

ESZOPICLONA

Venta Bajo Receta Archivada - Lista IV
Industria Argentina

Fórmulas:

Miapax 2 mg.: cada comprimido recubierto contiene: eszopiclona 2,00 mg. Excipientes: almidón de maíz 18,00 mg, lactosa 71,20 mg, povidona K-30 4,97 mg, celulosa microcristalina 12,00 mg, croscarmelosa sódica 6,00 mg, estearato de magnesio 2,40 mg, talco 4,88 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E-15 1,12 mg, bióxido de titanio 1,50 mg, sacarina sódica 0,07 mg, propilenglicol 0,23 mg, polietilenglicol 6000 0,46 mg, polietilenglicol 400 0,17 mg.

Miapax 3 mg.: cada comprimido recubierto contiene: eszopiclona 3,00 mg. Excipientes: almidón de maíz 27,00 mg, lactosa 106,80 mg, povidona K-30 7,43 mg, celulosa microcristalina 18,00 mg, croscarmelosa sódica 9,00 mg, estearato de magnesio 3,60 mg, talco 7,21 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E-15 1,58 mg, bióxido de titanio 2,07 mg, sacarina sódica 0,09 mg, propilenglicol 0,32 mg, polietilenglicol 6000 0,67 mg, polietilenglicol 400 0,23 mg, azul brillante laca aluminica 9,30 µg, amarillo de quinolina laca aluminica 9,30 µg.

Acción Terapéutica: hipnótico.

Indicaciones: tratamiento del insomnio crónico o transitorio.

Acción Farmacológica: el mecanismo preciso de acción de la Eszopiclona como hipnótico es desconocido, pero se cree que su efecto proviene de su interacción con complejos GABA-receptor a nivel de los sitios de ligadura localizados en la proximidad de los receptores benzodiazepínicos. La Eszopiclona es un hipnótico no benzodiazepínico, siendo un derivado de las pirrolopirazinas con una estructura química no relacionada a las pirazol opirimidinas, imidazopiridinas, benzodiazepinas, barbitúricos u otras drogas con propiedades hipnóticas.

Farmacocinética: tras la administración oral, la Eszopiclona es rápidamente absorbida; alcanza concentraciones plasmáticas pico en aproximadamente 1 hora, con una vida media de 6 horas. No presenta acumulación con una única dosis diaria. Su débil ligadura a proteínas plasmáticas (52-59%), asegura la falta de interacción con drogas de alta ligadura proteica. La relación sangre/plasma para la Eszopiclona es menor de 1, lo que indica la ausencia de captación selectiva por eritrocitos. La Eszopiclona es extensamente metabolizada por oxidación y desmetilación, siendo los principales metabolitos plasmáticos la S-zopiclona-N-óxido y la S-N-desmetilsopiclona. Éste se une a los receptores GABA con una potencia sustancialmente menor a la de Eszopiclona, mientras que aquél no se liga a dicho

1

inhibitorios (como agresividad o comportamiento extrovertido), remediando la acción inhibitoria del alcohol y otros depresores centrales. Otros cambios observados en la conducta incluyen: agitación, alucinaciones, despersonalización, amnesia y, en pacientes depresivos, agravamiento de la depresión, incluyendo pensamientos suicidas.

Si bien raramente puede determinarse si algunos de los trastornos de conducta mencionados anteriormente son inducidos por la medicación, de aparición espontánea, o derivados de alguna alteración física o psíquica subyacente, la aparición de algún cambio llamativo en el comportamiento del paciente requiere evaluación inmediata y cuidadosa.

La suspensión brusca de la medicación hipnosédante puede generar síntomas similares a los cuadros de abstinencia por otras drogas depresoras del SNC.

