

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Siaten 7,5 mg comprimidos recubiertos con película.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 7,5 mg de zopiclona.

Excipientes:

- Lactosa: 31,525 mg
- Almidón de trigo: 60 mg sin gluten.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Los comprimidos son recubiertos con película, oblongos, blancos, ranurados en una cara.

El comprimido puede dividirse en dos mitades iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Insomnio: tratamiento del insomnio transitorio, de corta duración y crónico en adultos (incluyendo dificultades para iniciar el sueño, despertares nocturnos y despertar precoz).

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

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. De forma general la duración del tratamiento puede variar desde unos pocos días hasta dos semanas, con una duración máxima de cuatro semanas si se incluye la retirada gradual del medicamento.

El tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja recomendada. No debe excederse la dosis máxima. La prolongación del periodo máximo de tratamiento no se debe realizar sin una reevaluación del estado del paciente.

Duración del tratamiento:

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

#### Poblaciones especiales

##### **Adultos**

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

##### **Niños**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Siaten en niños y jóvenes menores de 18 años.

##### **Ancianos**

El tratamiento en ancianos y pacientes con función hepática alterada o insuficiencia respiratoria crónica se iniciará con dosis de 3,75 mg, 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 con función renal alterada comiencen el tratamiento con la dosis de 3,75 mg.

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

Forma de administración: por vía oral únicamente.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Miastenia gravis.
- Hipersensibilidad a la zopiclona o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia respiratoria severa.
- Síndrome de apnea del sueño.
- Insuficiencia hepática severa.

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

#### Tolerancia

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

#### Dependencia

El uso de sedantes/hipnóticos como zopiclona puede provocar el desarrollo de dependencia o abuso físico y psíquico. El riesgo de dependencia o abuso se incrementa con:

- la dosis y duración del tratamiento
- en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol y/o de drogas
- o si se asocia con alcohol y otros psicótrpos.

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

Insomnio de rebote y ansiedad: 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 bruscamente, 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. Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento por lo que, para disminuir el riesgo asociado, los

pacientes deberían asegurarse de que van a poder dormir de forma ininterrumpida durante 7-8 horas (ver Reacciones adversas) y que deben tomar el comprimido justo antes de acostarse por la noche.

#### Otras reacciones psiquiátricas y paradójicas

La zopiclona puede producir reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta (ver sección 4.8).

En caso de que esto ocurriera, se deberá suspender el tratamiento.

Estas reacciones son más frecuentes en ancianos.

#### Sonambulismo y comportamientos asociados

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

#### Depresión

Como con otros hipnóticos Siaten no debe considerarse como tratamiento de la depresión y puede incluso desenmascarar sus síntomas.

#### Grupos especiales de pacientes

Los ancianos 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 niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Siaten en niños y jóvenes menores de 18 años.

#### Conducción de vehículos

El alcohol incrementa el riesgo de que la zopiclona afecte negativamente a la capacidad de conducir. Se recomienda no conducir cuando se esté bajo tratamiento con zopiclona y cuando se esté tomando dicho medicamento conjuntamente con alcohol (Ver efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias).

#### **Advertencias sobre excipientes:**

Este medicamento contiene:

Lactosa: los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Almidón de trigo sin gluten

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

##### Asociación no recomendada:

La ingesta concomitante con alcohol no está recomendada. El efecto sedante 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.

El efecto de la eritromicina en la farmacocinética de la zopiclona se ha estudiado en 10 voluntarios sanos. El AUC de la zopiclona se incrementó en un 80% en presencia de eritromicina. Esto supone que la eritromicina puede inhibir el metabolismo de fármacos metabolizados por CYP 3A4. La consecuencia principal de este hecho es que el efecto de la zopiclona puede verse incrementado.

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

#### **4.6. Embarazo y lactancia**

No existen datos suficientes sobre Siaten para evaluar su seguridad durante el embarazo y la lactancia.

##### **Embarazo**

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

Si, por estricta exigencia, se administra el producto durante una fase tardía del embarazo, o a altas dosis durante el parto, es previsible que puedan aparecer efectos sobre el neonato como hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada.

Dado que los estudios sobre reproducción en animales no siempre pueden predecir la respuesta en humanos, el uso de Siaten no está recomendado durante el embarazo.

