

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Datolán 7,5 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 7,5 mg de zopiclona.

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene: almidón de trigo (contiene gluten) 60 mg (ver sección 4.4), lactosa 31,525 mg. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Los comprimidos son comprimidos recubiertos con película, oblongos, blancos, ranurados en una cara. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Datolán está indicado en el tratamiento a corto plazo del insomnio en adultos.

La zopiclona sólo está indicada para el tratamiento de un trastorno intenso, que limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Utilice la dosis efectiva más baja. Datolán se debe tomar en una sola toma y no se debe readministrar durante la misma noche.

##### **Adultos**

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

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.

En ciertos casos puede ser necesaria una prolongación del periodo máximo de tratamiento; si esto ocurre, no se realizará sin una reevaluación del estado del paciente, ya que el riesgo de abuso y dependencia aumenta con la duración del tratamiento (ver sección 4.4).

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

## **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 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**

Forma de administración: vía oral únicamente.

## **4.3. Contraindicaciones**

Zopiclona está contraindicada en pacientes:

- Con hipersensibilidad conocida a la zopiclona o a alguno de los excipientes de este medicamento incluidos en la sección 6.1.
- Con miastenia gravis.
- Con insuficiencia respiratoria.
- Con síndrome de apnea del sueño grave.
- Con insuficiencia hepática severa.
- Que han experimentado previamente comportamientos complejos de sueño después de tomar zopiclona (ver sección 4.4).

## **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se debería identificar las causas del insomnio siempre que sea posible y tratar los factores subyacentes antes de prescribir el hipnótico.

### **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).

### **Insuficiencia psicomotora**

Al igual que otros medicamentos sedantes/hipnóticos, zopiclona tiene efectos depresores en el SNC.

El riesgo de insuficiencia psicomotora, incluyendo la habilidad para la conducción alterada, se eleva si:

- toma zopiclona en las 12 horas previas a realizar actividades que requieran estar mentalmente alerta,
- si toma una dosis más alta de la dosis recomendada o
- si se administra conjuntamente con otros depresores del SNC, alcohol u otros medicamentos que aumenten los niveles de zopiclona en sangre (ver sección 4.5).

Se debe prevenir a los pacientes que vayan a realizar tareas peligrosas tales como manejar maquinaria o conducir vehículos a motor, que requieren un estado de alerta mental o coordinación motora completos después de la administración de zopiclona y en particular durante las 12 horas siguientes a la administración.

### **Riesgos por el uso concomitante con opioides**

El uso concomitante de Datolán y opioides, puede dar lugar a sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados como Datolán con opioides debe reservarse para los pacientes en los que las opciones alternativas de tratamiento no son posibles.

Si se decide prescribir Datolán con opioides, se debe utilizar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible (ver también la recomendación de dosis general en la sección 4.2).

Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y su entorno para que conozcan estos síntomas (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 conducir al desarrollo de abuso y/o dependencia física y psíquica.

El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Los casos de dependencia han sido notificados con mayor frecuencia en pacientes tratados con Datolán durante más de 4 semanas. El riesgo de abuso y dependencia es también mayor en pacientes con historia de alteraciones psiquiátricas y/o de abuso de alcohol, sustancias o drogas. Datolán se debe utilizar con extrema precaución en pacientes con abuso actual o antecedentes de abuso de alcohol, sustancias o drogas o dependencia.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento irá acompañada de síntomas de retirada. Este puede consistir en dolores de cabeza, dolores musculares, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En casos graves, pueden aparecer los siguientes síntomas: alteración de la percepción de realidad, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones epilépticas.

### **Insomnio de rebote**

Se ha descrito un síndrome de carácter transitorio tras la retirada del tratamiento, caracterizado por la reaparición de los síntomas – aunque más acentuados – que dieron lugar a la instauración del mismo. Se puede acompañar por otras reacciones tales como cambios en el humor, ansiedad o trastornos del sueño e intranquilidad. Ya que la probabilidad de aparición de un fenómeno de retirada/rebote es mayor después de finalizar el tratamiento de Datolan bruscamente, especialmente después del tratamiento prolongado, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta su supresión definitiva y avisar a los pacientes.

