

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Esogno 1 mg potahované tablety

Esogno 2 mg potahované tablety

Esogno 3 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Esogno 1 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje eszopiclonum 1 mg.

Esogno 2 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje eszopiclonum 2 mg.

Esogno 3 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje eszopiclonum 3 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Esogno 1 mg potahované tablety

Světle modré, kulaté, bikonvexní potahované tablety s vyraženým označením „1“ na jedné straně a o průměru přibližně 6,5 mm.

Esogno 2 mg potahované tablety

Bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety s vyraženým označením „2“ na jedné straně a o průměru přibližně 6,5 mm.

Esogno 3 mg potahované tablety

Modré, kulaté, bikonvexní potahované tablety s vyraženým označením „3“ na jedné straně a o průměru přibližně 6,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Esogno je určen k léčbě insomnie u dospělých, obvykle ke krátkodobé léčbě.

Benzodiazepiny nebo látky podobné benzodiazepinům jsou indikovány pouze v případě, pokud je porucha závažná, výrazně omezující nebo způsobuje jedinci extrémní potíže.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování:

Dospělí: Doporučená úvodní dávka je 1 mg. Pokud je třeba, může se dávka zvýšit na 2 mg nebo 3 mg. Doporučuje se užívat nejnižší účinnou dávku eszopiklonu pro pacienta. Celková dávka eszopiklonu nemá překročit 3 mg.

Eszopiklon je třeba užít najednou bezprostředně před ulehnutím a neužívat další dávku během téže noci.

V každém případě musí být délka léčby omezena na nejkratší dobu nezbytnou pro účinnou léčbu a neměla by překročit 4 týdny včetně období vysazování přípravku.

V určitých případech, například u pacientů s chronickou nespavostí, může být třeba léčbu prodloužit až na maximální délku 6 měsíců (viz bod 5.1). Vzhledem k tomu, že riziko zneužití a vzniku závislosti stoupá s délkou léčby, je třeba pacienta pravidelně kontrolovat a hodnotit jeho stav (viz bod 4.4).

Lékové interakce

U dospělých (ne starších) pacientů, kteří užívají ketokonazol nebo jiné silné inhibitory CYP3A4, nesmí dávka překročit 2 mg. U starších pacientů, kteří užívají silné CYP3A4 inhibitory, je eszopiklon kontraindikovaný (viz bod 4.3). Navíc při současném podávání s léčivými přípravky, které tlumí CNS, může být třeba snížit dávku eszopiklonu (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Pacienti od 65 let a více:

Úvodní doporučená dávka u starších pacientů je 1 mg bezprostředně před ulehnutím. Pokud je to indikováno, dávka může být u těchto pacientů zvýšena na 2 mg.

Doporučená dávka se nesmí překročit (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater:

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není třeba úprava dávky (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je eszopiklon kontraindikovaný, protože může způsobit encefalopatii (viz bod 4.3 a bod 5.2).

Porucha funkce ledvin:

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávku (viz bod 5.2).

Maximální doporučená dávka u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je 2 mg.

Pediatrická populace:

Eszopiklon se nesmí používat u dětí a dospívajících do 18 let (viz bod 4.3).

Bezpečnost a účinnost eszopiklonu u dětí a dospívajících nebyla stanovena.

Způsob podání:

Esogno je určeno k perorálnímu podání.

Protože mají tablety hořkou chuť, nesmí se před požitím drtit ani lámat.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, zopiklon nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Myasthenia gravis
- Těžká respirační insuficience
- Syndrom závažné spánkové apnoe
- Těžká jaterní insuficience
- Starší pacienti, kteří současně užívají silné CYP3A4 inhibitory (viz bod 4.5)
- Děti a dospívající do 18 let

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Pokud je to možné, má být stanovena příčina nespavosti. Před tím, než je předepsáno hypnotikum, musí být léčeny vlastní příčiny nespavosti. Pokud nespavost neustoupí po 7-14 dnech léčby, může to znamenat výskyt primární psychiatrické nebo somatické poruchy a pacient má být pravidelně pečlivě kontrolován.

