

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esogno, 1 mg, tabletki powlekane
Esogno, 2 mg, tabletki powlekane
Esogno, 3 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Esogno, 1 mg, tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 1 mg eszopiklonu.

Esogno, 2 mg, tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 2 mg eszopiklonu.

Esogno, 3 mg, tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 3 mg eszopiklonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Esogno, 1 mg, tabletki powlekane
Jasnoniebieskie, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym oznakowaniem „1” po jednej stronie i o średnicy około 6,5 mm.

Esogno, 2 mg, tabletki powlekane
Białe, okrągłe obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym oznakowaniem „2” po jednej stronie i o średnicy około 6,5 mm.

Esogno, 3 mg, tabletki powlekane
Niebieskie, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym oznakowaniem „3” po jednej stronie i o średnicy około 6,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Esogno przeznaczony jest do leczenia bezsenności u dorosłych, zazwyczaj przez krótki okres.

Benzodiazepiny lub substancje o działaniu podobnym do benzodiazepin są wskazane tylko, jeśli zaburzenie snu jest ciężkie, powodujące pogorszenie jakości życia lub narażające pacjenta na skrajne cierpienie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli: Zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg. Dawkę można zwiększyć do 2 mg lub 3 mg, jeśli jest to klinicznie wskazane. Zaleca się stosowanie najniższej skutecznej dla pacjenta dawki eszopiklonu. Całkowita dawka nie powinna przekraczać 3 mg.

Eszopiklon należy przyjmować jednorazowo bezpośrednio przed snem. Nie należy powtarzać dawki w ciągu tej samej nocy.

Okres stosowania powinien być najkrótszy jak to możliwe do skutecznego leczenia i nie powinien przekraczać czterech tygodni, włączając w to okres zmniejszania dawki.

W niektórych przypadkach, np. w przypadku pacjentów z przewlekłą bezsennością, może być konieczne wydłużenie okresu stosowania do maksimum sześciu miesięcy (patrz punkt 5.1). Wymaga to regularnego monitorowania i oceny stanu pacjenta, ponieważ ryzyko nadużywania i uzależnienia rośnie wraz z wydłużającym się okresem stosowania (patrz punkt 4.4).

Interakcje z innymi lekami

Dawka nie może przekraczać 2 mg u pacjentów dorosłych przyjmujących ketokonazol lub inne silne inhibitory CYP3A4. U pacjentów w podeszłym wieku przyjmujących silne inhibitory CYP3A4, eszopiklon jest przeciwwskazany (patrz punkt 4.3). Dodatkowo, zmniejszenie dawki eszopiklonu może być konieczne podczas jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi o znanym działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy (patrz punkt 4.5).

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w wieku 65 lat i więcej:

Zalecana dawka początkowa dla pacjentów w podeszłym wieku wynosi 1 mg bezpośrednio przed snem. U tych pacjentów dawkę można zwiększyć do 2 mg, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.

Nie należy przekraczać zalecanych dawek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby:

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby nie jest wymagane zmniejszenie dawki (patrz punkt 5.2).

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby eszopiklon jest przeciwwskazany, ponieważ może wywołać encefalopatię (patrz punkt 4.3 i 5.2)

Zaburzenia czynności nerek:

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek nie jest wymagane zmniejszenie dawki (patrz punkt 5.2).

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek maksymalna zalecana dawka wynosi 2 mg.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować eszopiklonu u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat (patrz punkt 4.3). Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt Esogno przeznaczony jest do podawania doustnego.

Nie należy rozkruszać ani łamać tabletek przed połknięciem z uwagi na gorzki smak substancji czynnej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na zopiklon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- *Myasthenia gravis*
- Ciężka niewydolność oddechowa

- Zespół ciężkiego bezdechu sennego
- Ciężka niewydolność wątroby
- Pacjenci w podeszłym wieku przyjmujący jednocześnie silne inhibitory CYP3A4 (patrz punkt 4.5)
- Dzieci i młodzież poniżej 18 lat

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Należy w miarę możliwości zidentyfikować przyczynę bezsenności. Czynniki leżące u podstaw bezsenności powinny być leczone przed przepisaniem leku nasennego. Brak remisji bezsenności po 7-14 dniach leczenia może wskazywać na obecność pierwotnego zaburzenia psychicznego lub fizycznego, co wymaga ponownej oceny stanu pacjenta w regularnych odstępach czasu.

