

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

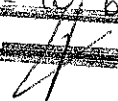
ESZOP COMPRIMIDOS 3 MG

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
SUBDEPTO. REGISTRO
UNIDAD PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS

21 ENE 2008

Nº Ref. 3390/07

Nº Registro: E-16.677 (07)

Firma Profesional. 

DESCRIPCION:

La eszopiclona es un agente hipnótico no benzodiazepínico. Su estructura es un derivado pirrolopirazínico de la familia de las ciclopirrolonas y corresponde al enantiómero S(+) de la zopiclona.

Este fármaco posee todas las propiedades hipnóticas de la zopiclona racémica y puede ser usado como alternativa de otros agentes hipnóticos para el manejo a corto plazo del insomnio temporal o crónico.

Composición y presentación:

Cada comprimido contiene:

Eszopiclona 3 mg

Excipientes: Fosfato de calcio dibásico dihidrato, Dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, lactosa spray dried, celulosa microcristalina 102, estearato de magnesio, methocel E-5, laurilsulfato de sodio, dióxido de titanio anatase, colorante laca rojo N° 40.

Carcinogénesis y mutagénesis:

Estudios en ratas Sprague-Dawley demuestran que a máximas concentraciones plasmáticas permitidas en humanos, no aumenta la probabilidad de producirse tumores (dosis 16 mg/kg/día). Sin embargo, otro estudio carcinogénico en ratas Sprague-Dawley, en el que se administró zopiclona racémica donde se alcanzaron mayores concentraciones plasmáticas de eszopiclona que en el estudio anterior, fueron vistos adenocarcinomas en las glándulas mamarias de hembras y adenomas y carcinomas en células foliculares de la glándula tiroides en machos (dosis altas de 100 mg/kg/día). Los tumores tiroideos podría deberse al incremento de los niveles de TSH secundario al metabolismo aumentado de hormonas tiroideas circulantes, un mecanismo que no es considerado en humanos. (Micromedex)

Otro estudio en roedores B6C3F1, en el cual se administró zopiclona racémica, se vieron carcinomas y adenomas pulmonares en hembras y sarcomas y fibromas dérmicos en machos con dosis altas (100 mg/kg/día). Estudios carcinogénicos realizados en roedores CD1 donde se les administró oralmente eszopiclona a dosis sobre los 100 mg/kg/día, no se observaron tumores pulmonares o dérmicos. (Micromedex).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Eszopiclona no aumentó los tumores en ratones transgénicos p53 a dosis sobre 300 mg/kg/día.

En el test de aberración cromosómica en linfoma de ratón fue positivo y produjo una respuesta ambigua en el test de aberración cromosómica en células ováricas de hamster chino. No fue ni mutagénico ni clastogénico en el test Ames.

El metabolito (S)-N-desmetil zopiclona, fue positivo en el test de aberración cromosómica en linfocitos humanos y células del ovario de hamster chinos. Y fue negativo en el test Ames, en un ensayo *in vitro* de ADN, y en un ensayo *in vivo* de aberración cromosómica y micronuclear en médula de hueso de ratón.

MECANISMO DE ACCIÓN:

El mecanismo de acción preciso de la eszopiclona como hipnótico no se conoce, pero se cree que su efecto está relacionado con su acción agonista sobre los receptores que forman parte del complejo receptor Gaba-A, llamados benzodiazepínicos, que modulan la apertura de los canales de cloro, produciendo una hiperpolarización celular que disminuye la excitabilidad neuronal. La eszopiclona (S-zopiclona) es un agente hipnótico no benzodiazepínico y su estructura no está relacionada con pirazolopirimidinas, imidazopiridinas, benzodiazepinas, barbitúricos, u otras drogas con propiedades hipnóticas conocidas.

FARMACOCINETICA:

Absorción:

Eszopiclona es rápidamente absorbida en el tracto gastrointestinal (dentro de 1 hora).

No se tienen datos específicos sobre su biodisponibilidad oral. La zopiclona racémica tiene una biodisponibilidad de por lo menos el 75%.

Su absorción oral se ve reducida al ser administrada con o inmediatamente después de las comidas, sobre todo con aquellas altas en grasa.

Distribución:

La concentración plasmática máxima se alcanza entre 1 a 1.5 horas después de la administración oral del fármaco.

Eszopiclona tiene una unión a proteínas plasmáticas del 52-59%.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Biotransformación:

Luego de una administración oral, la eszopiclona es extensamente metabolizada por oxidación y demetilación. Los metabolitos primarios son (S)-zopiclona-N-óxido y (S)-N-desmetil zopiclona, los cuales tienen menos potencia farmacológica que la eszopiclona.

Estudios *in vitro* han mostrado que las enzimas CYP3A4 y CYP2E1 están involucradas en el metabolismo de la eszopiclona. La eszopiclona no inhibe ninguna clase del citocromo P450.