Considerando que la Eszopiclona tiene efectos depresores sobre el SNC, y por su rápido inicio de acción, debe ingerirse inmediatamente antes de acostarse o cuando, ya en cama, presenta dificultades para conciliar el sueño. Los pacientes que reciben Eszopiclona deben ser prevenidos contra la realización de ocupaciones riesgosas que requieran un completo estado de alerta o de coordinación motora (como operar maquinarias o manejar vehículos) tras ingerir la droga, y se debe considerar que dichas actividades pueden complicarse durante el día siguiente a la toma.

La Eszopiclona puede potenciar los efectos depresores sobre el SNC de otras medicaciones psicotrópicas, anticonvulsivantes, antihistamínicos y etanol cuando se administran juntas. La Eszopiclona no debe ser administrada con alcohol. Cuando se indica junto con otros depresores centrales debe ajustarse la dosis de Eszopiclona para evitar los efectos adictivos.

Precauciones: la Eszopiclona debe tomarse inmediatamente antes de acostarse ya que si se ingiere cuando todavía se está levantado puede generar problemas de memoria, alucinaciones, incoordinación y mareos.

En pacientes añosos o debilitados puede existir una sensibilidad exacerbada para los hipnosédantes, con la aparición de trastornos motores y/o cognitivos. La dosis inicial recomendada de Eszopiclona en estos pacientes es de 1 mg.

La experiencia clínica con Eszopiclona en pacientes con enfermedades concomitantes es limitada, debiendo utilizarse con cuidado en pacientes con trastornos metabólicos o hemodinámicos. No se ha observado depresión respiratoria en un estudio clínico en voluntarios sanos que recibieron 7 mg de Eszopiclona. Sin embargo, se deberá administrar con cuidado en pacientes con función respiratoria alterada.

La dosis de Eszopiclona debe reducirse a 1 mg en pacientes con daño hepático severo, no siendo necesario ajustar la dosis cuando el fallo es leve o moderado. En pacientes con fallo renal no se requiere ajuste de dosis ya que menos del 10% de la droga se elimina sin cambios en la orina.

En pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, la dosis de Eszopiclona debe ser reducida. Igual conducta deberá seguirse cuando el paciente recibe agentes probadamente depresores del SNC.

Las drogas hipnosédantes deben administrarse con cuidado en pacientes con signos y síntomas de depresión. Estos pacientes pueden presentar tendencias suicidas e ingesta deliberada de sobredosis, por lo cual deberá prescribirse la menor

3

Trastornos de fertilidad: la Eszopiclona disminuyó la fertilidad en un test efectuado en ratas machos y hembras con dosis de hasta 180 mg/kg/día, siendo la dosis segura en ambos sexos de 5 mg/kg, que corresponde a 16 veces la dosis utilizada en humanos.

Embarazo: no existen estudios adecuados de Eszopiclona en mujeres embarazadas, debiendo utilizarse solo si el beneficio potencial justifica los riesgos eventuales para el feto. Estudios efectuados en ratas embarazadas mostraron disminución del peso fetal y trastornos del desarrollo utilizando dosis 200 veces superiores a las utilizadas en humanos.

Lactancia: se desconoce si la Eszopiclona es excretada en la leche materna, debiendo emplearse con cuidado en mujeres lactantes.

Uso pediátrico: no se ha establecido la seguridad y eficacia de la Eszopiclona en menores de 18 años.

Uso en geriatría: en un estudio efectuado en 287 pacientes añosos (65 a 86 años de edad), los efectos adversos observados no fueron diferentes a los que aparecen en adultos jóvenes, exhibiendo la droga una reducción significativa en la latencia del sueño y una mejoría en el mantenimiento del mismo en los pacientes ancianos.

Reacciones adversas: en un estudio placebo-control de fase 3 efectuado con dosis de 2 o 3 mg de eszopiclona en adultos jóvenes, con una duración de 44 días, los efectos adversos observados en $\geq 2\%$ de los pacientes, con una incidencia significativamente superior a la observada en el grupo placebo, fueron los siguientes: cefalea, infecciones virales, boca seca, dispepsia, náuseas, vómitos, ansiedad, confusión, depresión, mareos, alucinaciones, disminución de la libido, nerviosismo, somnolencia, infecciones respiratorias, rash cutáneo, disgeusia, dismenorrea y ginecomastia.