Przewlekłe zaburzenia oddychania

Należy zachować ostrożność przepisując eszopiklon pacjentom z niewydolnością oddechową, ponieważ wykazano, że benzodiazepiny i substancje o działaniu podobnym do benzodiazepin upośledzają czynność układu oddechowego.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem opioidów

Jednoczesne stosowanie eszopiklonu i opioidów może wywołać uspokojenie polekowe, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Z uwagi na to ryzyko, jednoczesne przepisywanie leków uspokajających takich jak benzodiazepiny lub ich pochodne, np. eszopiklon, z opioidami należy zarezerwować jedynie dla pacjentów, dla których inne metody leczenia nie są możliwe. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu eszopiklonu razem z opioidem, należy zastosować najniższą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy okres (patrz również ogólne zasady dawkowania w punkcie 4.2).

Należy dokładnie monitorować pacjenta w celu wykrycia oznak i objawów depresji oddechowej i uspokojenia polekowego. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów (jeśli dotyczy), aby zdawali sobie sprawę z tych objawów (patrz punkt 4.5).

Ryzyko uzależnienia

Stosowanie benzodiazepin i substancji o działaniu podobnym do benzodiazepin takich jak eszopiklon może prowadzić do fizycznego i psychicznego uzależnienia.

Ryzyko uzależnienia wzrasta:

- razem z dawką i czasem trwania leczenia,
- u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie i (lub) nadużywaniem alkoholu, leków lub innych substancji,
- u pacjentów z zaburzeniami osobowości.

Jeśli występuje uzależnienie fizyczne, nagłemu przerwaniu leczenia będą towarzyszyły objawy odstawiennne. Mogą one obejmować ból głowy, ból mięśni, skrajny niepokój, napięcie, niepokój ruchowy, stan splątania i rozdrażnienie. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić następujące objawy: derealizacja, depersonalizacja, przeczulica słuchowa, drętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i kontakt fizyczny, omamy lub napady padaczkowe.

Pacjenci wymagający przedłużonego leczenia (patrz punkt 4.2) powinni być regularnie monitorowani i oceniani pod kątem potencjalnych oznak uzależnienia (np. przyjmowanie większych dawek produktu leczniczego lub przez okres dłuższy niż zamierzony, uporczywe pragnienie lub nieudane wysiłki w celu ograniczenia lub kontroli przyjmowania produktu leczniczego) i leczeni adekwatnie do potrzeby klinicznej.

Odstawienie produktu leczniczego

Po zaprzestaniu leczenia eszopiklonem zgłaszano wystąpienie objawów odstawiennych (w tym ból brzucha, ból głowy, zwiększenie apetytu i bezsenność).

Bezsenność z odbicia

Po zaprzestaniu leczenia eszopiklonem obserwowano bezsenność z odbicia objawiającą się opóźnieniem zasypiania przez jedną lub dwie noce. Objawy te znikają bez interwencji. Jest ważne, aby poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia zjawiska bezsenności z odbicia, a tym samym zminimalizować jego lęk przed nawrotem bezsenności po odstawieniu produktu leczniczego.

Tolerancja

W badaniach klinicznych z eszopiklonem nie zaobserwowano rozwoju tolerancji na jakikolwiek parametr pomiarów snu w okresie leczenia trwającym do sześciu miesięcy (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia pamięci i funkcji psychomotorycznych

Benzodiazepiny i substancje o działaniu podobnym do benzodiazepin, takie jak eszopiklon, mogą wywoływać amnezję następczą i zaburzenia psychoruchowe, w tym przypadkowe obrażenia i upadki. Szczególnie pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na upadki powodujące urazy takie jak złamanie biodra.

Amnezja występuje zazwyczaj kilka godzin po przyjęciu produktu leczniczego. W celu zmniejszenia ryzyka, pacjenci powinni mieć zapewnioną możliwość nieprzerwanego snu przez co najmniej 8 godzin (patrz punkt 4.8).

Ryzyko zaburzeń psychomotorycznych występujących następnego dnia, w tym upośledzenie zdolności do prowadzenia pojazdów, zwiększa się:

- jeżeli eszopiklon przyjmowany jest w ciągu mniej niż 12 godzin przed podjęciem aktywności wymagającej czujności intelektualnej (patrz punkt 4.7);
- jeżeli zastosuje się dawkę większą niż zalecana;
- jeżeli eszopiklon stosowany jest jednocześnie z innymi lekami mającymi depresyjny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy lub z innymi lekami zwiększającymi stężenie eszopiklonu we krwi, alkoholem lub narkotykami (patrz punkt 4.5).