### **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 del comprimido.

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 (noche completa de sueño) (ver sección 4.8 Reacciones adversas)
- y que deben tomar el comprimido justo antes de acostarse por la noche.

### **Otras reacciones psiquiátricas y paradójicas**

Los agentes sedantes/hipnóticos como zopiclona pueden producir otras reacciones psiquiátricas y paradójicas tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento anormal 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 comportamientos complejos del sueño, incluyendo casos de sonambulismo y otros comportamientos asociados tales como “conducir en estado de sonambulismo” cocinar, comer, llamar por teléfono o tener relaciones sexuales, con amnesia para estos acontecimientos, en pacientes que habían tomado zopiclona y que no estaban totalmente despiertos. Estos eventos pueden ocurrir después del primer uso o de cualquier uso posterior de zopiclona. Si un paciente experimenta comportamientos complejos del sueño, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Datolán, debido al riesgo para el paciente y otros (ver sección 4.3). El uso del alcohol y otros depresores del SNC con zopiclona, así como el uso de zopiclona a dosis que exceden la dosis máxima recomendada, parece aumentar el riesgo de estos comportamientos.

### **Ideación suicida/ intento de suicidio/ suicidio y depresión**

Algunos estudios epidemiológicos sugieren un aumento de la incidencia de ideación suicida, intento de suicidio y suicidio en pacientes con y sin depresión, tratados con benzodiazepinas y otros hipnóticos, incluyendo zopiclona. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal.

Al igual que con otros medicamentos sedantes/hipnóticos, se debe administrar Datolán con precaución en pacientes que presentan síntomas de depresión. La tendencia al suicidio podría estar presente, por lo tanto se deberá dar la menor cantidad de Datolán posible a estos pacientes para reducir el riesgo de una sobredosis intencionada por parte del paciente. Durante el uso de Datolán se puede desenmascarar una depresión pre-existente. Ya que el insomnio puede ser un síntoma de la depresión, el paciente debe ser reevaluado si el insomnio persiste.

### **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 seguridad y eficacia de zopiclona en niños y adolescentes menores de 18 años.

### **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **Almidón de trigo (contiene gluten)**

Este medicamento contiene niveles muy bajos de gluten (procedente de almidón de trigo) y es muy poco probable que le cause problemas si padece la enfermedad celíaca.

Un comprimido no contiene más de 6 microgramos de gluten.

Los pacientes con enfermedad distinta a la celíaca no deben tomar este medicamento.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### **Asociación no recomendada:**

#### **Alcohol**

La ingesta concomitante con alcohol no está recomendada. El efecto sedante de Ditolán 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, antidepresivos, 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 de la CYP450**

El efecto de la eritromicina en la farmacocinética de Ditolán se ha estudiado en 10 voluntarios sanos. 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 Ditolán 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 medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados como Ditolán con opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo sobre el SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4).

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **Embarazo**

No se recomienda el uso de zopiclona durante el embarazo.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

Zopiclona atraviesa la placenta.

Una gran cantidad de datos de mujeres embarazadas obtenidos de estudios cohortes (más de 1000 desenlaces del embarazo) no han demostrado evidencia de la aparición de malformaciones después de la exposición a benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, algunos estudios caso-control, notificaron un aumento de la incidencia de labio leporino y de paladar hendido con el uso de benzodiazepinas durante el embarazo.

Se han descrito casos de movimiento fetal reducido y variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal después de la administración de benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas durante el segundo y/o tercer trimestre del embarazo. La administración de benzodiazepinas o análogos de benzodiazepinas, incluyendo zopiclona, durante la última fase del embarazo o durante el parto se ha asociado con efectos en el neonato, como hipotermia, hipotonía, dificultades en la alimentación (“síndrome hipotónico del recién nacido”), y depresión respiratoria debidos a la acción farmacológica del medicamento. Se han notificado casos graves de depresión respiratoria neonatal.