Eliminación:

Eszopiclona tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 6 horas. En pacientes ancianos la vida media de eliminación aumenta a 9 horas.

Sobre el 75% de una dosis oral de zopiclona racémica es excretada en la orina, principalmente como metabolitos. Un perfil similar podría tener la eszopiclona, el isómero (S) de la mezcla racémica. Menos del 10% es eliminada por la orina como droga inalterada.

INDICACIONES Y USO CLINICO:

Tratamiento del insomnio temporal o crónico.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

- La co-administración de eszopiclona con fármacos que inhiben potentemente el CYP3A4 (itraconazol, claritromicina, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, troleandomicina) causa un aumento de las concentraciones plasmáticas de la eszopiclona, debido a que su principal vía metabólica de eliminación es la isoenzima CYP3A4. Esto resulta en un aumento de los efectos adversos tales como somnolencia, vértigo, disminución de la función motora y cambios conductuales y cognitivos. Se recomienda disminuir la dosis de eszopiclona.
- Rifampicina: disminuye las concentraciones plasmáticas y la eficacia de la eszopiclona, debido a que induce a la isoenzima CYP3A4, traduciéndose en una mayor metabolización de la eszopiclona.
- Olanzapina: su administración conjunta con eszopiclona causa una disminución en la función psicomotora. No presenta interacción farmacocinética. Se recomienda ajustar la dosis o considerar una terapia alternativa para el insomnio.
- Etanol: su uso con eszopiclona causa daños en la función psicomotora y aumenta la sedación. Se recomienda no administrar alcohol cuando se está en tratamiento con eszopiclona.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a eszopiclona o zopiclona.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO:

El tratamiento del insomnio debe iniciarse después de una cuidadosa evaluación del paciente, porque los disturbios en el sueño pueden ser manifestaciones de enfermedades físicas y/o psiquiáticas. Si no se ven mejoras luego de 7 a 10 días de tratamiento puede indicar la presencia de una enfermedad médica y/o psiquiática que debe ser evaluada. El empeoramiento del insomnio o la aparición de nuevas anormalidades conductuales o del pensamiento pueden ser consecuencia de desordenes físicos o psiquiáticos no reconocidos.

Eszopiclona, como otros hipnóticos, tiene efectos depresores sobre el SNC. Porque tiene un rápido inicio de acción, la eszopiclona debe administrarse inmediatamente antes de ir a la cama o después de acostarse para evitar caídas, y porque al igual que otros hipnóticos/sedativos puede ocasionar la pérdida de memoria de corto plazo, alucinaciones, mala coordinación, mareos y vértigo.

No se debe administrar eszopiclona antes de realizar ocupaciones peligrosas en las que se requiera completa alerta mental (ej.: operación de maquinarias o manejo de vehículos).

Se pueden producir efectos depresores aditivos en el SNC si se co-administra eszopiclona con otros medicamentos psicotrópicos, anticonvulsivantes, antihistamínicos, etanol, y otras drogas depresoras del SNC. En estos casos se recomienda el ajuste de dosis.

Eszopiclona no debe administrarse con alcohol.

En pacientes ancianos y/o debilitados pueden presentarse deterioros motores y/o cognitivos o sensibilidad inusual después del uso de fármacos hipnóticos/sedantes. ~~Se recomiendan dosis iniciales de 1 mg de eszopiclona para estos pacientes.~~

Eszopiclona puede usarse con precaución en pacientes con enfermedades o condiciones que afecten el metabolismo o respuestas hemodinámicas.

Uso en pacientes con depresión, se debe administrar con precaución en pacientes que presentan signos y síntomas de depresión.

La eszopiclona debe administrarse con precaución en personas con enfermedades o desordenes pulmonares (ej.: apnea del sueño), o en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

La dosis de eszopiclona debe ser disminuida en pacientes con enfermedad hepática severa. El ajuste de dosis no es necesario en pacientes con enfermedad hepática leve o moderada.

No se necesario ajustar dosis en pacientes que presenten cualquier grado de falla renal, debido a que sólo el 10 % del fármaco inalterado es excretado por la orina.

La dosis de eszopiclona debe disminuirse si se administra junto a fármacos inhibidores del CYP3A4 o junto a fármacos depresores del SNC.

Debe tenerse precaución al disminuir rápidamente la dosis de eszopiclona o al abstener la droga abruptamente.

Uso pediátrico: la seguridad y eficacia de Eszopiclona en niños menores de 18 años no ha sido establecida.

Embarazo y lactancia:

No existen estudios adecuados ni bien controlados de eszopiclona en embarazadas. Por lo tanto, eszopiclona puede ser utilizado durante el embarazo sólo si se justifica el riesgo sobre el feto en beneficio de la madre.