Eszopiklon należy przyjmować w pojedynczej dawce bezpośrednio przed snem i nie należy przyjmować drugiej dawki w ciągu tej samej nocy.

Depresja i samobójstwa

Eszopiklon należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z objawami depresji.

Benzodiazepiny i substancje o działaniu podobnym do benzodiazepin, takich jak eszopiklon, nie należy stosować bez odpowiedniego leczenia depresji lub lęku związanego z depresją (u takich pacjentów może dojść do samobójstwa).

Ponieważ zaburzenia te mogą być związane z tendencjami samobójczymi, pacjentom należy podawać najmniejszą możliwą dawkę eszopiklonu z uwagi na możliwość zamierzonego przedawkowania (patrz punkt 5.1). Istniejąca depresja może ujawnić się podczas stosowania eszopiklonu.

Kilka badań epidemiologicznych wykazało zwiększoną częstość występowania samobójstw i prób samobójczych wśród pacjentów z depresją lub bez depresji, leczonych benzodiazepinami lub innymi lekami nasennymi, w tym zopiklonem. Związek przyczynowo-skutkowy nie został ustalony.

Nadużywanie i (lub) uzależnienie od alkoholu, innych substancji i leków

Eszopiklon należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie nadużywaniem lub uzależnieniem od alkoholu, innych substancji lub leków.

Reakcje psychiczne i „paradoksalne”

Podczas stosowania benzodiazepin lub substancje o działaniu podobnym do benzodiazepin znane jest występowanie takich reakcji jak niepokój, nasilenie bezsenności, pobudzenie, drażliwość, agresywność, urojenia, wściekłość, koszmary senne, parasomnia, depersonalizacja, omamy, psychozy, nieodpowiednie zachowanie i inne niekorzystne działania wpływające na zachowanie. Mogą one być wywołane stosowaniem leku, spontaniczne, lub być wynikiem istniejących zaburzeń psychicznych czy fizycznych. Reakcje te są bardziej prawdopodobne u osób w podeszłym wieku. Każda nowa oznaka lub każdy nowy objaw behawioralny wymaga natychmiastowej dokładnej oceny i ewentualnego rozważenia odstawienia eszopiklonu.

Somnambulizm i powiązane zachowania

U pacjentów, którzy przyjęli eszopiklon i nie byli całkowicie przytomni odnotowano chodzenie podczas snu i inne powiązane zachowania z amnezją wsteczną takie, jak prowadzenie pojazdu w półśnie (ang. *sleep driving*), przygotowywanie i spożywanie posiłków, prowadzenie rozmów telefonicznych lub współżycie płciowe.

Spożywanie alkoholu i innych substancji wpływających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy razem z eszopiklonem oraz stosowanie dawek eszopiklonu przewyższających największe zalecane dawki powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia takich zachowań.

U pacjentów, u których wystąpiły takie zachowania zaleca się stanowczo odstawienie eszopiklonu z uwagi na niebezpieczeństwo dla pacjentów i ich otoczenia (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Produkt leczniczy Esogno zawiera sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkce, dlatego można powiedzieć, że jest „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy unikać spożywania alkoholu podczas stosowania eszopiklonu, ponieważ uspokajające działanie eszopiklonu może zostać wzmocnione (patrz punkt 4.7). W skojarzeniu z innymi substancjami wpływającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (np. leki przeciwpyschotyczne, przeciwlękowe, zwiotczające mięśnie, leki przeciwpadaczkowe i uspokajające leki przeciwhistaminowe) może wystąpić nasilenie sedacji ośrodkowej. Jeśli eszopiklon stosowany jest jednocześnie z lekami o znanym działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy jak olanzapina, może być konieczne zmniejszenie dawki eszopiklonu.