Los niños nacidos de madres que toman zopiclona de forma crónica durante el último periodo del embarazo pueden desarrollar dependencia física, pudiendo desencadenar un síndrome de abstinencia en el periodo postnatal.

##### **Lactancia**

Debido a que la zopiclona se excreta por la leche materna, su uso está contraindicado en madres lactantes.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria**

Debido a sus propiedades farmacológicas y a sus efectos en el sistema nervioso central, la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria puede verse negativamente afectada por la sedación, amnesia, dificultad en la concentración y deterioro de la función muscular que pueden aparecer como consecuencia del tratamiento. Este riesgo se incrementa con la ingesta concomitante de alcohol (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Además, los periodos de sueño insuficientes pueden incrementar el deterioro del estado de alerta (ver sección 4.5 Interacciones).

#### **4.8. Reacciones adversas**

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

##### **Trastornos del sistema nervioso**

Somnolencia durante el día, disminución del estado de alerta, confusión, embotamiento afectivo, cefalea, mareo, vértigo (ocurren predominantemente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen con la administración continuada).

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

#### **Trastornos oculares**

Diplopía (ocurre predominantemente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparece con la administración continuada).

#### **Trastornos gastrointestinales**

Sabor amargo: es el efecto secundario más comúnmente observado con zopiclona.

Dispepsia, náuseas, sequedad de boca.

#### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Reacciones cutáneas: prurito o rash.

#### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Hipotonía muscular, debilidad muscular, ataxia (ocurren predominantemente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen con la administración continuada).

#### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Fatiga.

#### **Trastornos del sistema inmunológico**

Angioedema y/o reacciones anafilácticas (muy raramente).

#### **Trastornos hepatobiliares**

Incrementos, de leves a moderados, de transaminasas y/o fosfatasa alcalina en suero.

#### **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Cambios en la libido.

#### **Trastornos psiquiátricos**

##### Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Al utilizar zopiclona o compuestos similares pueden aparecer raramente reacciones tales como intranquilidad, confusión, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otras alteraciones de la conducta posiblemente asociados con amnesia, somnambulismo (ver sección 4.4. Precauciones). Dichas reacciones pueden ser severas y aparecen más frecuentemente en ancianos.

#### **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. Precauciones y Advertencias).

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

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

Los síntomas que pueden aparecer por la retirada varían y pueden incluir insomnio de rebote, ansiedad, temblor, sudoración, agitación, confusión, cefalea, palpitations, taquicardia, delirio, pesadillas, alucinaciones e irritabilidad. En casos muy raros, pueden aparecer convulsiones.

#### **Depresión**

La utilización de zopiclona puede desenmascarar una depresión preexistente.

### **4.9. Sobredosis**

### **Signos y síntomas**

La sobredosificación 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, depresión respiratoria, raramente coma y muy raramente un desenlace mortal.

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, deberá administrarse carbón activado para reducir la absorción. Deberá 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.

Puede usar el flumazenilo como antídoto.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

**Grupo farmacoterapéutico:** Fármacos relacionados con benzodiazepinas. **Código ATC:** N05CF01

La zopiclona es un agente hipnótico del grupo de compuestos de las ciclopirrolonas. Tiene propiedades farmacológicas hipnóticas, sedantes, ansiolíticas, anti-convulsivantes 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.

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.

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**

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

##### Ancianos

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 deberá ser modificada en estos pacientes.

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

Estudios realizados en animales (ratón, rata, conejo y perro) muestran que los valores de la DL<sub>50</sub> 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 alteración 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 sin gluten, lactosa, hidrogenofosfato de calcio dihidrato, carboximetilalmidón sódico, estearato de magnesio.

Barniz: hipromelosa, dióxido de titanio (E 171).

### **6.2. Incompatibilidades**

No existen.

### **6.3. Período de validez**

3 años.

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

Conservar por debajo de 30°C.

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

Envase con 30 comprimidos.

Envase clínico con 500 comprimidos.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

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

ITALFARMACO, S.A.

San Rafael 3 – 28108 -Alcobendas (Madrid)

## **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Nº de Registro: 59.150

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

Fecha de la primera autorización: Julio de 1991.

Fecha de la renovación: Julio de 2006.

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

Mayo 2008.