En un estudio placebo-control de fase 3 efectuado con dosis de 1 o 2 mg de Eszopiclona en ancianos (65-86 años), con una duración de 14 días, los efectos adversos observados en $\geq 2\%$ de los pacientes, con una incidencia significativamente superior a la observada en el grupo placebo, fueron los siguientes: heridas accidentales, cefalea, dolores corporales, boca seca, diarrea, dispepsia, pesadillas, mareos, nerviosismo, neuralgias, prurito, disgeusia e infecciones urinarias.

En un estudio efectuado en 1.550 pacientes tratados con dosis de 1 a 3,5 mg/día de Eszopiclona los efectos adversos observados fueron los siguientes:

Generales: frecuentes ($\geq 1\%$): dolor de pecho; Infrecuentes (0,1 a 1%): reacciones alérgicas, celulitis, edema de cara, fiebre, halitosis, golpe de calor, hernias, rigidez de cuello, fotosensibilidad.

Sistema cardiovascular: frecuentes: migraña. Infrecuentes: hipertensión. Raras (< 0,1%): tromboflebitis.

Sistema digestivo: infrecuentes: Anorexia, colelitiasis, hiperorexia, melena, úlcera bucales, sed. Raras: colitis, disfgia, gastritis, hepatitis, hepatomegalia, estomatitis, edema de lengua, proctorragia.

Sistema hemático: infrecuentes: anemia, adenopatías.

Sistema musculoesquelético: infrecuentes: artritis, bursitis, astralgias, calambres, miastenia. Raros: artrosis, miopatía.

Sistema Nervioso: infrecuentes: apatía, ataxia, agitación, hipertonia, incoordinación, insomnio, trastorno de memoria, nistagmus, parestesias, hiporreflexia, vértigo, dificultad de concentración. Raras: marcha anormal, euforia, hiperestesia, hipokinesia, neuropatía, estupor, temblor.

5

Presentación:

Miapax 2 mg: envases con 30 comprimidos recubiertos.

Miapax 3 mg: envases con 30 comprimidos recubiertos.

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15° y 30° C.

- Mantener alejado del alcance de los niños.

7

receptor. Los estudios in vitro han demostrado que las enzimas CYP3A4 y CYP2E1 son responsables del metabolismo hepático de Eszopiclona. Se considera que un 75% de la dosis oral de Eszopiclona se eliminaría por vía urinaria, principalmente como metabolitos, mientras que menos del 10% de la droga es eliminada en forma libre, no metabolizada.

La administración de Eszopiclona inmediatamente después de una comida pesada y rica en grasas provoca una reducción del 21% en la concentración máxima alcanzada, retardando 1 hora la aparición del pico máximo plasmático. Por consiguiente los efectos de la Eszopiclona sobre el sueño pueden reducirse si la medicación es consumida en forma conjunta o inmediatamente después de una comida pesada y rica en grasas.

Ancianos: los mayores de 65 años presentan un aumento del 41% en el área bajo la curva (AUC) y una vida media de eliminación algo más prolongada (9 hs) respecto de los adultos jóvenes. En estos pacientes la dosis inicial de Eszopiclona no deberá exceder los 2 mg.

Sexo y raza: la farmacocinética de la Eszopiclona es similar tanto en hombres y mujeres, como en sujetos de distintas razas.

Fallo hepático: la Eszopiclona aumenta su área bajo la curva al doble en pacientes con daño hepático severo, sin presentar cambios en pacientes con deficiencia leve a moderada, por lo cual la dosis de Eszopiclona no deberá superar los 2 mg en pacientes con severo fallo hepático.

Fallo renal: no se requiere ajuste de dosis en pacientes con fallo renal ya que menos del 10% de la Eszopiclona administrada es excretada en la orina en forma libre.