No se sabe si eszopiclona es excretada por la leche materna, pero como muchos fármacos si lo son, se debe tener precaución al usarse en mujeres que están amamantando.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos o maquinaria:

Sedación, amnesia, dificultad de concentración, desórdenes visuales y musculares pueden alterar la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinaria. Si la duración del sueño es insuficiente, los riesgos de alteraciones son mayores.

Desarrollo de dependencia:

La utilización de benzodiazepinas y compuestos relacionados puede implicar el desarrollo de dependencia física y psíquica.

El riesgo de dependencia aumenta con la dosis, la duración del tratamiento y la asociación con una benzodiazepina. Es también más importante en pacientes que tienen antecedentes de dependencia de drogas o alcohol. Estos pacientes deberán tener una vigilancia mayor.

En caso de dependencia, la detención del tratamiento podría provocar síntomas de abstinencia como ansiedad, náuseas, sueños anormales y malestar estomacal.

REACCIONES ADVERSAS:

Dermatológicas

-Rash (incidencia menor al 5 %)

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Endocrinas/metabólicas

- Ginecomastia
- Dismenorrea.

Gastrointestinales

- Desórdenes en el sentido del gusto. En la boca se torna un sabor desagradable. (Incidencia: 2 mg = 17%; 3 mg = 34%). Síntomas dosis-dependiente.
- Dispepsia, náusea, vómitos y boca seca. Síntomas dosis-dependientes.

Neurológicas

- Ansiedad, confusión, depresión, disminución de la libido, dolor de cabeza, migraña, nerviosismo, vértigo y alucinaciones. (Incidencia menor al 10%). Síntomas dosis-dependiente.

Respiratorias

- Depresión respiratoria. (Incidencia menor al 10%).
- **infecciones.**

Otras

- Síntomas de abstinencia: ansiedad, alteración del sueño, náuseas y trastornos intestinales (incidencia menor al 2%).
- Dolor. En pacientes ancianos.
- Infecciones virales (incidencia menor al 10%).

SINTOMAS Y TRATAMIENTO DE DOSIS EXCESIVAS:

Los signos y síntomas de una sobredosis son exageraciones de los efectos farmacológicos. Se han observado deterioros de conciencia desde somnolencia hasta coma. En casos moderados los síntomas incluyen somnolencia, confusión y letargo. En casos más serios, pueden aparecer ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, raramente coma y muy raramente muerte.

Se han registrado casos fatales por sobredosis de zopiclona racémica, más a menudo asociados con sobredosis de otros agentes depresores del SNC (incluyendo el alcohol).

Como tratamiento se recomiendan realizar medidas de soporte de los signos vitales del paciente, además de un lavado gástrico lo antes posible y/o la administración de carbón activado.

La administración de Flumazenilo puede ser útil.

VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIFICACION:

Vía oral.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Modo de empleo:

Los comprimidos deben administrarse inmediatamente antes de acostarse. No se deben administrar durante ni después de las comidas.

Dosis usual en adultos:

La dosis puede ser individualizada para cada paciente.

Se recomienda comenzar el tratamiento con dosis de 2 mg y aumentar a 3 mg si fuera necesario. El tratamiento puede iniciarse con 3 mg si es clínicamente indicado.

Para el tratamiento del insomnio crónico se recomiendan dosis de 3 mg antes de acostarse.

Dosis en pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, pero sí usar con precaución.

~~En pacientes con insuficiencia hepática severa o que estén co-administrando fármacos inhibidores potentes del CYP3A4, se recomienda empezar el tratamiento con dosis de 1 mg.~~

Dosis usual en ancianos:

~~En pacientes ancianos se recomienda iniciar el tratamiento con 1 mg y aumentar la dosis a 2 mg si es clínicamente indicado.~~ Para aquellos pacientes ancianos que tengan problemas en concebir el sueño se recomiendan 2 mg antes de acostarse.

Dosis usual en niños:

No se recomienda el uso de eszopiclona en menores de 18 años.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

BIBLIOGRAFIA:

- 1– Eszopiclone (Lunesta): a new nonbenzodiazepine hypnotic agent. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2006; 19:54-59
- 2- Krystal AD, Walsh JK, Laska E, et al: Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. Sleep 2003; 26(7):793-799.
3. – Rosenberg R, Canon J, Roth T, Amato D: An assessment of the efficacy and safety of eszopiclone in the treatment of transient insomnia in healthy adults. Sleep Medicine 2005; 6:15-22.
4. - Scharf M, Erman M, Rosenberg R, et al: A 2-week efficacy and safety of eszopiclone in elderly patients with primary insomnia. Sleep 2005; 28(6):720-727.
5. – www.micromedex.com
6. – www.rxlist.com

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL