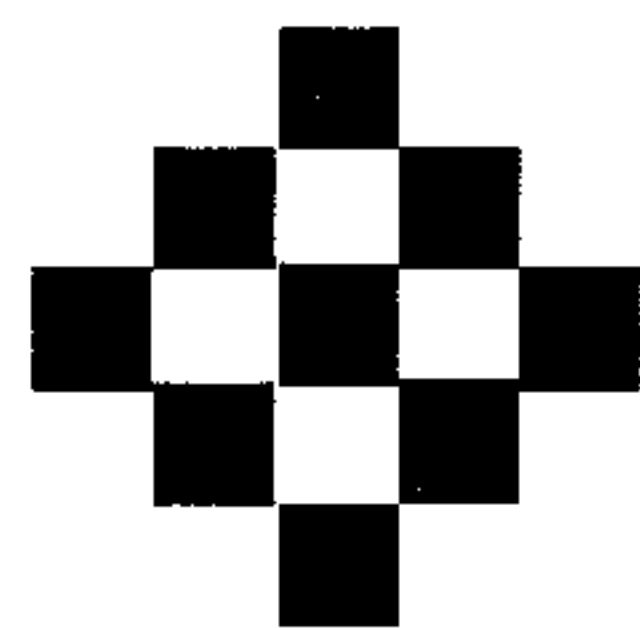


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



NOVOINSOMNIUM 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

Gador Ltda.**COMPOSICIÓN**~~Cada comprimido recubierto de 2 mg contiene:~~~~Eszopiclona.....2,0 mg~~~~Excipientes: "deben corresponder a la última fórmula autorizada"~~

Cada comprimido recubierto de 3 mg contiene:

Eszopiclona.....3,0 mg

Excipientes: ~~"deben corresponder a la última fórmula autorizada"~~

Dióxido de silicio coloidal, Mezcla de Lactosa monohidrato y Celulosa microcristalina (Celactosa), Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, vegetal, almidón pregelatinizado, Composición del recubrimiento polimérico blanco opadry (Hipromelosa, Dióxido de titanio, Macrogol, Polisorbato 80), Recubrimiento polimérico blanco Opaglós (Agua Purificada, Cera de abeja, Cera carnauba, Polisorbato 20, Ácido Sórbico), Colorante FD&C azul N°2 (**indigotina**) cs

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA:

Hipnótico no benzodiazepínico.

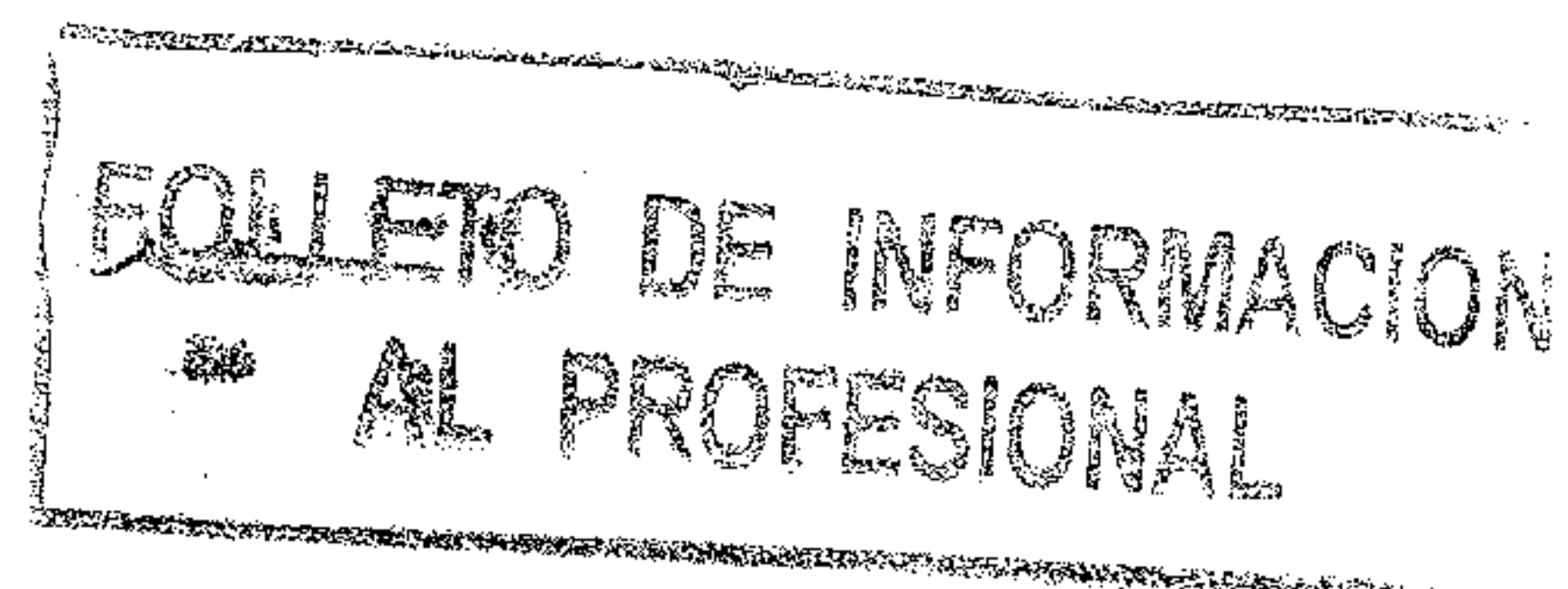
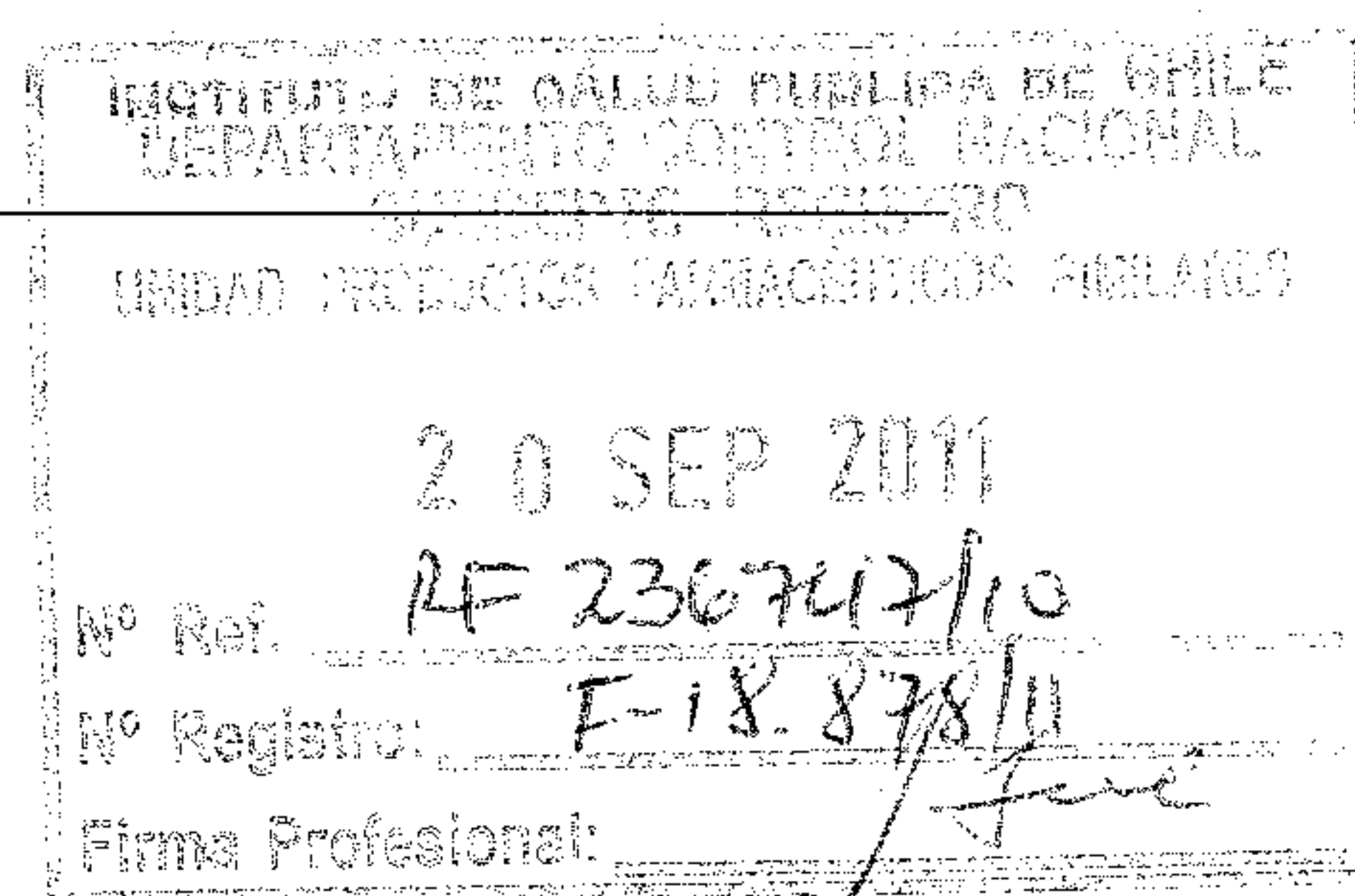
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Mecanismo de Acción**

Eszopiclona es un hipnótico no benzodiazepínico derivado de la pirrolopiracina de la clase ciclopiprolona con una estructura química que no tiene relación con las pirazolopirimidinas, imidazopiridinas, benzodiazepinas, barbitúricos u otros fármacos hipnóticos.

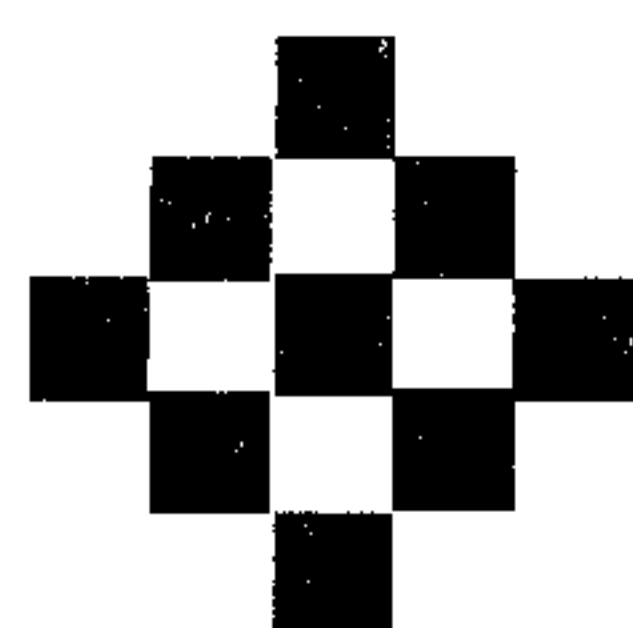
Se desconoce el mecanismo de acción exacto de eszopiclona como hipnótico, pero se cree que su efecto proviene de su interacción con el receptor GABA en los sitios de unión ubicados cerca o unidos alostéricamente a los receptores de benzodiazepinas.

Propiedades Farmacocinéticas

Se ha investigado la farmacocinética de eszopiclona en sujetos sanos (adultos y ancianos) y en pacientes con enfermedad hepática o renal. En adultos sanos, eszopiclona no se acumula con una administración única diaria, y su exposición es proporcional a la dosis dentro del rango de 1 a 6 mg.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



NOVOINSOMNIUM 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

Gador Ltda.*Absorción y Distribución*

Eszopiclona tiene rápida absorción después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de aproximadamente 1 hora después de la administración oral. Eszopiclona se une débilmente a las proteínas plasmáticas (52–59%). Esta baja unión a proteínas no debería ser afectada por interacciones a nivel de la ligadura protéica.

Metabolismo

Después de la administración oral, eszopiclona se metaboliza ampliamente por oxidación y demetilación. Sus metabolitos son (S)-zopiclona-N-óxido y (S)-N-desmetil zopiclona; el último compuesto se une a los receptores GABA con una potencia más baja que eszopiclona y el primer compuesto no muestra unión significativa a este receptor. En el metabolismo de eszopiclona están involucrados el CYP3A4 y CYP2E1. Eszopiclona no inhibe al CYP450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4.

Eliminación

Después de la administración oral, eszopiclona se elimina con una vida media promedio de 6 horas. Menos del 10% de la dosis de eszopiclona oral se elimina en orina como droga madre.

Efecto de los Alimentos

En los adultos sanos, la administración de eszopiclona después de una comida con alto contenido graso no modificó el área bajo la curva (ABC), produjo una disminución en la $C_{\text{máx}}$ media del 21% y retrasó la t_{max} en 1 hora. La vida media se mantuvo igual, aproximadamente 6 horas. Los efectos de eszopiclona para inducir el sueño pueden reducirse si se lo ingiere con o inmediatamente después de una comida con alto contenido graso.

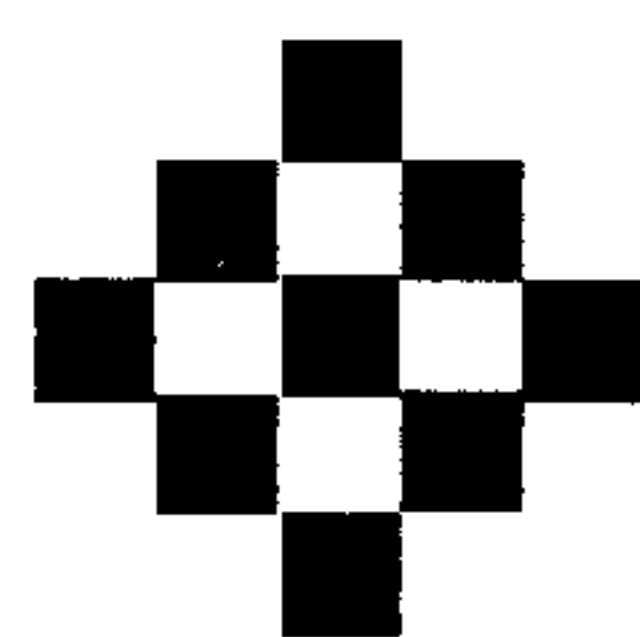
Poblaciones Especiales*Edad*

En comparación con adultos no ancianos, los sujetos de 65 años de edad y mayores presentaron un aumento del 41% en el ABC y una eliminación ligeramente prolongada de eszopiclona ($t_{1/2}$ de aproximadamente 9 horas). La $C_{\text{máx}}$ no se modificó. Por lo tanto, en los pacientes ancianos, la dosis inicial de NOVO INSOMNIUM® debe disminuirse a 1 mg y no debe exceder los 2 mg.

Sexo y Raza

La farmacocinética de eszopiclona es similar en hombres y mujeres, y entre las diferentes razas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



NOVOINSOMNIUM 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

Gador Ltda.*Disfunción Hepática*

La dosis de eszopiclona no debe aumentarse en más de 2 mg en pacientes con disfunción hepática severa. No es necesario ajustar las dosis en pacientes con disfunción hepática leve a moderada. NOVO INSOMNIUM® debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática severa ya que se duplica su ABC. (Ver *POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN*).

Disfunción Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal, ya que menos del 10% de la dosis de eszopiclona oral se elimina en orina como droga madre.

Interacciones Medicamentosas

Eszopiclona es metabolizada por el CYP3A4 y CYP2E1 mediante reacciones de demetilación y oxidación. No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre eszopiclona y paroxetina, digoxina o warfarina. La administración concomitante de eszopiclona y olanzapina no presentó interacción farmacocinética. Se observó una interacción farmacodinámica en la medición de las funciones psicomotoras. Eszopiclona y lorazepam disminuyeron sus $C_{\text{máx}}$ en un 22%. La administración concomitante de 3 mg de eszopiclona a sujetos que recibían 400 mg de ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, resultó en un incremento de 2,2 veces en el ABC de eszopiclona. No se espera que eszopiclona altere el clearance de fármacos metabolizados por las enzimas CYP450.

INDICACIÓN

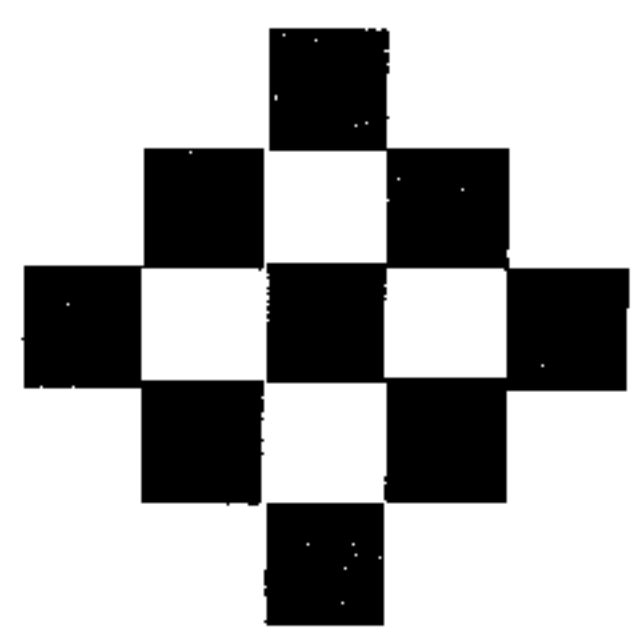
NOVO INSOMNIUM® está indicado para el tratamiento del insomnio temporal o crónico. ~~En estudios controlados en pacientes ambulatorios y en estudios polisomnográficos, eszopiclona administrada antes de acostarse disminuyó el tiempo de latencia al sueño y mejoró el mantenimiento del sueño. Hay estudios clínicos de 6 meses de duración que avalan la eficacia de eszopiclona en el tratamiento del insomnio. (Sleep 2003; 26(7):793-799)~~

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis de NOVO INSOMNIUM® debe individualizarse. La dosis inicial recomendada de NOVO INSOMNIUM® para la mayoría de los adultos no ancianos es de 2 mg *inmediatamente* antes de acostarse. Esta dosis puede iniciarse en 3 mg o comenzar con una cantidad menor y luego aumentarla a esa dosis, según indicación médica, ya que 3 mg son más eficaces para el mantenimiento del sueño.

La dosis inicial recomendada de NOVO INSOMNIUM® para pacientes ancianos cuyo problema principal es la dificultad de conciliar el sueño es de 1 mg *inmediatamente* antes de acostarse. En estos pacientes, la dosis puede aumentarse a 2 mg según

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



NOVOINSOMNIUM 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

Gador Ltda.

indicación médica. Para aquellos pacientes ancianos cuyo problema principal es la dificultad para mantener el sueño, la dosis recomendada es de 2 mg *inmediatamente* antes de acostarse.

Tomar NOVO INSOMNIUM® antes o inmediatamente después de una comida con alto contenido graso resulta en una absorción más lenta y se podría esperar una reducción en el efecto de NOVO INSOMNIUM® sobre el tiempo de latencia al sueño.

Poblaciones Especiales*Pacientes con disfunción hepática*

La dosis inicial de NOVO INSOMNIUM® debe ser de 1 mg en pacientes con disfunción hepática severa. NOVO INSOMNIUM® deberá administrarse con precaución en estos pacientes.

Administración concomitante con inhibidores CYP3A4

La dosis inicial de NOVO INSOMNIUM® no debe exceder a 1 mg en pacientes que utilizan en forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol). Si llegara a ser necesario, esta dosis puede incrementarse a 2 mg.

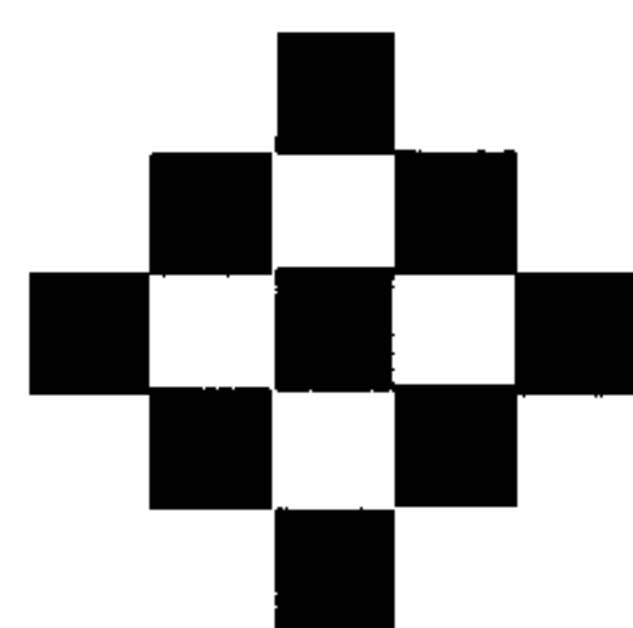
CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otro componente de este medicamento. Menores de 18 años. Insuficiencia respiratoria severa. Síndrome de apnea del sueño. Miastenia. Debido a la presencia de lactosa entre los componentes de este medicamento, el mismo está contraindicado en pacientes con galactosemia congénita, síndrome de malabsorción de glucosa y de galactosa o con déficit de lactasa. Embarazo y amamantamiento.

ADVERTENCIAS

Debido a que los trastornos del sueño pueden ser manifestaciones de un trastorno físico y/o psiquiátrico, el tratamiento sintomático del insomnio sólo debe iniciarse después de una evaluación minuciosa del paciente. La no remisión del insomnio después de los 7 a 10 días de tratamiento puede indicar la presencia de una enfermedad psiquiátrica y/o médica primaria que deberá ser evaluada. El empeoramiento del insomnio o la aparición de anomalías en el pensamiento o en la conducta puede ser consecuencia de un trastorno psiquiátrico o físico no reconocido. Tales hallazgos surgieron en el curso del tratamiento con fármacos sedantes/hipnóticos, incluyendo a eszopiclona. Debido a que algunos de los eventos adversos importantes de eszopiclona parecen estar relacionados con la dosis, es importante utilizar la dosis efectiva más baja posible, especialmente en ancianos (ver *POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN*).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



NOVOINSOMNIUM 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

Gador Ltda.

Se ha informado una variedad de cambios anormales de pensamiento y de conducta en relación con el uso de sedantes/hipnóticos. Algunos de estos cambios pueden estar caracterizados por la inhibición disminuida (por ejemplo, agresividad y extroversión que no parecen ser parte del carácter de la persona), similar a los efectos producidos por el alcohol y otros depresores del SNC (Sistema Nervioso Central). Otros cambios informados de la conducta han incluido conducta extraña, agitación, alucinaciones y despersonalización.

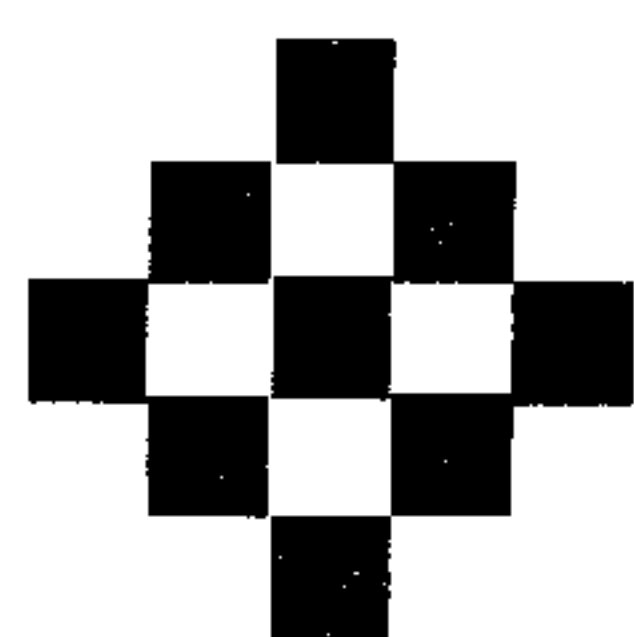
Han sido reportadas conductas complejas tales como "manejar dormido" (por ejemplo, manejar cuando no se está completamente despierto luego de la ingesta de un hipnótico sedante, con amnesia de este evento). Estos eventos pueden ocurrir en pacientes que nunca han sido tratados con hipnóticos sedantes o como así también en pacientes que sí lo fueron. Aunque esta conducta de "manejar dormido" puede ocurrir con eszopiclona sola, a dosis terapéuticas, el consumo de alcohol o de otros depresores del SNC en asociación con eszopiclona parece incrementar el riesgo de que ésta ocurra, así como también el uso de eszopiclona a dosis que excedan la dosis máxima recomendada. Debido al peligro para el paciente y la comunidad, la discontinuación de eszopiclona deberá ser fuertemente considerada en aquellos pacientes que reporten un episodio de "manejar dormido". Otras conductas complejas (por ejemplo, cocinar y comer, realizar llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales) han sido reportadas en pacientes que no están completamente despiertos, luego de la ingesta de hipnóticos sedantes. Como en los que "manejan dormidos", los pacientes usualmente no recuerdan estos eventos. Impredeciblemente pueden ocurrir amnesia y otros síntomas neuropsiquiátricos. En los pacientes primariamente deprimidos, se ha informado empeoramiento en la depresión, incluyendo pensamientos suicidas, en asociación con el uso de sedantes/hipnóticos.

En raras ocasiones, se puede determinar con seguridad si las conductas anormales enumeradas anteriormente son inducidas por el fármaco, si son de origen espontáneo o si son resultado de un trastorno psiquiátrico o físico subyacente. Sin embargo, la aparición de cualquier nuevo signo o síntoma preocupante en la conducta requiere de evaluación minuciosa e inmediata.

Después de la disminución rápida de la dosis o de la discontinuación abrupta del uso de sedantes/hipnóticos, se han informado signos y síntomas similares a aquellos asociados con el retiro de otros fármacos depresores del SNC.