Chronická respirační porucha

Opatrnosti je třeba při předepisování eszopiklonu pacientům s respirační insuficiencí, neboť u benzodiazepinů a jim podobných látek bylo prokázáno, že narušují respirační funkci.

Riziko při současném užívání s opioidy:

Současné užívání eszopiklonu a opioidů může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, jako je eszopiklon, spolu s opioidy vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat eszopiklon současně s opioidy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby (viz také obecné doporučení dávkování v bodě 4.2).

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele (kde je to relevantní), aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Riziko závislosti

Užívání benzodiazepinů a jim podobných látek, jako je eszopiklon, může vést k rozvoji fyzické nebo psychické závislosti. Riziko závislosti se zvyšuje:

- s dávkou a délkou léčby
- je také větší u pacientů s psychiatrickým onemocněním v anamnéze a/nebo se závislostí na alkoholu a lécích v anamnéze.
- u pacientů, kteří mají výraznou poruchu osobnosti.

Pokud se vyvine fyzická závislost, náhlé přerušování léčby bude doprovázeno abstinenčními příznaky. Mezi ně patří bolest hlavy, svalů, extrémní úzkost a napětí, neklid, zmatenost a podrážděnost. V závažných případech se mohou vyskytnout následující příznaky: derealizace, depersonalizace, hyperakuzie, parestezie končetin, precitlivělost na světlo, hluk a fyzický kontakt, halucinace nebo epileptické záchvaty.

Pacienty, kteří potřebují prodlouženou léčbu (viz bod 4.2), je třeba pravidelně kontrolovat a přehodnocovat u nich potenciální známky závislosti (např. užívání léčivého přípravku ve větším množství nebo po delší dobu, než bylo zamýšleno, přetrvávající touha nebo neúspěšná snaha snížit nebo kontrolovat užívání léčivého přípravku) a léčit podle klinické potřeby.

Vysazení

Po vysazení léčby eszopiklonem byly hlášeny příznaky z vysazení (včetně bolesti břicha, bolesti hlavy, zvýšené chuti k jídlu a nespavosti).

Návrat nespavosti (rebound fenomén)

Po vysazení léčby eszopiklonem byl pozorován návrat nespavosti, který se projevoval prodloužením doby do usnutí po dobu jedné nebo dvou nocí. Tyto příznaky zmizí bez lékařského zásahu. Při vysazování přípravku je důležité, aby pacient byl informován o možnosti výskytu tohoto fenoménu, aby se snížila úzkost, která může tyto příznaky při ukončování léčby vyvolat.

Tolerance

V klinických studiích s eszopiklonem nedošlo k rozvoji tolerance na jakýkoliv spánkový parametr během až 6 měsíců léčby (viz bod 5.1).

Paměť a psychomotorické poškození

Benzodiazepiny a jim podobné látky, jako je eszopiklon mohou vyvolat anterográdní amnézii a psychomotorické poškození včetně náhodných zranění a pádů. Zejména u starších pacientů při pádech hrozí zranění, jako jsou zlomeniny kyčle.

Amnézie se obvykle objevuje několik hodin po požití léčivého přípravku. Ke snížení rizika si musí pacient zajistit možnost nepřerušovaného spánku po dobu alespoň 8 hodin (viz bod 4.8).

Riziko ovlivnění psychomotoriky následující den včetně schopnosti řídit se zvyšuje, pokud:

- se eszopiklon užívá méně než 12 hodin před prováděním aktivit, které vyžadují pozornost (viz bod 4.7)
- je užitá vyšší dávka, než je doporučená dávka,
- eszopiklon se užívá současně s jinými léčivými přípravky tlumícími CNS nebo s léčivými přípravky, které zvyšují hladinu eszopiklonu v krvi, nebo s alkoholem nebo nezákonnými látkami (viz bod 4.5).