Por otra parte, los niños nacidos de madres que tomaron agentes sedantes/hipnóticos de forma crónica durante las últimas fases del embarazo, pueden desarrollar dependencia física y pueden estar en riesgo de desarrollar síntomas de retirada en el periodo postnatal. Se recomienda una monitorización adecuada del recién nacido en el período postnatal.

Si se prescribe Datolán a una mujer en edad fértil, se le debe advertir que contacte con su médico para dejar de tomar el medicamento si tiene la intención de quedarse embarazada o si sospecha que está embarazada.

### 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**

Datolán 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.

Debido a sus propiedades farmacológicas y sus efectos sobre el sistema nervioso central, Datolán puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

El riesgo de insuficiencia psicomotora, incluyendo la habilidad para la conducción alterada, se eleva si:

- toma zopiclona en las 12 horas previas a realizar actividades que requieran estar mentalmente alerta,
- toma una dosis más alta de la dosis recomendada, o
- se administra conjuntamente con otros depresores del SNC, alcohol u otros medicamentos que aumenten los niveles de zopiclona en sangre (ver sección 4.5).

Se debe prevenir a los pacientes que vayan a realizar tareas peligrosas tales como manejar maquinaria o conducir vehículos a motor, que requieren un estado de alerta mental o coordinación motora completos después de la administración de zopiclona y en particular durante las 12 horas siguientes a la administración.

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.

### **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 ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no pueden 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, trastorno de la libido, irritabilidad, agresividad, alucinaciones

Frecuencia no conocida: intranquilidad, delirio, ataques de ira, alteraciones de la conducta (posiblemente asociadas con la amnesia) y comportamientos complejos del sueño incluyendo 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: disgeusia (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 tales como déficit de memoria, alteración de la atención, trastorno del habla

### **Trastornos oculares**

Frecuencia no conocida: diplopía

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Raras: disnea (ver sección 4.4)

Frecuencia no conocida: depresión respiratoria (ver sección 4.4)

### **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 de hipnóticos, incluida la zopiclona.

### **Síndrome de retirada**

Se ha notificado síndrome de retirada después de interrumpir el tratamiento con Datolán (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 desenmascarar una depresión preexistente.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

## **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 sintomático y de apoyo 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

#### Mecanismo de acción

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 GABA<sub>A</sub>, el cual regula la apertura del canal del ión cloruro.

#### Efectos farmacodinámicos

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 estudiadas y 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.

#### Eficacia clínica y seguridad

Un estudio objetivo sobre síntomas de abstinencia realizados con registros polisomnográficos, no reveló insomnio de rebote significativo tras un tratamiento de hasta 28 días. Otros estudios han demostrado también ausencia de tolerancia a la actividad hipnótica de la zopiclona para periodos de tratamiento de hasta 17 semanas.

### 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 o Biotransformación

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 aproximadamente 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 (aproximadamente el 80%), principalmente en forma de metabolitos libres (N-óxido y N-demetil derivados) y en las heces (aproximadamente 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, varios estudios han 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.

## Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Estudios realizados en animales (ratón, rata, conejo y perro) muestran que los valores de la  $DL_{50}$  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 anomalías 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**

Almidón de trigo, lactosa, hidrogenofosfato de calcio dihidrato, carboximetilalmidón sódico (tipo A) de patata, estearato de magnesio, agua purificada.

Barniz: hipromelosa, alcohol etílico, agua purificada, dióxido de titanio (E 171).

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede

### **6.3. Periodo de validez**

2 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Ninguna en especial

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Envase con 30 comprimidos recubiertos con película.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

FAES FARMA, S.A.  
Máximo Aguirre, 14  
48940 Leioa  
Bizkaia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Nº de Registro: 58.549

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 12 Abril 91  
Fecha de la última revalidación: 30 Diciembre 2009

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

junio 2022

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>