CYP3A4 jest głównym szlakiem metabolicznym eliminacji eszopiklonu, z dodatkowym udziałem CYP2E1. Ekspozycja na eszopiklon była zwiększona około dwukrotnie przez jednoczesne podawanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 w dawce 400 mg na dobę przez 5 dni. Oczekuje się, że inne silne inhibitory CYP3A4 (takie jak inne azolowe leki przeciwgrzybicze, antybiotyki makrolidowe, sok grejpfrutowy) będą miały podobne działanie. W konsekwencji nasenne działanie eszopiklonu może zostać nasilone (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP3A4 może być konieczne zmniejszenie dawki eszopiklonu (patrz punkt 4.2). U osób w podeszłym wieku stosujących silne inhibitory CYP3A4, eszopiklon jest przeciwwskazany (patrz punkt 4.3). Ekspozycja na racemiczny zopiklon była zmniejszona o 80% przez jednoczesne stosowanie ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4. Podobnego działania można oczekiwać podczas jednoczesnego stosowania eszopiklonu z innymi silnymi induktorami enzymów cytochromu P450 takimi jak karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca.

Eszopiklon nie wpływa na profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny paroksetyny, digoksyny, warfaryny, czy na farmakodynamiczny profil lorazepamu.

U pacjentów z zaburzeniami nastroju jednoczesne podawanie eszopiklonu z fluoksetyną lub escitalopramem nie miało niekorzystnego wpływu na farmakodynamikę eszopiklonu lub przeciwdepresyjnego produktu leczniczego (patrz punkt 5.1).

Jednoczesne stosowanie z benzodiazepinami lub substancjami o działaniu podobnym do benzodiazepin w tym z narkotycznymi lekami przeciwbólowymi może nasilać ich działanie euforyczne i prowadzić do zwiększenia uzależnienia fizycznego.

Opioidy

Jednoczesne stosowanie leków uspokajających takich jak benzodiazepiny lub substancji o działaniu podobnym do benzodiazepin, takich jak eszopiklon z opioidami może zwiększyć ryzyko wystąpienia uspokojenia polekowego, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu z powodu addytywnego działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy. Dawkowanie i okres jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania eszopiklonu u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. Produkt leczniczy Esogno nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących antykoncepcji.

Jeśli racemiczny zopiklon stosowany jest o późnym okresie ciąży, u noworodka mogą wystąpić objawy odstawienne. W ostatnim trymestrze ciąży istnieje ryzyko niekorzystnego działania farmakologicznego na płód i (lub) noworodka, takiego jak hipotonia, depresja oddechowa i hipotermia.

Karmienie piersią

Nie jest wiadomo, czy eszopiklon lub jego metabolit (S)-N-demetylozopiklon przenikają do mleka kobiecego. Badania na ludziach i zwierzętach z zastosowaniem racemicznego zopiklonu wykazały przenikanie do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Nie należy stosować produktu leczniczego Esogno w okresie karmienia piersią.

Płodność

W badaniach klinicznych na ludziach nie zaobserwowano oznak upośledzenia płodności u mężczyzn i kobiet po leczeniu przez okres 6 miesięcy.

Jednak badania na zwierzętach dotyczące eszopiklonu wykazały upośledzenie płodności samców i samic różnych gatunków (patrz punkt 5.3). Wpływ eszopiklonu na płodność mężczyzn i kobiet po długotrwałym (> 6 miesięcy) podawaniu jest nieznanym.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Eszopiklon ma duży wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w ciągu kilku godzin po podaniu. Sedacja, amnezja, niewyraźne widzenie, zaburzenia koncentracji i zaburzenia czynności mięśni mogą mieć niekorzystny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli sen nie będzie trwał wystarczająco długo, prawdopodobieństwo zaburzenia czujności może się zwiększać.

Należy zalecić pacjentom, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów następnego dnia po zastosowaniu eszopiklonu. Zaleca się zachowanie co najmniej 12-godzinnego odstępu czasu pomiędzy zastosowaniem eszopiklonu a prowadzeniem pojazdu, obsługiwaniem maszyn lub pracami na wysokości, aby zminimalizować ryzyko.

W przypadku stosowania tylko eszopiklonu w dawkach terapeutycznych występowały zaburzenia zdolności do prowadzenia pojazdów i zaburzenia zachowania takiej jak prowadzenie pojazdu w półśnie (patrz punkt 4.4).

Dodatkowo, jednoczesne stosowanie eszopiklonu z alkoholem lub lekami wpływającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy zwiększa ryzyko takich zachowań (patrz punkt 4.4 i 4.5). Należy uprzedzić pacjentów, żeby nie spożywali alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych podczas stosowania eszopiklonu.

4.8 Działania niepożądane

Informacje na temat działań niepożądanych opierają się na doświadczeniach z badań klinicznych trwających do 6 miesięcy, prowadzonych z dawką 1 do 3 mg eszopiklonu lub placebo w grupie dorosłych nie w podeszłym wieku. W tych badaniach klinicznych całkowita liczba pacjentów przyjmujących eszopiklon wynosiła 1626, a pacjentów przyjmujących placebo – 858. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zaburzenia smaku (nieprzyjemny smak). Ból głowy, senność, suchość w ustach, zawroty głowy i nudności również były często obserwowane (<10% pacjentów).

W poniższej tabeli, działania niepożądane występujące z częstością większą niż przy placebo i u co najmniej 2 pacjentów wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości

występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) oraz częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem).

Zakażenia i infestacje

Niezbyt często: Zakażenia, zakażenia wirusowe

Zaburzenia krwi i układu limfatycznego

Niezbyt często: niedokrwistość hipochromowa, niedokrwistość, leukopenia, eozynofilia

Zaburzenia układu odpornościowego

Niezbyt często: reakcje alergiczne

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy*, reakcje anafilaktyczne*

Zaburzenia endokrynologiczne

Niezbyt często: nadczynność tarczycy

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: obrzęk obwodowy, anoreksja, pragnienie, zwiększony apetyt, hipokaliemia

Zaburzenia psychiczne

Często: nerwowość, depresja, lęk

Niezbyt często: niestabilność emocjonalna, obniżone libido, stan splątania, pobudzenie, omamy, bezsenność, apatia, euforia

Rzadko: drażliwość*, agresja*, niepokój*, przywidzenia*, złość*, nieprawidłowe zachowanie (prawdopodobnie związane z amnezją)* i somnambulizm (patrz punkt 4.4)

Częstość nieznana: uzależnienie (patrz punkt 4.4), objawy odstawienne*, stłumione emocje*

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zaburzenia smaku (nieprzyjemny smak)

Często: ból głowy, senność, zawroty głowy, nieprawidłowe sny, zaburzenia pamięci, nieprawidłowe myślenie

Niezbyt często: zawroty głowy, ataksja, nieprawidłowy chód, brak koordynacji, hipokineza, parestezje, otępienie, drżenie

Częstość nieznana: zaburzenia węchu, zaburzenia uwagi*, wydłużony czas reakcji*

Zaburzenia oka

Często: zamglone widzenie (szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku)

Niezbyt często: suche oko

Częstość nieznana: podwójne widzenie*

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: szumy uszne, ból ucha

Zaburzenia naczyniowe

Często: migrena

Niezbyt często: nadciśnienie, omdlenia

Zaburzenia oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: zapalenie gardła

Niezbyt często: duszność, niezbyt nosa, czkawka

Częstość nieznana: depresja oddechowa (patrz punkt 4.4)*

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Często: suchość w ustach, biegunka, nudności, niestrawność, ból brzucha, wymioty

Niezbyt często: cuchnący oddech, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie jelita grubego, zapalenie żołądka i jelit, obrzęk języka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: łagodny do umiarkowanego wzrost aktywności aminotransferaz i (lub) fosfatazy alkalicznej we krwi*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka
Niezbyt często: reakcja nadwrażliwości na światło, pocenie się, trądzik, sucha skóra, wyprysk
Rzadko: świąd (często u pacjentów w podeszłym wieku)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból pleców, ból mięśni
Niezbyt często: kurcze nóg, drgania mięśni, miastenia, zaburzenia stawów
Częstość nieznana: osłabienie mięśni*

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zwiększona częstość oddawania moczu, zakażenie dróg moczowych, ból nerek, nietrzymanie moczu, kamień nerkowy, albuminuria

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: bolesne miesiączkowanie, krwawienie międzymiesiączkowe, ból piersi, skąpe miesiączkowanie, impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: astenia, ból
Niezbyt często: gorączka, zmęczenie*

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: zwiększenie masy ciała, utrata masy ciała

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Rzadko; upadki (szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku)*

*Działania niepożądane, które zgłaszano nie dla eszopiklonu, ale dla zopiklonu.

Amnezja

Amnezja wsteczna może wystąpić podczas stosowania zaleconych dawek terapeutycznych, ryzyko wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki. Wystąpienie amnezji może być powiązane z niewłaściwym zachowaniem (patrz punkt 4.4).

Depresja

Poprzez stosowanie benzodiazepin lub substancji o działaniu podobnym do benzodiazepin może ujawnić się istniejąca wcześniej depresja.

Reakcje psychiczne i „paradoksalne”

Podczas stosowania benzodiazepin lub substancji o podobnym działaniu mogą wystąpić takie reakcje jak niepokój, pobudzenie, drażliwość, brak zahamowań, agresywność, nieprawidłowe myślenie, urojenia, wściekłość, koszmary senne, depersonalizacja, omamy, psychozy, nieprawidłowe zachowanie, ekstrawersja, która wydaje się być niezgodna z charakterem oraz inne niepożądane reakcje behawioralne. Działania te są bardziej prawdopodobne u osób w podeszłym wieku.

Uzależnienie

Stosowanie (nawet w dawkach terapeutycznych) benzodiazepin i substancji o podobnym działaniu może prowadzić do rozwoju uzależnienia fizycznego: przerwanie leczenia może powodować

wystąpienie objawów odstawiennych lub zjawiska odbicia (patrz punkt 4.4). Może wystąpić uzależnienie psychiczne. Zgłaszano nadużywanie benzodiazepin i substancji o podobnym działaniu.

Osoby w podeszłym wieku

Profil działań niepożądanych w badaniach klinicznych wśród osób w podeszłym wieku z bezsennością jest zasadniczo podobny do profilu obserwowanego wśród dorosłych pacjentów z bezsennością. Dodatkowym działaniem niepożądanych zgłaszanym u osób w podeszłym wieku było zamglone widzenie (często). Często występował też świąd.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie objawia się zazwyczaj różnym stopniem depresji ośrodkowego układu nerwowego od senności do śpiączki w zależności od ilości przyjętej substancji.

Zalecane jest leczenie objawowe i podtrzymujące w odpowiednich warunkach szpitalnych. Szczególną uwagę należy zwrócić na czynności układu sercowo-naczyniowego i oddechowego. Płukanie żołądka jest przydatne jedynie wtedy, gdy zostanie wykonane wkrótce po przyjęciu substancji. Mimo, że nie była poddana ocenie, hemodializa nie powinna przynosić korzyści z uwagi na dużą objętość dystrybucji eszopiklonu. Użytecznym antidotum może być flumazenil.

W badaniach klinicznych z eszopiklonem odnotowano jeden przypadek przedawkowania do 36 mg eszopiklonu, w którym pacjent wyzdrowiał całkowicie. Od wprowadzenia do obrotu odnotowano spontaniczne przypadki przedawkowania do 270 mg.

Śmiertelne przedawkowanie jest bardziej prawdopodobne, gdy eszopiklon jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, w tym z alkoholem. Odnotowano przypadki całkowitego wyzdrowienia po przedawkowaniu samego eszopiklonu do 270 mg.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: ośrodkowy układ nerwowy; leki psycholeptyczne; leki nasenne i uspokajające; pochodne benzodiazepin

Kod ATC: N05CF04

Mechanizm działania

Eszopiklon jest niebenzodiazepinową substancją nasenną, która jest pochodną pirolpirazyny z grupy cyklopirolonu, o strukturze chemicznej niezwiązanej z pirazolopirymidynami, imidazopirymidami, benzodiazepinami ani barbituranami. Dokładny mechanizm działania eszopiklonu jest nieznan, ale uważa się, że jego działanie wynika z modulacji makromolekularnych kompleksów receptora kwasu

gamma-aminomasłowego (GABA)-A zawierających podjednostki alfa-1, alfa-2, alfa-3 i alfa-5. Uważa się, że zwiększa przewodnictwo chlorkowe wywołane przez GABA, co powoduje hiperpolaryzację neuronową, a tym samym hamuje transmisję neuronów i powoduje sen.

Przemijająca bezsenność

W pojedynczym nocnym modelu przemijającej bezsenności u zdrowych dorosłych ochotników, dawka 3 mg eszopiklonu przewyższała placebo w pomiarach zapadania w sen i utrzymania snu przy użyciu obiektywnej polisomnografii. Ponadto samoocena jakości snu i głębokości snu była znacząco lepsza dla eszopiklonu w porównaniu z placebo.

Pierwotna bezsenność

W badaniach kontrolowanych placebo trwających do 6 miesięcy u pacjentów z przewlekłą bezsennością, eszopiklon wykazywał trwałą poprawę w zasypianiu oraz w pomiarach nocnych przebudzeń, poprawę całkowitego czasu snu i jakości snu (sen regeneracyjny) przez cały okres leczenia w pomiarach obiektywnej polisomnografii i subiektywnych parametrów. Funkcjonowanie w następnym dniu uległo poprawie po podaniu eszopiklonu, co oceniono w kilku pomiarach. W badaniach kontrolowanych placebo nie zaobserwowano tolerancji u pacjentów z przewlekłą bezsennością leczonych eszopiklonem przez okres do 6 miesięcy oraz u pacjentów z bezsennością lub współistniejącymi stanami depresji, lęku lub bólu leczonych eszopiklonem przez okres do 8 tygodni. Należy zauważyć, że dawka 1 mg u dorosłych wykazywała niespójną skuteczność w poprawianiu zasypiania lub pomiarów nocnego przebudzania i nie poprawiła całkowitego czasu snu w żadnym z badań. W związku z tym, oczekuje się że zwykle stosowana skuteczna dawka dla dorosłych będzie wynosić 2 lub 3 mg.

Współwystępująca bezsenność

U pacjentów z bezsennością współistniejącą z depresją lub lękiem, jednoczesne podawanie eszopiklonu z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) przez 8 tygodni wykazało znaczącą poprawę w pomiarach snu, jak również w niektórych klinicznie istotnych pomiarach odpowiedzi na leczenie antydepresyjne i anksjolityczne (np. skala depresji i oceny lęku Hamiltona), w porównaniu do podawania SSRI w monoterapii. W 4-tygodniowym badaniu bezsenności współistniejącej z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub objawami okołomenopauzalnymi, eszopiklon wykazywał znaczącą poprawę w zakresie parametrów snu (zasypianie i trwanie snu) w czasie trwania badania. W tym badaniu odnotowano również poprawę w odczuwaniu bólu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz poprawę objawów związanych z nastrojem u kobiet w okresie okołomenopauzalnym i menopauzalnym leczonych eszopiklonem.

Osoby w podeszłym wieku

Ekspozycja na eszopiklon jest zwiększona u pacjentów starszych, w wieku 65 lat i więcej (patrz punkt 5.2), a więc całkowita dawka dobową eszopiklonu u tych pacjentów nie powinna przekraczać 2 mg. W randomizowanych badaniach z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo u pacjentów w podeszłym wieku z przewlekłą bezsennością do 12 tygodni, dawka 2 mg eszopiklonu raz na dobę przed snem wykazała znaczną poprawę w zakresie snu (zasypianie i utrzymanie snu) w czasie trwania badania.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek dołączania wyników badań eszopiklonu dotyczących leczenia bezsenności we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży. Informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży – patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Eszopiklon jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga się w ciągu 1 godziny po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Eszopiklon słabo wiąże się z białkami osocza (52-59%). Dlatego jest mało prawdopodobne, żeby na dystrybucję eszopiklonu miały wpływ interakcje lek-lek spowodowane wiązaniem z białkami. Stosunek krew/osocze dla eszopiklonu jest mniejszy niż 1, co wskazuje na brak selektywnego wychwytu przez czerwone krwinki.

Metabolizm

Po podaniu doustnym eszopiklon jest intensywnie metabolizowany przez utlenianie i demetylację. Głównymi metabolitami osocza są (S)-zopiklonu N-tlenek i (S)-N-demetylo zopiklon.

Badania *in vitro* wykazały, że enzym CYP3A4 i CYP2E1 biorą udział w metabolizmie eszopiklonu. Wyniki badań *in vitro* ludzkich hepatocytów z eszopiklonem wykazały, że nie zaobserwowano hamowania enzymów CYP450, 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4. U ludzi jednoczesne podawanie z ketokonazolem powodowało zwiększoną ekspozycję na eszopiklon. Oczekuje się, że silne induktory CYP3A4 zmniejszą ogólnoustrojową ekspozycję na eszopiklon.

Eliminacja

Po podaniu doustnym, eszopiklon wydalany jest ze średnim okresem półtrwania ($t_{1/2}$) wynoszącym około 6 godzin. Do 75% doustnej dawki racemicznego zopiklonu wydalane jest z moczem głównie w postaci metabolitów. Podobny profil wydalania spodziewany jest dla eszopiklonu, izomeru S racemicznego zopiklonu. Mniej niż 10% podanej doustnie dawki eszopiklonu wydalane jest z moczem jako lek macierzysty.

Wpływ pożywienia

U zdrowych dorosłych, podanie eszopiklonu po wysokotłuszczowym posiłku nie powodowało zmiany w AUC, zmniejszyło średnie C_{max} o 21% i opóźniło t_{max} o około 1 godzinę. Okres półtrwania pozostał niezmienny, około 6 godzin. Działanie eszopiklonu na sen może być nieznacznie zmniejszone, jeśli zostanie przyjęty z posiłkiem lub bezpośrednio po posiłku o dużej zawartości tłuszczu lub obfitym posiłku.

Liniiowość lub nieliniowość

U zdrowych dorosłych eszopiklon nie kumuluje się po podaniu raz na dobę, a ekspozycja na niego jest proporcjonalna do dawki w zakresie od 1 do 6 mg.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W porównaniu z dorosłymi nie będącymi w podeszłym wieku, u osób w wieku 65 lat i starszych ekspozycja zwiększyła się o 41% (AUC), a eliminacja eszopiklonu była nieznacznie wydłużona ($t_{1/2}$ około 9 godzin). C_{max} pozostał bez zmiany. Z tego względu dawka eszopiklonu u pacjentów w podeszłym wieku nie powinna przekraczać 2 mg.

Płeć

Farmakokinetyka eszopiklonu u mężczyzn i kobiet jest podobna.

Pochodzenie etniczne

Farmakokinetyka eszopiklonu dla wszystkich grup etnicznych wydaje się być podobna.

Zaburzenia czynności wątroby

Oceniono farmakokinetykę dawki 2 mg u osób z łagodną, umiarkowaną i ciężką chorobą wątroby w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Ekspozycja na eszopiklon zwiększyła się dwukrotnie u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Obserwowane maksymalne stężenie (C_{max}) i czas jego występowania nie uległy zmianie. Eszopiklon jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Zbadano farmakokinetykę eszopiklonu u osób z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek. W porównaniu z osobami zdrowymi, u osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek stwierdzono wzrost ekspozycji (AUC) o 47%. Maksymalna zalecana dawka eszopiklonu u pacjentów

z ciężkim zaburzeniem czynności nerek wynosi 2 mg. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie w badaniach nieklinicznych obserwowano jedynie przy ekspozycji na tyle przewyższającej maksymalną ekspozycję u ludzi, że wyniki te można uznać za nieistotne klinicznie.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Eszopiklon i farmakologicznie aktywny metabolit (S)-DMZ nie stanowią mutagennego ani rakotwórczego ryzyka w badaniach na zwierzętach.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój

Eszopiklon nie wykazywał działania teratogennego w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz w badaniach reprodukcyjnych i rozwojowych przeprowadzonych odpowiednio u myszy, szczurów, królików i psów. Eszopiklon i aktywny farmakologicznie metabolit (S)-N-demetylozopiklon wykazywały degeneracyjny wpływ na męskie narządy płciowe (jądra, nadjądrza), zmniejszenie wskaźników płodności u obu płci, zakłócenie cykliczności rui (szczury) i przyspieszenie czasu do wystąpienia starzenia reprodukcyjnego (szczury), w dawkach przewyższających maksymalną dawkę kliniczną (16 x dla samców i 13 x dla samic na podstawie powierzchni ciała). Wszystkie ustalenia wykazują odwracalność.

Zaobserwowano opóźnienie w wewnątrzmacicznym rozwoju płodu u szczurów i królików oraz zmniejszony współczynnik przeżywalności poporodowej u szczurów w okresie przed zakończeniem karmienia z towarzyszącą toksycznością u matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Indygotyna, (E 132), lak aluminiowy (tylko w tabletkach 1 mg i 3 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Dla 1 mg pakowanego w blister PVC/PCTFE/Aluminium i blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium oraz

2 mg i 3 mg pakowanych w blistry PVC/PCTFE/Aluminium, OPA/Aluminium/PVC/Aluminium i PVC/PVdC/PVC/Aluminium

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Dla 1 mg pakowanego w blister PVC/PVdC/PVC-Aluminium

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVdC/PVC/Aluminium, blister PVC/PCTFE/Aluminium lub blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Wielkości opakowań: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

G.L. Pharma GmbH
Schloßplatz 1
8502 Lannach
Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25900, 25901, 25902

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.06.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.12.2021