Eszopiclona, como otros hipnóticos, presenta efectos depresores del SNC. Debido al rápido inicio de acción, eszopiclona sólo debe tomarse inmediatamente antes de acostarse o después de que el paciente se ha acostado y ha experimentado dificultad para conciliar el sueño. Los pacientes que reciben eszopiclona deben ser advertidos sobre realizar tareas peligrosas que requieran alerta mental o coordinación motora compleja (manejo de maquinarias o conducción de vehículos), después de tomar el fármaco, y deben ser advertidos sobre la dificultad potencial de la realización de dichas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



NOVOINSOMNIUM 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

Gador Ltda.

actividades el día posterior a la administración de eszopiclona. Eszopiclona, como otros hipnóticos, puede producir efectos aditivos depresores del SNC al co-administrarse con otros medicamentos psicotrópicos, anticonvulsivos, antihistamínicos, etanol y otros fármacos que producen, por sí solos, depresión del SNC. NOVO INSOMNIUM® no debe ingerirse con alcohol. Puede resultar necesario ajustar la dosis cuando NOVO INSOMNIUM® se administra con otros agentes depresores del SNC, debido a los efectos potencialmente aditivos.

Reacciones anafilácticas y anafilactoides severas: Han sido reportados raros casos de angioedema involucrando la lengua, glotis o laringe en pacientes luego de tomar la primera o subsiguiente dosis de hipnóticos sedantes, incluyendo eszopiclona. Algunos pacientes han tenido síntomas adicionales tales como disnea, obstrucción de garganta o náuseas y vómito que sugieren anafilaxis. Algunos pacientes han requerido terapia médica en departamentos de emergencias. Si el angioedema involucra la lengua, glotis o laringe, puede ocurrir obstrucción aérea y puede ser fatal. Los pacientes que desarrollen angioedema luego del tratamiento con eszopiclona, no deben ser expuestos nuevamente a esta droga.

PRECAUCIONES**General***Tiempo de Administración del Fármaco*

NOVO INSOMNIUM® debe administrarse inmediatamente antes de acostarse. Tomar un sedante/hipnótico mientras que todavía se está levantado puede resultar en dificultades en la memoria a corto plazo, alucinaciones, dificultades en la coordinación, vértigo y mareos.

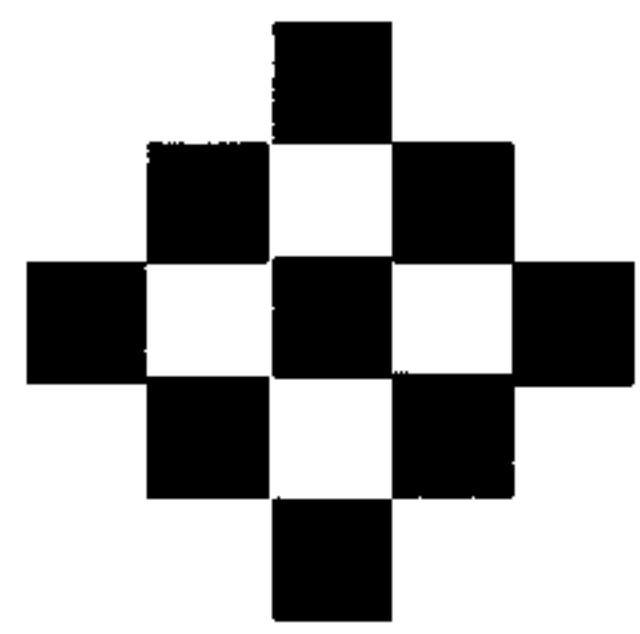
Uso en Pacientes Ancianos y/o Debilitados

El trastorno en el desempeño motor y/o cognitivo después de la exposición repetida o la sensibilidad inusual a los fármacos sedantes/hipnóticos constituye una preocupación en el tratamiento de esta población. La dosis inicial recomendada de NOVO INSOMNIUM® para estos pacientes es de 1 mg.

Uso en Pacientes con Enfermedades Concomitantes

La experiencia clínica con eszopiclona en pacientes con enfermedades concomitantes es limitada. Eszopiclona debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades o condiciones que podrían afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas. Un estudio realizado en voluntarios sanos no reveló efectos depresores respiratorios en dosis 2,5 veces superiores (7 mg) a la dosis de eszopiclona recomendada. Sin embargo, se recomienda precaución si se prescribe NOVO INSOMNIUM® a pacientes con función respiratoria comprometida severa (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



NOVOINSOMNIUM 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

Gador Ltda.

La dosis de NOVO INSOMNIUM® debe reducirse a 1 mg en pacientes con disfunción hepática severa. No parece necesario ajustar las dosis en sujetos con disfunción hepática leve o moderada. No parece necesario ajustar las dosis en sujetos con cualquier grado de disfunción renal, ya que menos del 10% de eszopiclona se elimina sin modificar en orina.

Se debe reducir la dosis de NOVO INSOMNIUM® en pacientes que reciben inhibidores del CYP3A4 potentes, tales como ketoconazol, durante el tratamiento con NOVO INSOMNIUM®. También se recomienda disminuir la dosis cuando se administra NOVO INSOMNIUM® con agentes que presentan efectos depresores del SNC conocidos.

Uso en Pacientes con Depresión

Los fármacos sedantes/hipnóticos deben administrarse con precaución en pacientes que presentan signos y síntomas de depresión. Pueden manifestarse tendencias suicidas en dichos pacientes y puede resultar necesario tomar medidas de protección. La sobredosificación intencional es más común en este grupo de pacientes; por lo tanto, debe prescribirse la cantidad mínima posible del fármaco para el paciente en todo momento.

Exámenes de laboratorio

No se recomiendan pruebas de laboratorio específicas.

Interacciones Medicamentosas*Fármacos activos en el SNC*

Etanol: se observó un efecto aditivo en el desempeño psicomotor con la administración concomitante de eszopiclona y etanol después de la administración de etanol.

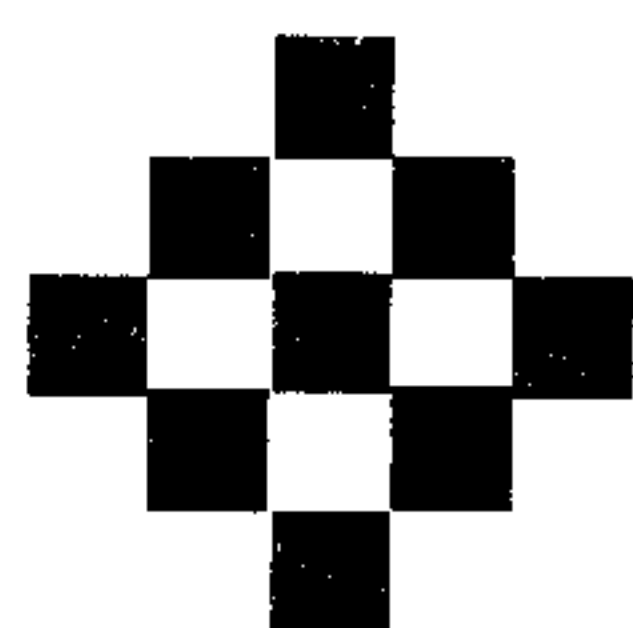
Paroxetina: la administración concomitante de dosis únicas diarias de eszopiclona y paroxetina no produjo interacción farmacocinética o farmacodinámica.

Lorazepam: la administración concomitante de dosis únicas de eszopiclona y lorazepam no presentó efectos clínicamente relevantes en la farmacodinamia o farmacocinética de ninguna de las drogas.

Olanzapina: la administración concomitante de eszopiclona y olanzapina produjo una disminución en el puntaje del DSST (medida objetiva de funcionamiento psicomotor usada para evaluar la sedación residual). La interacción fue solamente farmacodinámica.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



NOVOINSOMNIUM 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

Gador Ltda.*Drogas que inhiben el CYP3A4 (ketoconazol)*

El CYP3A4 es un paso metabólico principal para la eliminación de eszopiclona. El ABC de eszopiclona aumentó 2,2 veces con la administración concomitante de ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4. La $C_{máx}$ y la $t_{1/2}$ aumentaron 1,4 y 1,3 veces respectivamente. Se debería esperar que otros inhibidores potentes de CYP3A4 (itraconazol, claritromicina, nefazodona, troleandomicina, ritonavir, nelfinavir) tuvieran un efecto similar.

Drogas que inducen el CYP3A4 (rifampicina)

El ABC de la zopiclona racémica disminuyó un 80% por el uso concomitante de rifampicina, un potente inductor del CYP3A4. Se espera un efecto similar con eszopiclona.

Drogas altamente unidas a las proteínas plasmáticas

Eszopiclona no se encuentra altamente unida a las proteínas plasmáticas (52-59% de unión); por lo tanto, no se espera que la biodisponibilidad de eszopiclona sea sensible a las alteraciones en la unión a proteínas. La administración de eszopiclona a un paciente que recibe otro fármaco con alta unión proteica, no produce alteraciones en la concentración libre de ninguna de las drogas

Drogas con un estrecho Índice terapéutico

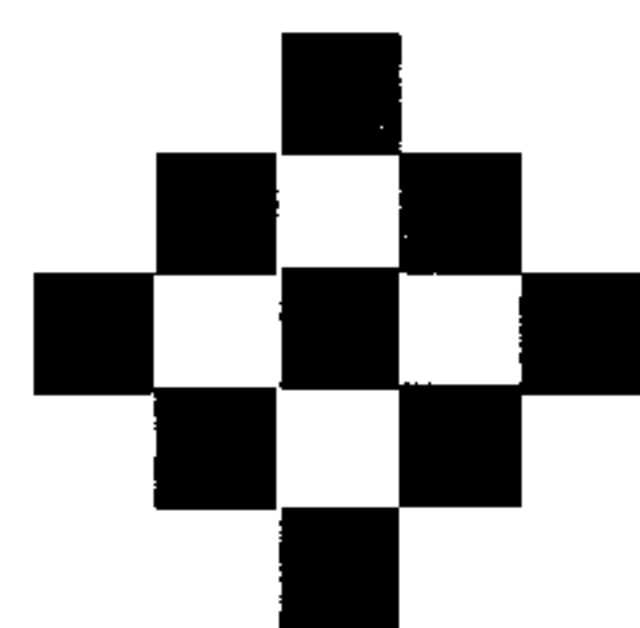
Digoxina: eszopiclona no afecta la farmacocinética de la digoxina.

Warfarina: eszopiclona no afecta la farmacocinética de la warfarina.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad*Carcinogénesis*

En un estudio sobre carcinogenicidad en ratas Sprague-Dawley en las cuales se administró eszopiclona por sonda oral, no se observó aumentos en los tumores. Sin embargo, en un estudio realizado en ratas Sprague-Dawley donde se administró zopiclona racémica a la dieta y se alcanzaron niveles plasmáticos de eszopiclona mayores a los alcanzados en el estudio antes mencionado, se observó un aumento en adenocarcinomas mamarios en las hembras y un aumento en adenomas y carcinomas foliculares de tiroides en los machos, en la dosis más alta. Se estima que los niveles plasmáticos de eszopiclona con esta dosis sean de 150 (para hembras) y 70 (para machos) veces más que la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH). Se desconoce el mecanismo del aumento de los adenocarcinomas mamarios. Se cree que el aumento en los tumores tiroideos se debe a los niveles aumentados de TSH secundario al metabolismo aumentado de las hormonas tiroideas circulantes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



NOVOINSOMNIUM 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

Gador Ltda.

En un estudio sobre carcinogenicidad en ratones B6C3F1 donde se agregó zopiclona racémica a la dieta, se observó un aumento en los carcinomas y adenomas pulmonares y un aumento en los fibromas y adenomas de la piel con la dosis más alta. Se estima que los niveles plasmáticos de eszopiclona con esta dosis son de 8 (hembras) y 20 (machos) veces superiores a la DMRH. Los tumores dérmicos se debieron a las lesiones de la piel inducidos por conducta agresiva, un mecanismo que no es relevante en humanos. Eszopiclona no aumentó los tumores en un bioensayo en un ratón transgénico p53 con dosis orales de hasta 300 mg/kg/día.

Mutagénesis

Eszopiclona resultó positiva en un ensayo de aberración cromosómica en linfoma de ratón y produjo una respuesta ambigua en el ensayo de aberración cromosómica en la célula de ovario de hámster chino. No resultó mutagénico o clastogénico en el ensayo Ames de mutación genética en bacterias, en un ensayo de síntesis de ADN no programado o en un ensayo *in vivo* de micronúcleos en médula ósea de ratón.

Zopiclona (S)-N-desmetil, un metabolito de eszopiclona, resultó positiva en los ensayos de aberración cromosómica de linfocito humano y de células de ovario de hámster chino. Resultó negativa en el ensayo de mutación bacteriana Ames, en un ensayo *in vitro* de aducto de ADN postmarcado con ^{32}P y en un ensayo de aberración cromosómica y de micronúcleos en médula ósea de ratón *in vivo*.

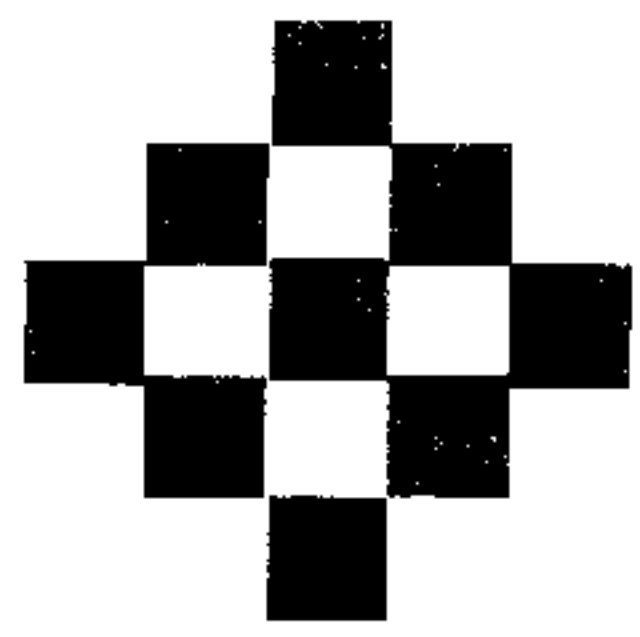
Deterioro de la Fertilidad

Se administró eszopiclona por sonda oral a ratas machos en dosis de hasta 45 mg/kg/día desde 4 semanas anteriores al apareamiento hasta el apareamiento y a las ratas hembras en dosis de hasta 180 mg/kg/día 2 semanas antes del apareamiento hasta el día 7 de embarazo. Se realizó un estudio adicional en el cual sólo se trataron ratas hembras, con hasta 180 mg/kg/día. Eszopiclona disminuyó la fertilidad, probablemente debido a los efectos tanto en machos como en hembras, sin embarazos en hembras cuando ambos, macho y hembra, se trataron con la dosis más alta; la dosis sin efecto en ambos sexos fue de 5 mg/kg (16 veces la DMRH sobre una base de mg/m^2). Otros efectos incluyeron pérdida aumentada de la pre-implantación, ciclos estrales anormales y disminuciones en el número de espermatozoides y en la motilidad y disminuciones en el espermatozoides morfológicamente anormal.

Embarazo – Categoría C

Eszopiclona administrada por sonda oral a ratas y conejas embarazadas durante el período de organogénesis no mostró evidencia de teratogenicidad hasta las dosis más altas analizadas (dosis de 800 y 100 veces más, respectivamente, que la DMRH sobre una base de mg/m^2). En la rata, se observaron reducciones leves en el peso del feto y evidencia de retraso en el desarrollo en dosis tóxicas para la madre.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



NOVOINSOMNIUM 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

Gador Ltda.

También se administró eszopiclona por sonda oral a ratas embarazadas a lo largo del embarazo y de la lactancia en dosis de hasta 180 mg/kg/día. En todas las dosis, se observaron pérdida post-implantación, disminución en el peso y sobrevida de la cría después del parto y respuesta de sobresalto aumentada de la cría.

No existen estudios adecuados y bien controlados con eszopiclona en mujeres embarazadas. Eszopiclona sólo debe usarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

Trabajo de Parto y Parto

Eszopiclona no presenta un uso establecido para el trabajo de parto y el parto.

Lactancia

Se desconoce si eszopiclona se elimina en leche materna. Debido a que muchos fármacos se eliminan en leche materna, NOVO INSOMNIUM® debe administrarse con precaución en mujeres que se encuentran amamantando.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de eszopiclona en niños menores de 18 años.

Uso Geriátrico

El patrón general de eventos adversos para los sujetos ancianos (edad promedio = 71 años) en estudios de 2 semanas con dosis nocturnas de 2 mg de eszopiclona no resultó diferente al observado en los adultos más jóvenes.

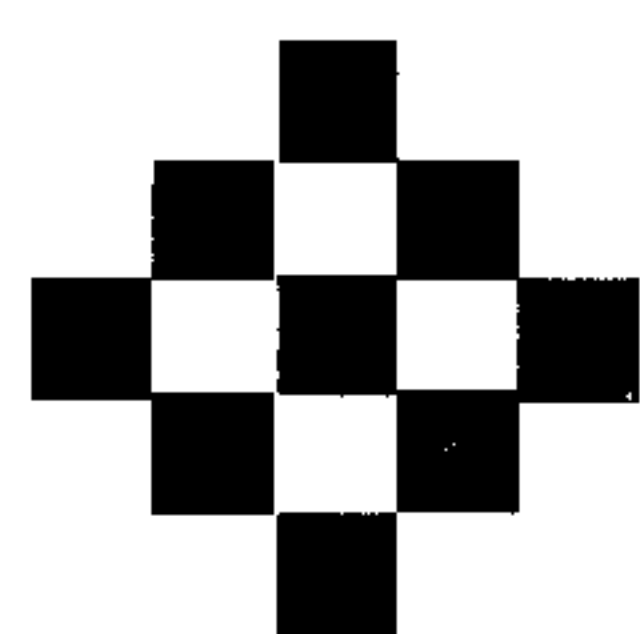
ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS

Eszopiclona es un agente hipnótico con una estructura química que no guarda relación con las benzodiazepinas, pero comparte algunas de las propiedades farmacológicas de éstas.

En un estudio sobre la responsabilidad en el abuso, realizado en individuos con antecedentes conocidos de abuso de benzodiazepinas, eszopiclona administrada en dosis de 6 y 12 mg produjo efectos eufóricos similares a los del diazepam 20 mg. En este estudio, con dosis 12 veces superiores a las dosis máximas recomendadas, se observó un aumento relacionado con la dosis en informes sobre amnesia y alucinaciones, tanto para eszopiclona como para diazepam.

La experiencia con los estudios clínicos con eszopiclona, no reveló evidencia de un síndrome serio de retiro. Sin embargo, se informaron los siguientes eventos adversos incluidos en los criterios del DSM-IV para el retiro de sedantes/hipnóticos sin complicaciones durante los estudios clínicos después de la sustitución con placebo que ocurrió dentro de las 48 horas después de la administración del último comprimido de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



NOVOINSOMNIUM 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

Gador Ltda.

eszopiclona: ansiedad, sueños anormales, náuseas y malestar estomacal. Estos eventos adversos informados ocurrieron con una incidencia del 2% o menor. El uso de benzodiazepinas y agentes similares puede provocar dependencia física y psicológica. El riesgo de abuso y dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento y con el uso concomitante de otros fármacos psiquiátricos. El riesgo también es mayor en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas, o antecedentes de trastornos psiquiátricos. Estos pacientes deberían recibir vigilancia minuciosa al recibir eszopiclona o cualquier otro hipnótico.

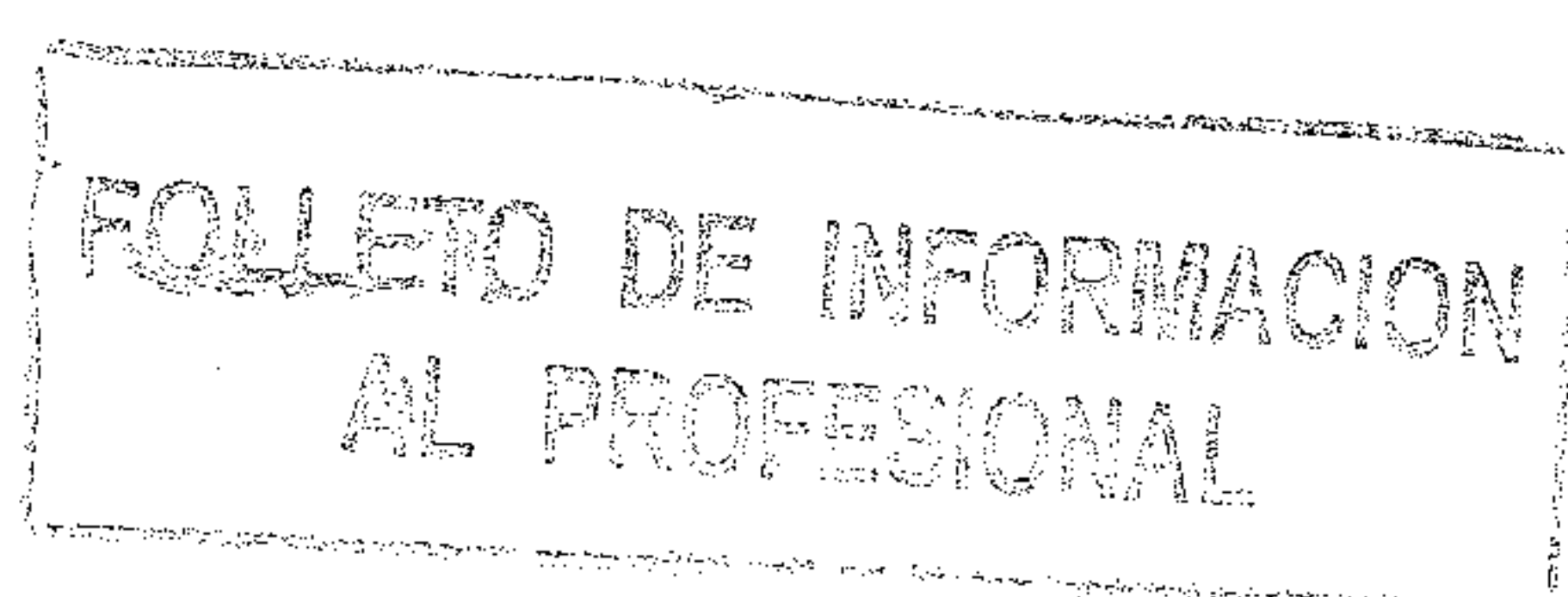
Tolerancia: Se puede desarrollar cierta pérdida de eficacia al efecto hipnótico de las benzodiazepinas y agentes del tipo de las benzodiazepinas después del uso repetido de estos fármacos durante unas pocas semanas. No se observó ningún tipo de desarrollo de tolerancia ante ningún parámetro de medición del sueño durante 6 meses.

EFFECTOS SECUNDARIOS*Eventos adversos resultantes de la discontinuación del tratamiento*

En un estudio a largo plazo de 6 meses de duración realizado en pacientes adultos con insomnio, el 7,2% de los pacientes que recibieron placebo y el 12,8% de los pacientes que recibieron 3 mg de eszopiclona discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso. No hubo ningún evento que resultara en la discontinuación del tratamiento a un porcentaje mayor al 2%. (*Sleep* 2003; 26(7):793-799)

Eventos adversos observados con una incidencia $\geq 2\%$ en estudios controlados con placebo

La Tabla 1 muestra la incidencia de los eventos adversos emergentes del tratamiento en un estudio de fase III controlado con dosis de 2 ó 3 mg de eszopiclona en adultos no-ancianos. La duración del tratamiento en este estudio fue de 44 noches. La tabla sólo incluye eventos que ocurrieron en el 2% o más de los pacientes tratados con 2 ó 3 mg de eszopiclona donde la incidencia en pacientes tratados con eszopiclona resultó mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo. (*Curr Med Res Opin* 2004; 20:1979-91)



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

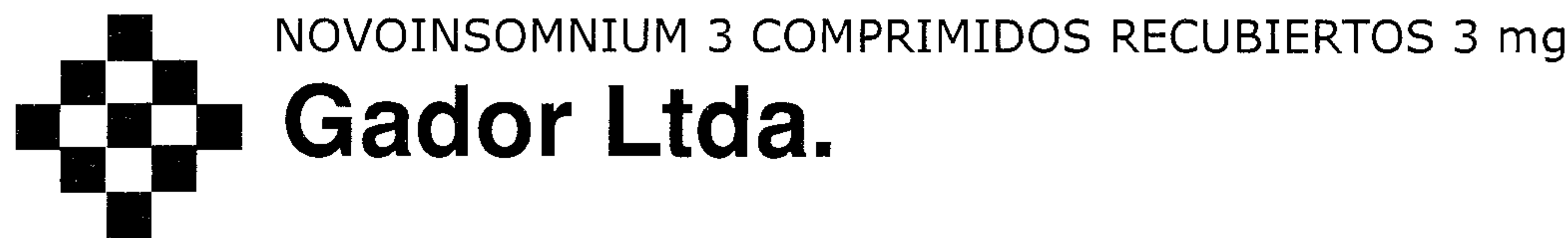
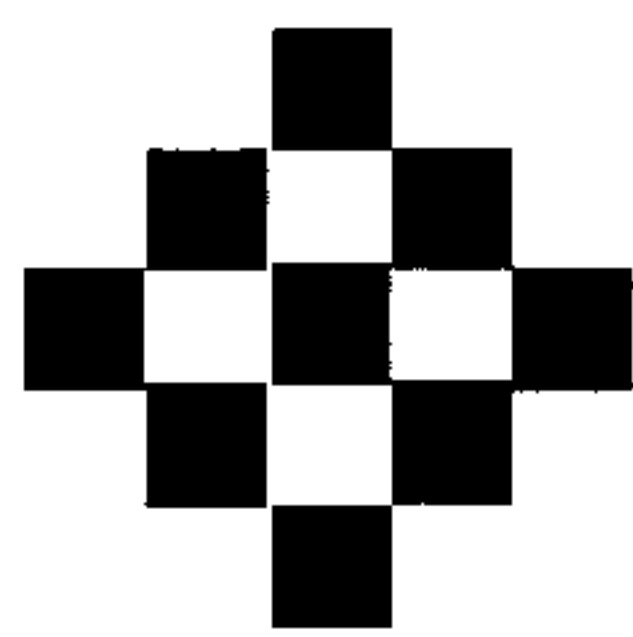