Posología y Modo de administración: la dosis de Eszopiclona debe ser personalizada. La dosis inicial recomendada para los adultos jóvenes es de 2 mg inmediatamente antes de acostarse. Esta dosis puede aumentarse a 3 mg si es clínicamente necesario, ya que se considera que la dosis de 3 mg es más eficaz para el mantenimiento del sueño.

La dosis inicial en pacientes añosos con dificultades para conciliar el sueño es de 1 mg inmediatamente antes de acostarse, pudiendo aumentarse a 2 mg según necesidad. En pacientes añosos con dificultades para mantener el sueño la dosis inicial recomendada es de 2 mg.

La ingesta de comidas pesadas o ricas en grasas disminuye los efectos de la Eszopiclona.

En pacientes con fallo hepático severo la dosis inicial de Eszopiclona deberá ser de 1 mg. En pacientes que reciben medicamentos que inhiben fuertemente la enzima CYP3A4 la dosis inicial de Eszopiclona no debe exceder 1 mg, pudiendo elevarse a 2 mg según necesidad.

Contraindicaciones: no se ha descripto.

Advertencias: ya que los trastornos del sueño pueden ser la manifestación de algún trastorno físico o psíquico, el tratamiento sintomático del insomnio debe iniciarse sólo después de una evaluación cuidadosa del paciente. Cuando el insomnio no es controlado tras 7-10 días de tratamiento debe descartarse algún trastorno clínico o psiquiátrico.

Una variedad de pensamientos anormales y cambios de conducta han sido observados con el uso de hipnosédantes, como reducción en los mecanismos

2

dosis posible en estos casos.

No se recomiendan exámenes de laboratorio específicos para los pacientes que reciben Eszopiclona.

Interacciones medicamentosas

Drogas con actividad sobre el SNC.

Etanol: un efecto aditivo sobre el rendimiento psicomotor se observó con la coadministración de Eszopiclona y etanol (0,70 g/kg) durante las 4 hs posteriores a la ingesta de alcohol.

Paroxetina: la coadministración de 3 mg de Eszopiclona con 20 mg de paroxetina diariamente por 7 días no provocó interacciones farmacológicas.

Lorazepam: la coadministración de 3 mg de Eszopiclona con 2 mg de lorazepam no provocó interacciones farmacológicas.

Drogas que inhiben el CYP3A4

El sistema enzimático CYP3A4 es la principal vía metabólica para la eliminación de la Eszopiclona. La coadministración de ketoconazol, potente inhibidor de este sistema, aumentó más de 2 veces el área bajo la curva de la Eszopiclona mientras que la concentración máxima y la vida media se incrementaron en una vez y media. Se considera que otros inhibidores del CYP3A4 (itraconazol, claritromicina, nefazodona, troleandomicina, ritonavir, nelfinavir) pueden tener el mismo efecto.

Drogas que inducen el CYP3A4

El uso concomitante de rifampicina, potente inductor del CYP3A4, disminuye un 80% la exposición a zopiclona racémica, por lo cual un efecto similar puede esperarse con la Eszopiclona.

Drogas altamente ligadas a proteínas plasmáticas

En consideración a que la Eszopiclona no está fuertemente ligada a proteínas plasmáticas, la administración simultánea de alguna droga con fuerte ligadura proteica no altera las concentraciones de ambas drogas.

Drogas con índice terapéutico estrecho

La administración de Eszopiclona no afecta la farmacocinética de digoxina y warfarina.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Carcinogénesis: en un estudio efectuado en ratas con dosis de Eszopiclona 20 veces superior a la empleada en hombres y 80 veces superior a la empleada en mujeres, no se observó la aparición de tumores. En un estudio en ratas utilizando zopiclona racémica en altas dosis se observó un aumento en la incidencia de cáncer de mama en hembras y cáncer de tiroides en machos. Los niveles plasmáticos de Eszopiclona alcanzados en este estudio fueron 150 veces superiores a los observados en mujeres y 70 veces mayores a los alcanzados en hombres con las dosis usuales.

En un estudio efectuado en ratones con zopiclona racémica se observó un aumento en la incidencia de cáncer de pulmón, fibromas cutáneos y sarcomas.

Mutagénesis: la Eszopiclona fue positiva en el test de aberración cromosómica del linfoma de ratón, siendo negativa en los test Ames de mutación genética bacteriana, en el test de síntesis de ADN y en el test de médula ósea de ratón in vivo.

4

Sistema Respiratorio: infrecuentes: asma, bronquitis, disnea, epistaxis, hipo, laringitis.

Sistema Urogenital: infrecuentes: amenorrea, turgencia mamaria, neoplasias mamarias, mastalgia, cistitis, disuria, galactorrea, hematuria, nefrolitiasis, metrorragia, incontinencia urinaria, hemorragia vaginal, vaginitis. Rara: oliguria, uretritis, pielonefritis.

Metabólicos: frecuentes: edemas. Infrecuentes: aumento o pérdida de peso, hipercolesterolemia. Raras: deshidratación, gota, hipokalemia.

Piel y Fanegas: infrecuentes: acné, alopecia, dermatitis, piel seca, eczema, sudoración, urticaria. Raras: Eritemia multiforme, forunculosis, herpes zóster, hirsutismo, rash.

Sentidos: infrecuentes: conjuntivitis, ojos secos, dolor de oído, otitis, tinnitus, trastornos vestibulares. Raros: hiperacusia, iritis, midriasis, fotofobia.

Abuso, dependencia y tolerancia: las experiencias clínicas con Eszopiclona no mostraron evidencias de síndrome de abstinencia importante. Sin embargo los siguientes efectos adversos fueron consignados durante las pruebas clínicas tras la sustitución de la droga por placebo: ansiedad, pesadillas, náuseas y malestar estomacal. Estos trastornos aparecieron con una frecuencia $\geq 2\%$. El uso de benzodiazepinas o drogas similares puede generar dependencia psíquica y física, aumentando este riesgo con la dosis y duración del tratamiento y con el uso concomitante de otras medicaciones psicotrópicas. El riesgo es también mayor en pacientes con antecedentes psiquiátricos o historia de abuso de alcohol y/o drogas. Estos pacientes deben ser vigilados cuidadosamente mientras reciben Eszopiclona. En relación con la tolerancia, alguna pérdida de eficacia del efecto hipnótico de las benzodiazepinas y agentes similares puede aparecer con el uso repetido. Utilizando criterios objetivos y subjetivos de eficacia la Eszopiclona mostró cierto desarrollo de tolerancia con la dosis de 3 mg en un estudio de 44 días de duración y en otro de 6 meses de duración.

Sobredosificación: existe experiencia clínica limitada en relación con la sobredosis por Eszopiclona. Se ha registrado un caso de sobredosis con 36 mg de la droga, con recuperación completa del paciente. Asimismo, se han registrado recuperaciones con sobredosis de hasta 340 mg de zopiclona racémica (equivalente a 56 veces la dosis máxima recomendada de Eszopiclona).

La sintomatología de la sobredosis muestra deterioro de la conciencia que va de la somnolencia al coma. Se han registrado raros casos de desenlace fatal en pacientes con sobredosis de zopiclona racémica, generalmente asociada con la sobredosis simultánea de otros depresores del SNC.

El tratamiento consistirá en medidas generales de sostén, y el empleo de lavaje gástrico según necesidad. El flumazenil puede ser útil. La hipotensión arterial y la depresión del SNC deben ser monitoreadas y tratadas apropiadamente. No se ha determinado la utilidad de la diálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

Medicamento Autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.089

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Buenos Aires - Tel (5411) 4633-3838

Contacto Comercial: info@casasco.com.ar

8