Eszopiklon je třeba užít jednorázově těsně před ulehnutím do postele a nesmí být znovu užít během téže noci.

Deprese a sebevražda

Opatrnosti je třeba při podávání eszopiklonu pacientům s depresivními symptomy. Benzodiazepiny a jim podobné látky, jako je eszopiklon, se nemají u pacientů bez příslušné léčby deprese nebo úzkostných stavů spojených s depresí používat (u těchto pacientů může dojít k sebevraždě).

Protože tyto poruchy mohou být spojeny se sebevražedným chováním, je třeba těmto pacientům předepsat nejmenší možné množství eszopiklonu, aby se předešlo možnosti úmyslného předávkování (viz bod 5.1). Během užívání eszopiklonu se může objevit dříve nerozpoznaná deprese.

V několika epidemiologických studiích se objevila zvýšená incidence sebevraždy a sebevražedných pokusů u pacientů s depresí nebo bez deprese, kteří užívali benzodiazepiny nebo jiná hypnotika včetně zopiklonu. Kauzální vztah není znám.

Alkohol, návykové látky a zneužívání léků/závislost

Eszopiklon je třeba u pacientů se závislostí na alkoholu nebo zneužíváním návykových látek nebo léčivých přípravků v současnosti nebo v anamnéze užívat s extrémní opatrností.

Psychiatrické a "paradoxní" reakce

Při užívání benzodiazepinů nebo jim podobných látek se mohou vyskytnout reakce jako je neklid, zhoršená nespavost, agitovanost, podrážděnost, agresivita, bludy, vztek, noční můry, parasomnie, depersonalizace, halucinace, psychózy a různé druhy nevhodného chování. Může to být indukované léčivým přípravkem, spontánního původu nebo výsledkem skrytých psychiatrických nebo psychických poruch. Tyto reakce se častěji vyskytují u starších osob. Jakýkoliv nový výskyt známkem nebo příznaků poruch chování vyžaduje pečlivé a okamžité přehodnocení a je třeba zvážit vysazení léčby eszopiklonem.

Somnambulismus a s ním související chování

U pacientů, kteří užívali eszopiklon a nebyli plně probuzeni, byla hlášena amnézie pro činnosti jako chůze ve spánku a další související chování jako „řízení ve spánku“, příprava a konzumace jídla nebo telefonování nebo provozování sexu.

Zdá se, že riziko tohoto chování se zvyšuje při současném užívání eszopiklonu a alkoholu a jiných léčivých přípravků tlumících CNS, stejně tak jako při užívání dávek eszopiklonu převyšujících maximální doporučenou dávku.

Z důvodu rizika pro pacienta a ostatní osoby, je třeba u pacientů, kteří hlásili toto chování, nutně zvážit vysazení přípravku (viz bod 4.5 a bod 4.8).

Ezogno obsahuje sodík.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Alkohol může zvýšit sedativní účinek eszopiklonu, a proto je třeba se současnému použití s alkoholem vyhnout (viz bod 4.7). Při současném užívání s látkami, které tlumí centrální nervový systém (např. antipsychotika, anxiolytika, myorelaxancia, antiepileptika a sedativní antihistaminika) může dojít ke zvýraznění centrálního tlumivého účinku. Při současném podávání s látkami, o kterých je známo, že tlumí centrální nervový systém, jako např. olanzapin, může být zapotřebí snížit dávku eszopiklonu.

Hlavní metabolizační cesta eszopiklonu je přes enzym CYP3A4 se sekundárním přispěním CYP2E1. Současným podáváním silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu 400 mg denně po dobu 5 dní se expozice eszopiklonu zvýšila dvojnásobně. Podobný účinek se očekává i pro ostatní silné inhibitory CYP3A4 (jako jsou další azolová antimykotika, makrolidová antibiotika, grapefruitový džus). Následně může být zvýšen i hypnotický účinek eszopiklonu (viz bod 4.4). Při současném podávání s inhibitory CYP3A4 může být zapotřebí snížit dávku eszopiklonu (viz bod 4.2). U starších pacientů, kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A4, je eszopiklon kontraindikován (viz bod 4.3).

Současným podáváním rifampicinu, silného induktoru CYP3A4, se expozice racemického zopiklonu snížila o 80 %. Podobný účinek se očekává i při současném užívání eszopiklonu a jiných silných induktorů cytochromu P-450, jako je karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná.

Eszopiklon neovlivňuje farmakokinetický nebo farmakodynamický profil paroxetinu, digoxinu, warfarinu nebo farmakodynamický profil lorazepamu.

U pacientů s poruchami nálady nemělo současné podávání eszopiklonu a fluoxetinu nebo escitalopramu nežádoucí vliv na farmakodynamiku eszopiklonu nebo léčivých přípravků s antidepresivním účinkem (viz bod 5.1).

Současné podávání benzodiazepinů nebo jim podobných látek s opioidními analgetiky může podpořit jejich euforický účinek, což by mohlo vést ke zvýšení fyzické závislosti.

Opioidy

Současné užívání sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky jako eszopiklon, spolu s opioidy zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici nejsou žádné nebo pouze omezené údaje o použití eszopiklonu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo. Nedoporučuje se Esogno užívat v těhotenství ani u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Pokud je racemický zopiklon podáván v pozdější fázi těhotenství, mohou se u novorozence vyskytnout příznaky z vysazení. Během posledního trimestru je riziko nežádoucího farmakologického účinku na plod a/nebo novorozence, jako je hypotonie, respirační deprese a hypotermie.

Kojení

Není známo, zda se eszopiklon nebo metabolit (S)-N-desmethylzopiklon vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie u lidí a na zvířatech prokázaly, že racemický zopiklon přechází do mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

Esogno se nemá během kojení užívat.

Fertilita

Z klinických studií u mužů a žen při léčbě trvající až 6 měsíců nejsou známy známky poškození fertility.

Nicméně studie na zvířatech s eszopiklonem prokázaly poškození fertility u samců i samic u různých druhů (viz bod 5.3). Vliv eszopiklonu na mužskou a ženskou fertilitu při dlouhodobém podávání (> 6 měsíců) není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Eszopiklon má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje několik hodin po podání. Schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje může být snížena možnými nežádoucími účinky, jako je sedace, amnézie, rozmazané vidění, snížená schopnost soustředění a porucha funkce svalů. Při nedostatečně dlouhém spánku je pravděpodobnost snížené bdělosti vyšší.

Pacienty je třeba poučit, aby neřídili a neobsluhovali stroje, pokud se u nich den po užití eszopiklonu objeví některý z těchto účinků. Ke snížení těchto účinků se doporučuje před řízením, obsluhou strojů nebo prací ve výškách počkat alespoň 12 hodin po užití eszopiklonu.

Po užití samotného eszopiklonu v terapeutických dávkách se vyskytlo snížení schopnosti řídit a chování jako „řízení ve spánku“ (viz bod 4.4).

Navíc současné použití eszopiklonu s alkoholem a jinými přípravky tlumícími CNS zvyšuje riziko tohoto chování (viz bod 4.4 a 4.5). Pacienty je třeba poučit, aby nepožívali alkohol nebo jiné psychoaktivní látky současně s eszopiklonem.

4.8 Nežádoucí účinky

Informace o nežádoucích účincích je založená na zkušenosti z klinických studií v délce až 6 měsíců provedených s eszopiklonem v dávce 1 až 3 mg nebo placebem u dospělých osob (vyjma starších osob). V těchto klinických studiích celkem 1626 subjektů užívalo eszopiklon a 858 subjektů užívalo placebo. Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky byla dysgeusie (nepříjemná chuť v ústech). Často hlášenými nežádoucími účinky (<10 % pacientů) byla také bolest hlavy, somnolence, sucho v ústech, závratě a nauzea.

V tabulce níže jsou nežádoucí účinky, které se vyskytly s četností vyšší než u placebo a alespoň u dvou pacientů, uspořádány podle tříd orgánových systémů a četnosti: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) a vzácné: ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Méně časté: Infekce, virové infekce

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: Hypochromní anemie, anemie, leukopenie, eosinofilie

Poruchy imunitního systému

Méně časté: Alergická reakce

Vzácné: Angioedém*, anafylaktická reakce*

Endokrinní poruchy

Méně časté: Hypertyreóza

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: Periferní edém, anorexie, žízeň, zvýšená chuť k jídlu, hypokalemie

Psychiatrické poruchy

Časté: Nervozita, deprese, anxieta

Méně časté: Emoční labilita, snížení libida, zmatenost, agitovanost, halucinace, insomnie, apatie, euforie

Vzácné: Podrážděnost*, agresivita*, neklid*, bludy*, vztek*, abnormální chování (někdy doprovázené amnézií)* a somnambulismus (viz bod 4.4)

Není známo: Závislost (viz bod 4.4), abstinenční syndrom*, tlumené emoce*

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Dysgeusie (nepříjemná chuť v ústech)

Časté: Bolest hlavy, somnolence, závrať, abnormální sny, porucha paměti, abnormální myšlení

Méně časté: Vertigo, ataxie, poruchy chůze, nekoordinovanost, hypokinese, parestesie, stupor, tremor

Není známo: Dysosmie, porucha pozornosti*, prodloužený reakční čas*

Poruchy oka

Časté: Rozmazané vidění (zejména u starších osob)
Méně časté: Suché oči
Není známo: Diplopie*

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: Tinitus, bolest uší

Cévní poruchy

Časté: Migréna
Méně časté: Hypertenze, synkopa

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: Faryngitida
Méně časté: Dyspnoe, rinitida, škytavka
Není známo: Respirační deprese (viz bod 4.4)*

Gastrointestinální poruchy

Časté: Sucho v ústech, průjem, nauzea, dyspepsie, abdominální bolest, zvracení
Méně časté: Halitóza, vředy v ústech, kolitida, gastroenteritida, edém jazyka

Porucha jater a žlučových cest

Velmi vzácné: Lehké až střední zvýšení transamináz a/nebo alkalické fosfatázy v krvi*

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: Vyrážka
Méně časté: Fotosenzitivní reakce, pocení, akné, suchá kůže, ekzém
Vzácné: Pruritus (časté u starších osob)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Časté: Bolest zad, myalgie
Méně časté: Křeče v nohou, svalové záškuby, myastenie, porucha kloubů
Není známo: Svalová slabost*

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: Časté močení, infekce močového systému, ledvinové bolesti, močová inkontinence, ledvinové kameny, albuminurie

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Méně časté: Dysmenorea, metroragie, bolest prsů, hypomenorea, impotence

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: Astenie, bolest
Méně časté: Horečka, únava*

Vyšetření

Méně časté: Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti

Poranění, otravy a procedurální komplikace

Vzácné: Pády (zejména u starších pacientů*)

*Nežádoucí účinky, které nebyly hlášeny u eszopiklonu, ale u racemického zopiklonu.

Amnézie

Anterográdní amnézie se může vyskytnout při použití terapeutických dávek, riziko se zvyšující se dávkou stoupá. Amnézie může být spojená s nevhodným chováním (viz bod 4.4).

Deprese

Během užívání benzodiazepinů nebo jim podobných látek se může projevit již dříve přítomná deprese.

Psychiatrické a "paradoxní" reakce

Při užívání benzodiazepinů nebo jim podobných látek se mohou vyskytnout reakce, jako je neklid, agitovanost, podrážděnost, tlumené emoce, agresivita, abnormální myšlení, bludy, vztek, noční můry, depersonalizace, halucinace, psychózy, nevhodné chování, extrovertní chování, které není u pacienta běžné a jiné nežádoucí poruchy chování. Pravděpodobnost výskytu těchto reakcí je vyšší u starších osob.

Závislost

Užívání (dokonce i terapeutických dávek) benzodiazepinů a jim podobných látek může vést k rozvoji fyzické závislosti: přerušení terapie může mít za následek syndrom z vysazení nebo rebound fenomén (viz bod 4.4). Může se objevit psychická závislost. Bylo hlášeno zneužívání benzodiazepinů a jim podobných látek.

Starší populace

Profil nežádoucích účinků v klinických studiích u starších osob s insomnií byl obecně podobný jako profil pozorovaný v klinických studiích u mladších osob s insomnií. U starších osob byl navíc hlášen nežádoucí účinek rozmazané vidění (často). Častý byl pruritus.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

V závislosti na požitém množství se předávkování obvykle projevuje různým stupněm útlumu centrálního nervového systému v rozmezí od ospalosti do kómatu.

Doporučuje se symptomatická a podpůrná léčba v klinicky vhodném prostředí. Zvláštní pozornost je třeba věnovat zejména kardiovaskulárním a respiračním funkcím. Gastrická laváž je účinná, pouze pokud se provede brzy po požití. Ačkoliv to nebylo studováno, neočekává se, že by byla hemodialýza účinná z důvodu velkého distribučního objemu eszopiklonu. Jako antidotum se může použít flumazenil.

V klinických studiích s eszopiklonem byl hlášen jeden případ předávkování až 36 mg eszopiklonu, subjekt se zcela zotavil. Jelikož je již přípravek komerčně dostupný, spontánně byly hlášeny případy předávkování až 270 mg.

Fatální předávkování je pravděpodobnější, pokud je eszopiklon užit v kombinaci s jinými přípravky tlumícími CNS včetně alkoholu. Při požití až 270 mg samotného eszopiklonu došlo k úplnému zotavení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nervový systém, psycholeptika, hypnotika a sedativa, léčiva podobná benzodiazepinům

ATC kód: N05CF04

Mechanismus účinku

Eszopiklon je hypnotická látka nebenzodiazepinového typu, derivát pyrolopyrazinu ze třídy cyklopyrolonů s chemickou strukturou, která není odvozena od pyrazolopyrimidinu, imidazopyridinu, benzodiazepinu nebo barbiturátů. Přesný mechanismus účinku eszopiklonu není známý, ale předpokládá se, že ovlivňuje makromolekulární komplex receptoru kyseliny gamaaminomáselné (GABA), obsahující alfa-1, alfa-2, alfa-3 a alfa-5 podjednotky. Předpokládá se, že zvyšuje GABA navozené vedení chloridů, což má za následek neuronální hyperpolarizaci, a tím inhibuje neuronální transmissi a navozuje spánek.

Tranzitorní insomnie

U modelu jedné noci při tranzitorní insomni u zdravých dospělých dobrovolníků měla dávka 3 mg eszopiklonu vyšší účinek než placebo na nástup spánku a udržení spánku při použití objektivní polysomnografie. Navíc subjektivně hlášené skóre kvality spánku a hloubky spánku bylo významně vyšší u eszopiklonu než u placeba.

Primární insomnie

V placebem kontrolované studii o délce až 6 měsíců u subjektů s chronickou insomnií prokázal eszopiklon trvající příznivý účinek na nástup spánku a noční probouzení, zlepšení celkové doby spánku a kvality spánku (posilující spánek) během celé doby léčby, což bylo ověřeno objektivní polysomnografií a subjektivním hodnocením. Hodnocením bylo ověřeno, že fungování následující den po podání eszopiklonu bylo zlepšené. V placebem kontrolovaných studiích u subjektů s chronickou insomnií léčených eszopiklonem po dobu až 6 měsíců a u subjektů s insomnií nebo zároveň s depresí, úzkostí nebo bolestí léčených eszopiklonem po dobu až 8 týdnů nebyl pozorován rozvoj tolerance. Je třeba zmínit, že dávka 1 mg u dospělých osob měla nekonzistentní účinnost na zlepšení nástupu spánku nebo noční probouzení a nezlepšila celkovou dobu spánku v ani jedné studii. Proto se obvyklá účinná dávka pro dospělé očekává mezi 2 – 3 mg.

Komorbidní insomnie

U subjektů, kteří trpí insomnií a zároveň depresí nebo úzkostí, prokázalo současné podávání eszopiklonu a SSRI po dobu 8 týdnů významné zlepšení parametrů spánku stejně tak jako určitých klinicky relevantních měření antidepresivní a anxiolytické odpovědi (např. Hamilton Depression and Anxiety Rating scales) ve srovnání s podáním SSRI v monoterapii. Ve 4týdenní studii s osobami, které trpěli insomnií současně s revmatoidní artritidou nebo perimenopauzálními příznaky, prokázal eszopiklon významné zlepšení spánkových parametrů (nástup spánku a doba spánku) po celou dobu studie. V těchto studiích bylo zaznamenáno zlepšení vnímání bolesti u subjektů s revmatoidní artritidou a zlepšení nálady a příznaků spojených s menopauzou u perimenopauzálních a menopauzálních žen léčených eszopiklonem.

Starší populace

U starších pacientů ve věku 65 let a více byla expozice eszopiklonu zvýšená (viz bod 5.2) a celková denní dávka eszopiklonu u starších osob nemá překročit 2 mg. V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u starších pacientů s chronickou insomnií trvající až 12 týdnů denní dávka 2 mg eszopiklonu podaná před ulehnutím významně zlepšila spánkové parametry (nástup a délku spánku) po celou dobu studie.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky ustoupila od povinnosti předložit výsledky studií s eszopiklonem u všech subjektů pediatrické populace při léčbě insomnie. Pro informace o pediatrickém použití – viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se eszopiklon rychle absorbuje. Maximální plasmatické koncentrace je dosaženo během 1 hodiny po perorálním podání.

Distribuce

Eszopiklon se slabě váže na bílkoviny krevní plazmy (52-59 %). Proto je nepravděpodobné, že by dispozice eszopiklonu byla ovlivněna lékovou interakcí způsobenou vazbou na bílkoviny krevní plazmy. Poměr eszopiklonu v krvi a plasmě je menší než jedna, což naznačuje, že není selektivně vychytáván erytrocyty.

Metabolismus

Po perorálním podání se eszopiklon intenzivně metabolizuje oxidací a demethylací. Primárním plasmatickým metabolitem je (S)-zopiklon-N-oxid a (S)-N-desmethylzopiklon.

Podle *in vitro* studií se na metabolismu eszopiklonu podílí enzymy CYP3A4 a CYP2E1. V *in vitro* studiích s lidskými hepatocyty nebyla zjištěna inhibice enzymů CYP450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 eszopiklonem. U člověka došlo při současném podávání s ketokonazolem ke zvýšení expozice eszopiklonu. Očekává se, že silný induktor CYP3A4 sníží systémovou expozici eszopiklonu.

Eliminace

Po perorálním podání je průměrný poločas eszopiklonu $t_{1/2}$ přibližně 6 hodin. Až 75 % perorální dávky racemického eszopiklonu se vylučuje zejména ve formě metabolitů močí. Podobný eliminační profil se očekává i pro eszopiklon, S-izomer racemického zopiklonu. Méně než 10 % perorálně podané dávky eszopiklonu se vylučuje močí v nezměněné formě.

Vliv jídla

U zdravých dospělých podání eszopiklonu po tučném jídle nemělo za následek žádné změny AUC, došlo ke snížení průměrné C_{max} o 21 % a opoždění t_{max} přibližně o 1 hodinu. Poločas zůstal nezměněný, přibližně 6 hodin. Účinek eszopiklonu na nástup spánku může být mírně opožděný, pokud se užívá s nebo ihned po tučném nebo těžkém jídle.

Linearita/non-linearita

U zdravých dobrovolníků se eszopiklon při podání jednou denně nekumuluje a expozice je závislá na dávce v rozmezí 1 – 6 mg.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Ve srovnání s mladšími dospělými osobami dochází u subjektů ve věku 65 let a starších ke zvýšení expozice o 41 % (AUC) a k mírně prodloužené eliminaci eszopiklonu ($t_{1/2}$ přibližně 9 hodin). C_{max} byla nezměněná. Proto u starších osob se nesmí překročit dávka 2 mg.

Pohlaví

Farmakokinetika eszopiklonu u mužů a žen je podobná.

Etnická příslušnost

Zdá se, že farmakokinetika je u všech etnických skupin podobná.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika dávky 2 mg byla hodnocena u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater a porovnána se zdravými dobrovolníky. Expozice eszopiklonu byla 2krát vyšší u pacientů s těžkou poruchou než u zdravých dobrovolníků. Pozorovaná maximální koncentrace (C_{max}) a čas jejího výskytu (t_{max}) se nezměnil. Eszopiklon je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není třeba dávku upravovat.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika eszopiklonu byla hodnocena u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin. Ve srovnání se zdravými dobrovolníky se expozice (AUC) u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin zvýšila o 47 %. Maximální doporučená dávka eszopiklonu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin 2 mg. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba dávku upravovat.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V neklinických studiích byl účinek pozorován pouze při expozicích, které jsou považovány za dostatečně převyšující maximální expozici u člověka, což naznačuje nízkou relevanci v klinickém použití.

Genotoxicita a kancerogenita

Ve studiích na zvířatech se u eszopiklonu a farmakologicky aktivního metabolitu (S)-DMZ nezjistilo mutagenní nebo kancerogenní riziko.

Reprodukční a vývojová toxicita

Ve studiích toxicity s opakovanou dávkou a v reprodukčních a vývojových studiích provedených u myší, potkanů, králíků a psů neměl eszopiklon teratogenní účinky. Eszopiklon a farmakologicky aktivní metabolit (S)-N-desmethylzopiklon způsoboval degeneraci samčích reprodukčních orgánů (varlata, nadvarlata), snížení fertility u obou pohlaví, přerušování estrálního cyklu (potkani), akceleraci doby nástupu reprodukčního stárnutí (potkani) v dávkách překračujících maximální klinickou dávku (16 x pro muže a 13 x pro ženy v závislosti na ploše tělesného povrchu). Všechna zjištění byla reverzibilní.

V souvislosti s mateřskou toxicitou bylo pozorováno opoždění nitroděložního vývoje plodu u potkanů a králíků a snížení přežití během doby do odstavení u potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

mikrokrytalická celulóza
hydrogenfosforečnan vápenatý
sodná sůl kroskarmelosy
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

Potahová vrstva

hypromelosa
mastek
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 3350
hlinitý lak indigokarmínu (E 132) (1 mg a 3 mg)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

[1 mg balený v PVC/PCTFE-Al a OPA/Al/PVC-Al blistrech a 2 mg a 3 mg balené v PVC/PCTFE-Al, OPA/Al/PVC-Al a PVC/PVdC/PVC-Al blistrech]

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

[1 mg balený v PVC/PVdC/PVC-Al blistrech]

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/PVdC/PVC-Al blistry, PVC/PCTFE-Al blistry nebo OPA/Al/PVC-Al blistry

Velikost balení: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 nebo 100 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Esogno 1 mg potahované tablety: reg. č.: 57/344/18-C

Esogno 2 mg potahované tablety: reg. č.: 57/345/18-C

Esogno 3 mg potahované tablety: reg. č.: 57/346/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 12. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 12. 2021