Tabla 1. Incidencia (%) de eventos adversos emergentes del tratamiento con eszopiclona, en un estudio de 6 semanas controlado con placebo, en pacientes adultos no ancianos

Evento Adverso	Placebo	Eszopiclona 2 mg	Eszopiclona 3 mg
Corporal			
Cefalea	13	21	17
Infecciones Virales	1	3	3
Sistema Digestivo			
Boca Seca	3	5	7
Dispepsia	4	4	5
Náuseas	4	5	4
Vómitos	1	3	0
Sistema Nervioso			
Ansiedad	0	3	1
Confusión	0	0	3
Depresión	0	4	1
Vértigo	4	5	7
Alucinaciones	0	1	3
Libido Disminuida	0	0	3
Nerviosismo	3	5	0
Somnolencia	3	10	8
Sistema Respiratorio			
Infecciones	3	5	10
Piel y Apéndices			
Rash	1	3	4
Sentidos Especiales			
Gusto	3	17	34
Desagradable			
Sistema Urogenital			
Dismenorrea	0	3	0
Ginecomastia	0	3	0

Estos eventos adversos sugieren una relación directa con la dosis. La Tabla 2 muestra la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento en estudios combinados de Fase III controlados con placebo con eszopiclona en dosis de 1 ó 2 mg en adultos ancianos (edades 65-86). La duración del tratamiento de estos estudios fue de 14 días. La tabla incluye sólo aquellos eventos que ocurrieron en el 2% o más de los pacientes tratados con 1 ó 2 mg de eszopiclona donde la incidencia en pacientes tratados con eszopiclona resultó mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo. (*Sleep* 2003; 26(7):793-799)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



NOVOINSOMNIUM 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

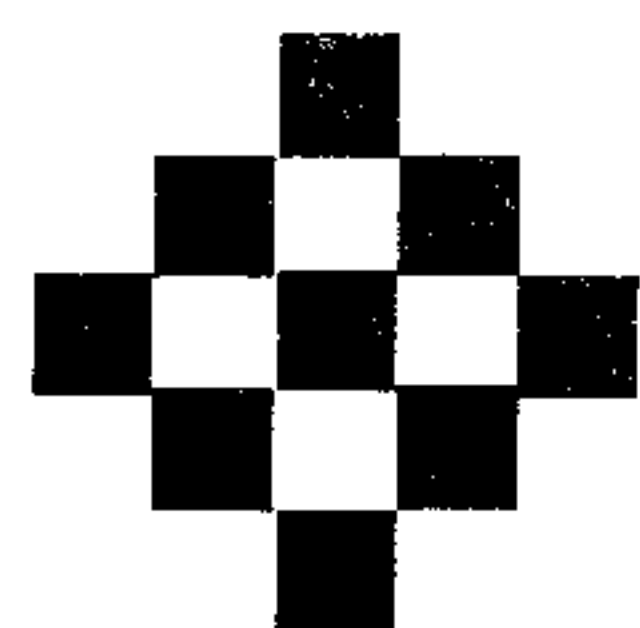
Gador Ltda.

Tabla 2. Incidencia (%) de eventos adversos emergentes del tratamiento con eszopiclona en adultos ancianos (65-86 años) en estudios de dos semanas controlados con placebo

Evento Adverso	Placebo	Eszopiclona 1 mg	Eszopiclona 2 mg
Corporal			
Daño Accidental	1	0	3
Cefaleas	14	15	13
Dolor	2	4	5
Sistema Digestivo			
Diarrea	2	4	2
Boca Seca	2	3	7
Dispepsia	2	6	2
Sistema Nervioso			
Sueños Anormales	0	3	1
Vértigo	2	1	6
Nerviosismo	1	0	2
Neuralgia	0	3	0
Piel y Apéndices			
Prurito	1	4	1
Sentidos Especiales			
Gusto Desagradable	0	8	12
Sistema Urogenital			
Infección del Tracto Urinario	0	3	0

Estas cifras no pueden utilizarse para predecir la incidencia de los eventos adversos en el curso de la práctica médica usual debido a que las características del paciente y otros factores pueden diferir de aquellos que prevalecieron en los estudios clínicos. De la misma forma, las frecuencias mencionadas no pueden compararse con las cifras obtenidas de otras investigaciones clínicas que incluyeron diferentes tratamientos, usos e investigadores. Sin embargo, las cifras citadas brindan al médico que prescribe una base para estimar los aportes relativos de los factores farmacológicos y no-farmacológicos a la tasa de incidencia de eventos adversos en la población estudiada. Los eventos descriptos a continuación se incluyen clasificados adicionalmente por sistema orgánico y listados en orden de disminución de frecuencia según las siguientes definiciones: eventos adversos frecuentes son los que se producen al menos en 1/100 pacientes; eventos adversos ocasionales son los que se producen al menos en 1/100 a 1/1000 pacientes; eventos raros son los que se producen en menos de 1/1000 pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



NOVOINSOMNIUM 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

Gador Ltda.

A pesar de que los eventos mencionados ocurrieron durante el tratamiento con eszopiclona, no fueron necesariamente causados por dicha medicación.

Corporal: **Frecuentes:** dolor de pecho. **Ocasionales:** reacción alérgica, celulitis, edema facial, fiebre, halitosis, insolación, hernia, malestar general, rigidez en la nuca, fotosensibilidad.

Sistema Cardiovascular: **Frecuentes:** migraña. **Ocasionales:** hipertensión. **Raros:** tromboflebitis.

Sistema Digestivo: **Ocasionales:** anorexia, colelitiasis, aumento del apetito, melena, ulceración bucal, sed, estomatitis ulcerativa. **Raros:** colitis, disfagia, gastritis, hepatitis, hepatomegalia, daño hepático, úlcera gástrica, estomatitis, edema lingual, hemorragia rectal.

Sistema Hemático y Linfático: **Ocasional:** anemia, linfadenopatía.

Metabolismo y Nutrición: **Frecuentes:** edema periférico. **Ocasionales:** hipercolesterolemia, aumento de peso, pérdida de peso. **Raros:** deshidratación, gota, hiperlipemia, hipokalemia.

Sistema Músculo-esquelético: **Ocasionales:** artritis, bursitis, trastorno articular (principalmente tumefacción, rigidez y dolor), calambres en los miembros inferiores, miastenia, espasmos. **Raros:** artrosis, miopatía, ptosis.

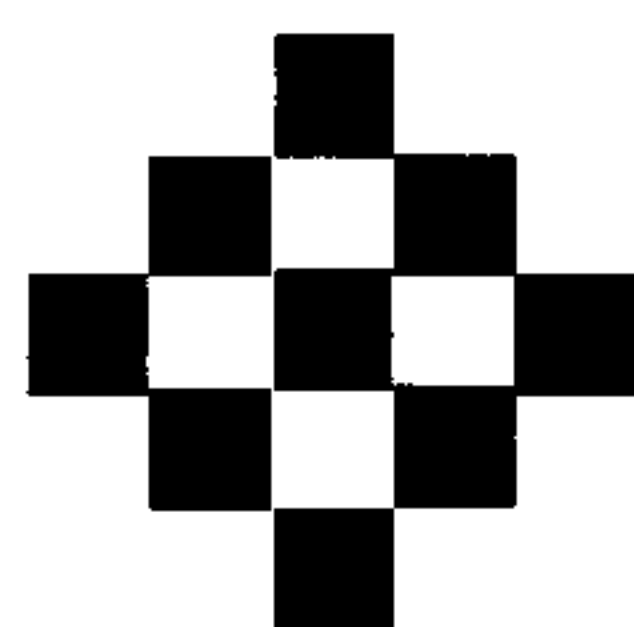
Sistema Nervioso: **Ocasionales:** agitación, apatía, ataxia, labilidad emocional, hostilidad, hipertonía, hiperestesia, incoordinación, insomnio, trastornos de memoria, neurosis, movimientos incontrolables del ojo, parestesias, disminución de los reflejos, pensamientos anormales, vértigo. **Raros:** marcha anormal, euforia, hiperestесias, hipoquinesias, neuritis, neuropatía, estupor, temblores.

Sistema Respiratorio: **Ocasionales:** asma, bronquitis, disnea, epistaxis, hipo, laringitis.

Piel y Apéndices: **Ocasionales:** acné, alopecia, dermatitis por contacto, piel seca, eczema, decoloración de la piel, sudoración, urticaria. **Raros:** eritema multiforme, furunculosis, herpes zoster, hirsutismo, rash máculo-papular, rash vesículo-buloso.

Sentidos Especiales: **Ocasionales:** conjuntivitis, ojo seco, dolor de oído, otitis externa, otitis media, tinnitus, trastorno vestibular. **Raros:** hiperacusia, iritis, midriasis, fotofobia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



NOVOINSOMNIUM 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

Gador Ltda.

Sistema Urogenital: **Ocasionales:** amenorrea, edema mamario, agrandamiento de mamas, tumor mamario, dolor de mamas, cistitis, disuria, secreción anormal de los pezones, hematuria, cálculos renales, dolor renal, mastitis, menorragia, metrorragia, trastornos de la frecuencia urinaria, incontinencia urinaria, hemorragia uterina, hemorragia vaginal, vaginitis. **Raros:** oliguria, pielonefritis, uretritis.

SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO

En los estudios clínicos con eszopiclona, se informó un caso de sobredosificación con hasta 36 mg de eszopiclona en el cual el sujeto se recuperó completamente. Los individuos se han recuperado en forma completa de las sobredosis con zopiclona racémica con hasta 340 mg (56 veces la dosis máxima recomendada de eszopiclona). Se puede esperar que los signos y síntomas de los efectos de sobredosis de los depresores del SNC se presenten como exageraciones de los efectos farmacológicos observados en las pruebas preclínicas. Se han descrito trastornos en el estado de conciencia que oscilan entre la somnolencia al coma. En raras ocasiones, se han informado instancias individuales de resultados fatales después de la sobredosis con zopiclona racémica en informes europeos posteriores a la comercialización, más frecuentemente relacionados con la sobredosis con otros agentes depresores del SNC.

Tratamiento recomendado

Deben emplearse medidas sintomáticas y asistenciales generales junto con un lavaje gástrico inmediato cuando resulte apropiado. Se deben administrar líquidos intravenosos según sea necesario. El flumazenil puede resultar útil. Como en todos los casos de sobredosificación con un fármaco, se deberá monitorear la respiración, el pulso, la presión sanguínea y otros signos apropiados; además de emplearse medidas generales de asistencia. Se debe monitorear la hipotensión y la depresión del SNC y tratarse con una intervención médica apropiada.

No se ha determinado el valor de la diálisis en el tratamiento de la sobredosificación.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

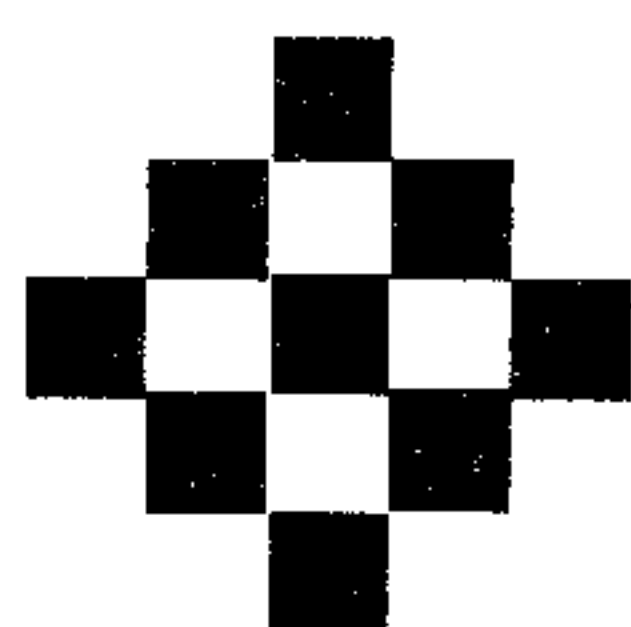
En su envase original a temperatura ambiente, hasta 30°C
Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

CONDICIÓN DE VENTA

Venta bajo receta médica en establecimientos Tipo A.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



NOVOINSOMNIUM 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

Gador Ltda.

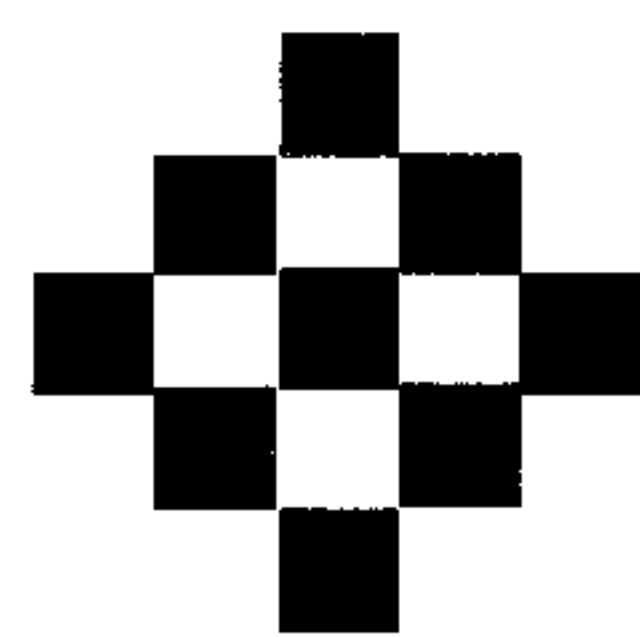
Elaborado por Gador S.A.
Darwin 429, Buenos Aires, Argentina

Importado y Distribuido en Chile por:
Gador Limitada
San Isidro 471, Local 6, Santiago, Chile

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blaschke G, Hemplel G, Muller W. Preparative and analytical separation of the zopiclone enantiomers and determinatio of their affinity to the benzodiazepine receptor binding site. Chirality 1993; 5:419-421.
2. Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep. Neuroscience 2002; 111: 231-239.
3. Byrnes JJ, Greenblatt DJ, Miller LG. Benzodiazepine receptor binding of nonbenzodiazepines in vivo: alpidem, zolpidem and zopiclone. Brain Res Bull 1992; 29(6):905-8.
4. Trifiletti RR, Snyder SH. Anxiolytic cycloprrolones zopiclone and suriclone bind to a novel site linked allosterically to benzodiazepine receptors. Mol Pharmacol 1984, 26: 458-469.
5. Concas A, Serra M, Santoro G, Maciocco E, Cuccheddu T, Biggio G. The effect of cyclopyrrolones on GABAA receptor function is different from that of benzodiazepines. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1993; 350: 294-300.
6. Carlson JN, Haskew R, Wacker J, Maisonneuve IM, Glick ST, Jerussi TP. Sedative and anxiolytic effects of zopiclone's enantiomers and metabolite. Eur J Pharmacol 2001; 415:181-189.
7. Rosenberg R, Caron J, Roth T, Amato D. An assesment of the efficacy and safety of eszopiclone in the treatment of transient insomnia in healthy adults. Sleep 2005; 6:15-22.
8. Zammit GK, McNabb LJ, Caron J, Amato DA, Roth T. Efficacy and safety of eszopiclone across 6-weeks of treatment for primary insomnia. Curr Med Res Opin 2004; 20 (12):1979-1991.
9. Krystal Ad, Walsh JK, Laska Em Caron J, Amato DA, Wessel TC, Roth T. 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; 26:793-799.
10. Roth T, Walsh JK, Krystal A, Wessel T, Roehrs, T. An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



NOVOINSOMNIUM 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg

Gador Ltda.

Sleep Med 6 2005; 6:487-495.

11. Scharf M, Erman M, Rosenberg R, Seider D, McCall WV, Amato D, Wessel TC. A 2 week efficacy and safety study of eszopiclone in elderly patients with primary insomnia. Sleep 2005;28 (6):720-727.

12. McCall W V, Erman M, Krystal A, Rosenberg R, Scharf M, Zammit GK, Wessel T. A polysomnography study of eszopiclone in elderly patients with insomnia. Curr Med. Res. 2006;22 (9):1633-1642.

13. Fava M, McCall WV, Krystal A, Wessel T, Rubens R, Caron J, Amato D, Roth T. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. Biol Psychiatry 2006; 59(11):1052-60.

14. Soares CN, Joffe H, Rubens R, Caron J, Roth T, Cohen L. Eszopiclone in patients with insomnia during perimenopause and early postmenopause: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2006; 108:1402-1410.

15. Halas C. Eszopiclone. Am J Health-Syst Pharm 2006; 63:41-48.

16. Prospecto de Novo Insomnium®, Gador S.A

17. Fernandez C, Alet P, Davrinche C, Adrien J, Thuillier A, Farinotti R, Gimenez F. Stereoselective distribution and stereoconversion of zopiclone enantiomers in plasma and brain tissues in rats. J Pharm Pharmacol 2002; 54(3):335-340.

18. Najib J. Eszopiclone, a nonbenzodiazepine sedative-hypnotic agent for the treatment of transient and chronic insomnia. Clin Ther 2006; 28:491-516.

19. Drugbank: Interactions for eszopiclone.
<http://redpoll.pharmacy.ualberta.ca/drugbank/drugBank/drugFile/in/APRD00431.html>
(9 de diciembre, 2006)

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL