sueño. Puede alterar la capacidad de reacción, dificultar la concentración y producir amnesia, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. Asimismo, es posible que la somnolencia persista a la mañana siguiente de la administración del medicamento. No se aconseja conducir vehículos ni manejar maquinaria cuya utilización requiera especial atención o concentración, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Este riesgo se incrementa con la ingesta concomitante de alcohol (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Además, los periodos de sueño insuficientes pueden incrementar el deterioro del estado de alerta (ver sección 4.5 Interacciones).

Los pacientes deben ser advertidos de no involucrarse en tareas peligrosas que requieran alerta mental o coordinación motora completa, como operar maquinaria o conducir un vehículo después

de la administración de zopiclona y en particular durante las 12 horas siguientes a esa administración.

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias utilizadas a lo largo de esta sección son: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En pacientes tratados con zopiclona se han observado las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: angioedema, reacciones anafilácticas

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: pesadillas, agitación

Raras: estado de confusión, trastornos de la libido, irritabilidad, agresividad, alucinaciones

Frecuencia no conocida: intranquilidad, delirio, ataques de ira, alteraciones de la conducta (posiblemente asociadas con la amnesia) y sonambulismo (ver sección 4.4), dependencia (ver sección 4.8), síndrome de retirada (ver sección 4.8).

Al utilizar zopiclona o compuestos similares pueden aparecer raramente reacciones psiquiátricas y paradójicas que pueden ser severas y aparecen más frecuentemente en pacientes de edad avanzada.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: disguesia (el sabor amargo es el efecto secundario más comúnmente observado con zopiclona), somnolencia (residual) durante el día.

Poco frecuentes: mareo, cefalea

Raras: amnesia anterógrada. Puede desarrollarse a dosis terapéuticas, siendo mayor el riesgo al incrementar la dosis. Los efectos amnésicos pueden asociarse a conductas inadecuadas (ver sección 4.4)

Frecuencia no conocida: ataxia, parestesia, trastornos cognitivos como trastornos de la memoria, alteración de la atención, trastornos del habla.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: disnea (ver sección 4.4)

Frecuencia no conocida: depresión respiratoria (ver sección 4.4)

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: diplopía (ocurre predominantemente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparece con la administración continuada)

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: sequedad de boca

Poco frecuentes: náuseas

Frecuencia no conocida: dispepsia

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: incrementos, de leves a moderados, de transaminasas y/o fosfatasa alcalina en sangre

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: prurito, rash

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: debilidad muscular

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: fatiga

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Raras: caídas (predominantemente en pacientes de edad avanzada)

Dependencia

La administración del producto (incluso a dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física: la supresión del tratamiento puede conducir al desarrollo de fenómenos de retirada o rebote (ver sección 4.4.).

Puede producirse dependencia psíquica. Se han comunicado casos de abuso.

Síndrome de retirada

Se ha notificado síndrome de retirada después de interrumpir el tratamiento con zopiclona (ver sección 4.4).

Los síntomas que pueden aparecer por la retirada varían y pueden incluir insomnio de rebote, dolor muscular, ansiedad, temblor, sudoración, agitación, confusión, cefalea, palpitaciones, taquicardia, delirio, pesadillas e irritabilidad. En casos graves, se pueden producir los síntomas siguientes: pérdida del sentido de realidad, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y cosquilleo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones. En casos muy raros, pueden aparecer convulsiones.

Depresión

La utilización de zopiclona puede enmascarar una depresión preexistente.

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

La sobredosis con zopiclona se manifiesta generalmente por distintos grados de depresión del sistema nervioso central, que pueden ir desde somnolencia hasta coma de acuerdo con la cantidad ingerida. En casos moderados, los síntomas incluyen somnolencia, confusión y letargia; en casos más graves, pueden aparecer ataxia, hipotonía, hipotensión, metahemoglobinemia, depresión respiratoria y coma.

Al igual que ocurre con las benzodiazepinas, la sobredosis no representa una amenaza vital a no ser que su administración se combine con otros depresores centrales (incluyendo alcohol).

Otros factores de riesgo como la presencia de enfermedades concomitantes y el estado de debilidad del paciente, pueden contribuir a la gravedad de los síntomas y muy raramente pueden tener un desenlace mortal.

El manejo clínico de la sobredosis de cualquier medicamento, siempre debe tener en cuenta la posibilidad de que el paciente haya ingerido múltiples productos.

Tratamiento

Tras una sobredosis de zopiclona, debe inducirse el vómito (antes de una hora) si el paciente conserva la consciencia o realizarse un lavado gástrico con conservación de la vía aérea si está inconsciente. Si el vaciado gástrico no aporta ninguna ventaja, debe administrarse carbón activado para reducir la absorción.

El lavado gástrico o el carbón activado solo serán útiles cuando se realicen poco después de la ingestión.

Se recomienda tratamiento sintomáticos y de soporte en un centro clínico adecuado. Debe prestarse especial atención a las funciones respiratoria y cardiovascular si el paciente requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

La hemodiálisis no es efectiva debido al gran volumen de distribución de la zopiclona.

Se puede usar el flumazenilo como antídoto.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hipnóticos y sedantes: Fármacos relacionados con benzodiazepinas.

Código ATC: N05CF 01

La zopiclona es un agente hipnótico del grupo de compuestos de las ciclopirrolonas. Tiene propiedades farmacológicas hipnóticas, sedantes, ansiolíticas, anticonvulsivantes y músculo-relajantes. Estos efectos se relacionan con una acción agonista específica en los receptores centrales pertenecientes al complejo macromolecular GABAA, el cual regula la apertura del canal del ion cloruro.

Se ha demostrado que la zopiclona acorta el tiempo de comienzo del sueño y reduce la incidencia de despertares nocturnos, con lo que aumenta la duración del sueño y mejora la calidad del sueño y del despertar en la mañana.

A las dosis recomendadas, los efectos de la zopiclona se asocian con un perfil electroencefalográfico específico diferente del de las benzodiazepinas. En pacientes con insomnio, la zopiclona reduce el estadio I, aumenta el estadio II, mientras que los estadios del sueño profundo no se modifican o se prolongan (III y IV), así como el sueño paradójico.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La zopiclona se absorbe rápidamente. Las concentraciones máximas se alcanzan a las 1,5-2 horas y son, aproximadamente, de 30 y 60 ng/ml, tras la administración de 3,75 mg y 7,5 mg, respectivamente. La absorción es similar en hombres y mujeres, y no se modifica con la toma de alimentos.

Distribución

El producto se distribuye rápidamente a partir del compartimento vascular. La unión a proteínas plasmáticas es débil (45 %, aproximadamente) y no es saturable. El riesgo de interacciones medicamentosas debido a la unión a proteínas es muy pequeño.

El volumen de distribución es 91,8 -104,6 l.

Durante la lactancia, los perfiles cinéticos de la zopiclona en la leche materna y en el plasma son similares.

Un lactante ingiere una dosis que puede estimarse inferior al 1,0 % de la dosis administrada a la madre, en 24 horas.

Metabolismo

Tras administración repetida, no hay acumulación de zopiclona y de sus metabolitos. Las variaciones interindividuales se muestran bajas.

Zopiclona se metaboliza extensamente en humanos en dos principales metabolitos como son el N-óxido derivado (farmacológicamente activo en animales) y el N-demetil metabolito (farmacológicamente inactivo en animales). Un estudio *in vitro* indica que la (CYP) 3A4 del citocromo P450 es la principal isoenzima involucrada en el metabolismo de la zopiclona en sus dos metabolitos, y que la CYP2C8 también está implicada en la formación de la N-demetil zopiclona. Sus semividas aparentes, valoradas a partir de datos urinarios, son, aproximadamente, de 4,5 y 7,4 horas, respectivamente. En animales, no se ha observado ninguna inducción enzimática, incluso a altas dosis.

Eliminación

A las dosis recomendadas, la semivida de eliminación de la zopiclona inalterada es proxímadamente de 5 horas.

El bajo aclaramiento renal de la zopiclona inalterada (media de 8,4 ml/min) comparado con el aclaramiento plasmático (232 ml/min) indica que el aclaramiento de la zopiclona es principalmente metabólico.

La zopiclona se elimina por vía urinaria (aproxímadamente el 80 %), principalmente en forma de metabolitos libres (N-óxido y N-demetil derivados) y en las heces (aproxímadamente el 16 %).

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, aunque haya una discreta reducción del metabolismo hepático y una prolongación de la semivida hasta aproximadamente 7 horas, se ha mostrado ausencia de acumulación del medicamento, con dosis repetidas.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal no se ha detectado acumulación de zopiclona ni de sus metabolitos, tras la administración prolongada. La zopiclona puede eliminarse mediante hemodiálisis. Sin embargo la hemodiálisis no es válida para el tratamiento de la sobredosis debido al gran volumen de distribución de la zopiclona (ver sección 4.9 Sobredosis).

Insuficiencia hepática

En pacientes cirróticos, el aclaramiento plasmático de la zopiclona se reduce aproximadamente un 40 %, en relación con el descenso del proceso de desmetilación. Por tanto, la dosis debe ser modificada en estos pacientes.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios realizados en animales (ratón, rata, conejo y perro) muestran que los valores de la DL₅₀ son de 1.500 a 3.000 veces superiores a la dosis terapéutica, lo que implica una toxicidad muy baja. Los estudios de toxicidad crónica muestran que dosis de hasta 200 mg/kg (rata) y de hasta 25 mg/kg (perro), administradas en periodos de 3 a 18 meses, no producen cambios patológicos ni efectos clínicos y biológicos significativos.

Se ha estudiado el potencial mutagénico de la zopiclona en tests *in vitro*: *Salmonella typhimurium* (test de Ames), con y sin activación metabólica, *Escherichia coli* y *Saccharomyces cerevisiae*. También se han realizado tests *in vivo*: test del micronúcleo en ratón, test letal dominante en ratón. Con ninguno de estos tests se ha revelado efecto mutagénico.

Estudios de carcinogenicidad realizados en ratas y ratones (2 años) no revelaron anomalías relacionadas con el tratamiento hasta una dosis de 100 mg/kg.

Estudios de fertilidad masculina realizados en ratas, ratones y conejos han mostrado, con dosis de 120 mg/kg de zopiclona, inhibición de la motilidad espermática en rata y ninguna insuficiencia en ratones y conejos.

No se observaron efectos teratógenos ni anormalidades en el desarrollo post-natal, en los estudios sobre animales realizados con dosis de hasta 125 mg/kg de zopiclona, administradas desde el comienzo de la gestación.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina tipo 102, dióxido de silicio coloidal, COMPRESS Genfar: (celulosa microcristalina tipo 101, lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona, agua purificada), croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, lauril sulfato de sodio, almidón pregelatinizado (derivado del maíz), cubierta: dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco, alcohol etílico*, agua purificada*.

*Se evapora durante el proceso.

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado.

6.3. Periodo de validez

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Zopiclona 7,5 mg se presenta en caja por 10, 20 y 30 tabletas recubiertas en blíster de Aluminio/PVC/PVDC transparente.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Genfar S.A., Parque Industrial Caucaresa, Kilómetro 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genfar S.A. con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

21 de enero de 2019.

10. REFERENCIAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/58538/FichaTecnica_58538.html.pdf. Consultada el 26 de septiembre de 2017.

SANOFI. Zopiclone, Company Core Data Sheet, version 11.18-Dic-2017.