FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esogno 1 mg Filmtabletten
Esogno 2 mg Filmtabletten
Esogno 3 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Esogno 1 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 1 mg Eszopiclon.

Esogno 2 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 2 mg Eszopiclon.

Esogno 3 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 3 mg Eszopiclon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Esogno 1 mg Filmtabletten
Hellblaue, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „1“ auf einer Seite und einem mittleren Durchmesser von 6,5 mm.

Esogno 2 mg Filmtabletten
Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „2“ auf einer Seite und einem mittleren Durchmesser von 6,5 mm.

Esogno 3 mg Filmtabletten
Blaue, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „3“ auf einer Seite und einem mittleren Durchmesser von 6,5 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Esogno ist angezeigt zur Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen, üblicherweise als Kurzzeitbehandlung.

Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel sind nur dann indiziert, wenn die Erkrankung schwerwiegend ist, den Patienten stark beeinträchtigt oder extrem belastet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg. Sofern klinisch angezeigt, kann die Dosis auf 2 mg oder 3 mg erhöht werden. Es wird empfohlen, die für den Patienten niedrigste wirksame Dosis anzuwenden. Die Gesamtdosis soll 3 mg Eszopiclon nicht überschreiten.

Eszopiclon ist als Einmalgabe unmittelbar vor dem Zubettgehen einzunehmen. In derselben Nacht soll keine erneute Einnahme erfolgen.

In allen Fällen soll die Dauer der Behandlung so kurz wie für eine effektive Behandlung nötig sein und, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen.

In speziellen Fällen, z.B. bei Patienten mit chronischen Schlafstörungen, kann es notwendig sein, den Behandlungszeitraum auf höchstens 6 Monate auszudehnen (siehe Abschnitt 5.1). Dies erfordert regelmäßige Kontrollen und Beurteilungen des Zustandes des Patienten, da mit zunehmender Behandlungsdauer das Risiko für Missbrauch und Abhängigkeit steigt (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittelwechselwirkungen
Bei nicht-älteren, erwachsenen Patienten, die Ketoconazol oder andere potenten CYP3A4-Hemmstoffe anwenden, darf die Dosis 2 mg nicht übersteigen. Bei älteren Patienten, die gleichzeitig potente CYP3A4-Hemmstoffe erhalten, ist Eszopiclon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Des Weiteren kann bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit bekannter ZNS-dämpfender Wirkung eine Dosisreduktion von Eszopiclon notwendig sein (siehe Abschnitt 4.5).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
Bei älteren Patienten beträgt die Anfangsdosis 1 mg unmittelbar vor dem Zubettgehen. Sofern klinisch angezeigt, kann die Dosis bei diesen Patienten auf 2 mg erhöht werden.

Die empfohlene Dosis darf nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen
Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).
Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist Eszopiclon kontraindiziert, da es eine Enzephalopathie auslösen kann (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Nierenfunktionsstörungen
Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).
Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion beträgt die maximale empfohlene Dosis 2 mg.

Kinder und Jugendliche
Eszopiclon darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eszopiclon bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung
Esogno ist zum Einnehmen bestimmt.
Die Filmtabletten dürfen vor der Einnahme nicht zerstoßen oder gebrochen werden, da der Wirkstoff einen bitteren Geschmack hat.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Zopiclon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Myasthenia gravis
- schwere respiratorische Insuffizienz
- schweres Schlafapnoe-Syndrom
- schwere Leberinsuffizienz
- ältere Patienten, die gleichzeitig potente CYP3A4-Hemmstoffe erhalten (siehe Abschnitt 4.5)
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein
Die Ursache für die Schlafstörungen ist, wenn möglich festzustellen. Zugrundeliegende Störungen sind vor Verordnung eines Hypnotikums zu behandeln. Bleibt eine Behandlung über einen Zeitraum von 7 bis 14 Tagen ohne Erfolg, kann das auf das Vorliegen einer primär psychiatrischen oder physischen Störung hinweisen, und der Patient muss in regelmäßigen Abständen sorgfältig reevaluiert werden.

Chronische respiratorische Insuffizienz
Vorsicht ist geboten, wenn Eszopiclon Patienten mit respiratorischer Insuffizienz verordnet wird, da Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel die Atemfunktion beeinträchtigen.

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden
Die gleichzeitige Anwendung von Eszopiclon und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verordnung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Eszopiclon zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verordnung von Eszopiclon zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, ist die niedrigste wirksame Dosis anzuwenden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlung in Abschnitt 4.2).

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung zu überwachen. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Betreuer (falls zutreffend) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5)

Abhängigkeitsrisiko
Die Anwendung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Arzneimitteln wie Eszopiclon kann zu physischer und psychischer Abhängigkeit führen.
Die Gefahr der Abhängigkeit steigt
- mit Dosis und Behandlungsdauer.
- Sie ist darüber hinaus bei Patienten, die in ihrer Vergangenheit psychische Erkrankungen hatten und/oder von Alkohol- oder Drogenabhängigkeit betroffen waren, erhöht.
- bei Patienten mit ausgeprägten Persönlichkeitsstörungen.

Wenn sich eine physische Abhängigkeit entwickelt hat, geht das plötzliche Beenden der Behandlung mit Entzugserscheinungen einher. Diese können sich in Form von Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, extremer Angst, Anspannung, Ruhelosigkeit, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können folgende Symptome auftreten: Realitätsverlust, Persönlichkeitsverlust, Hyperakusis, Taubheitsgefühl und Kribbeln in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegen Licht, Geräusche oder Berührung, Halluzinationen oder epileptische Anfälle.

Patienten, die eine längere Behandlung benötigen (siehe Abschnitt 4.2), sind in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren und hinsichtlich möglicher Abhängigkeitsmerkmale zu beurteilen (wie z.B. die Einnahme des Arzneimittels in größeren Mengen oder über einen längeren Zeitraum als beabsichtigt, ein anhaltendes Begehren oder erfolglose Bemühungen die Einnahme zu reduzieren oder zu kontrollieren); entsprechend der klinischen Notwendigkeit sind Maßnahmen zu ergreifen.

Absetzerscheinungen
Absetzerscheinungen (einschließlich Abdominalschmerzen, Kopfschmerzen, gesteigertem Appetit und Schlafstörungen) wurden nach Beendigung der Eszopiclon-Behandlung berichtet.

Rebound-Insomnie
Nach Beendigung der Eszopiclon-Behandlung wurde Rebound-Insomnie beobachtet, charakterisiert als eine verlängerte Einschlafzeit über ein oder zwei Nächte, welche jedoch von selbst wieder zurückging. Es ist wichtig, dass sich die Patienten über mögliche Rebound-Phänomene im Klaren sind, um die Angst vor den Symptomen, die bei Absetzen der Behandlung auftreten können, zu minimieren.

Toleranz
In klinischen Studien mit Eszopiclon von bis zu 6 Monaten wurde hinsichtlich sämtlicher Schlafparameter keinerlei Toleranzentwicklung beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Gedächtnis und psychomotorische Störungen
Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel wie Eszopiclon können anterograde Amnesien und psychomotorische Störungen verursachen, einschließlich unabsichtlicher Verletzungen und Stürze. Insbesondere ältere Patienten können anfälliger für Stürze sein, was zu Verletzungen, wie z.B. Hüftfrakturen führen kann.
Eine Amnesie tritt üblicherweise einige Stunden nach Einnahme des Arzneimittels auf. Um das Risiko zu verringern, sollen die Patienten eine ununterbrochene Schlafdauer von zumindest 8 Stunden sicherstellen (siehe Abschnitt 4.8).

Das Risiko von psychomotorischen Störungen am Folgetag, einschließlich eingeschränkter Verkehrstüchtigkeit, ist erhöht, wenn

- Eszopiclon weniger als 12 Stunden vor Aktivitäten eingenommen wird, die erhöhte Aufmerksamkeit erfordern (siehe Abschnitt 4.7),
- eine höhere als die empfohlene Dosis eingenommen wird,
- Eszopiclon zusammen mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln oder mit anderen Arzneimitteln, die die Blutspiegel von Eszopiclon erhöhen, angewendet wird oder bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol oder illegalen Drogen (siehe Abschnitt 4.5).

Eszopiclon ist als Einmalgabe unmittelbar vor dem Zubettgehen einzunehmen. In derselben Nacht soll keine erneute Einnahme erfolgen.

Depression und Suizidalität
Eszopiclon ist bei Patienten, die Symptome einer Depression zeigen, mit Vorsicht anzuwenden. Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel wie Eszopiclon sollten nicht ohne angemessene Behandlung der Depression oder der Angstzustände, die mit Depression einhergehen, angewendet werden (bei diesen Patienten kann hierdurch die Suizidgefahr erhöht werden).
Da diese Erkrankungen mit suizidalen Tendenzen assoziiert sein können, ist den Patienten aufgrund der Möglichkeit einer absichtlichen Überdosierung nur die unbedingt notwendige Menge an Eszopiclon zu verordnen (siehe Abschnitt 5.1). Eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Eszopiclon demaskiert werden.

Mehrere epidemiologische Studien zeigten eine erhöhte Inzidenz von Suizid und Suizidversuch bei Patienten mit oder ohne Depression, die mit Benzodiazepinen oder anderen Hypnotika, einschließlich Eszopiclon, behandelt wurden. Ein kausaler Zusammenhang konnte nicht gezeigt werden.

Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmissbrauch/-abhängigkeit
Eszopiclon darf bei Patienten mit aktuellem oder früherem Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmissbrauch oder -abhängigkeit nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Psychiatrische und „paradoxe" Reaktionen
Bei der Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Arzneimitteln kann es zu Reaktionen wie Unruhe, verschlimmerten Schlafstörungen, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahn, Wutanfällen, Alpträumen, Parasomnie, Depersonalisation, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten und anderen unerwünschten Verhaltensänderungen kommen. Diese Störungen können arzneimittelinduziert, spontan oder aufgrund einer zugrundeliegenden psychiatrischen oder physischen Erkrankung und mit höherer Wahrscheinlichkeit bei älteren Patienten auftreten. Jedes neu auftretende Verhalten oder Symptom erfordert eine gründliche und sofortige Beurteilung, wobei die Beendigung der Eszopiclon-Behandlung in Erwägung zu ziehen ist.

Somnambulismus und damit zusammenhängende Verhaltensweisen
Schlafwandeln und andere damit in Zusammenhang stehende Verhaltensweisen wie „Schlaf-Fahren“, Zubereiten und Essen von Nahrung, Telefonanrufe oder Geschlechtsverkehr, mit Amnesie des Ereignisses, wurden bei Patienten berichtet, die Eszopiclon eingenommen hatten und nicht vollkommen wach waren.
Die Anwendung von Alkohol und anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln mit Eszopiclon scheint das Risiko solchen Verhaltens zu erhöhen, ebenso wie die Anwendung von Eszopiclon in Dosen, die die empfohlene Maximaldosis überschreiten. Bei Patienten, die solche Verhaltensweisen berichten, ist aufgrund des Risikos für den Patienten und andere Personen ein Absetzen von Eszopiclon dringend in Betracht zu ziehen (siehe auch Abschnitte 4.5 und 4.8).

Esogno enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der gleichzeitige Konsum von Alkohol ist zu vermeiden da die sedierende Wirkung von Eszopiclon verstärkt werden kann (siehe Abschnitt 4.7). Bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln (z.B. Antipsychotika, Anxiolytika, Muskelrelaxantien, Antiepileptika und sedierende Antihistaminika) kann es zu einer Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung kommen. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen ZNS-dämpfende Eigenschaften haben, wie Olanzapin, möglicherweise eine Dosisreduktion von Eszopiclon erforderlich.

Eszopiclon wird vor allem von CYP3A4 metabolisiert, wobei CYP2E1 ebenfalls beteiligt ist. Die gleichzeitige Anwendung von Eszopiclon mit Ketoconazol (400 mg täglich für 5 Tage), einem potenten CYP3A4-Hemmer, erhöhte die Gesamt-AUC von Eszopiclon um etwa das 2-Fache. Von anderen starken CYP3A4-Hemmern (wie z.B. andere Azolmykotika, Makrolidantibiotika, Grapefruitsaft) wird eine ähnliche Wirkung erwartet. Dies führt möglicherweise zu einer Verstärkung der hypnotischen Wirkung von Eszopiclon (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung mit potenten CYP3A4-Hemmern kann eine Dosisreduktion von Eszopiclon erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2). Bei älteren Patienten, die gleichzeitig potente CYP3A4-Hemmer erhalten, ist Eszopiclon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Die Exposition racemischen Zopiclons war bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin, einem potenten CYP3A4-Induktor, um 80% reduziert. Bei gleichzeitiger Anwendung von anderen potenten CYP3A4-Induktoren, wie Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut, mit Eszopiclon wird eine ähnliche Wirkung erwartet.

Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Profile von Paroxetin, Digoxin, Warfarin oder das pharmakodynamische Profil von Lorazepam wurden durch Eszopiclon nicht beeinflusst.

Bei Patienten mit affektiven Störungen traten bei gleichzeitiger Anwendung von Eszopiclon mit Fluoxetin oder Escitalopram keine nachteiligen Auswirkungen auf die pharmakodynamischen Wirkungen von Eszopiclon oder des Antidepressivums auf (siehe Abschnitt 5.1).

Die Kombination von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Arzneimitteln mit Narkoanalgetika kann zu einer Verstärkung der euphorisierenden Wirkung und damit zu einer beschleunigten Abhängigkeitsentwicklung führen.

Opioide
Die gleichzeitige Anwendung von sedativen Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen wie Eszopiclon mit Opioiden erhöht aufgrund der additiven sedativen Wirkung auf das ZNS das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Dosis und Dauer einer gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bisher liegen keine, oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von von Eszopiclon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.
Die Anwendung von Esogno während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Wenn racemisches Zopiclon in einer späteren Phase der Schwangerschaft angewendet wird, ist mit Entzugssymptomen beim Neugeborenen zu rechnen. Während des letzten Trimenons besteht das Risiko unerwünschter pharmakologischer Auswirkungen auf den Fötus und/oder das Neugeborene wie Muskelhypotonie, Atemdepression und Hypothermie.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Eszopiclon oder sein (S)-N-Desmethylzopiclon-Metabolit in die Muttermilch übergeht.
Humane und Tierstudien mit racemischem Zopiclon zeigten einen Übergang in die Muttermilch.
Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.
Esogno soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität
Klinische Studien am Menschen zeigten keinen Hinweis auf eine beeinträchtigte Fertilität bei Männern und Frauen nach einer Behandlung von bis zu 6 Monaten.
Hingegen zeigten Tierstudien mit Eszopiclon eine Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fertilität in verschiedenen Spezies (siehe Abschnitt 5.3). Der Einfluss von Eszopiclon auf die männliche Fertilität und den weiblichen Östrus nach chronischer Anwendung (> 6 Monate) ist bei Menschen nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eszopiclon hat für mehrere Stunden nach der Einnahme großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Sedierung, Amnesie, verschwommenes Sehen, eingeschränkte Konzentration und eingeschränkte Muskelfunktion können die Fähigkeit, Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. Bei ungenügender Schlafdauer kann die Wahrscheinlichkeit für eingeschränkte Aufmerksamkeit erhöht sein.
Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten jeglicher der genannten Symptome am Folgetag der Behandlung mit Eszopiclon keine Fahrzeuge zu führen und keine Maschinen zu bedienen. Um die angeführten Auswirkungen zu minimieren wird empfohlen, einen Abstand von 12 Stunden zwischen der Einnahme von Eszopiclon und dem Führen von Fahrzeugen, dem Bedienen von Maschinen oder dem Arbeiten in Höhen einzuhalten.

Bei alleiniger Anwendung von Eszopiclon in therapeutischen Dosen war die Verkehrstüchtigkeit eingeschränkt und es traten Verhaltensweisen wie schlafwandelndes Führen eines Fahrzeugs („Schlaf-Fahren“) auf (siehe Abschnitt 4.4).

Darüber hinaus ist das Risiko für solche Verhaltensweisen bei gleichzeitigem Alkoholkonsum und bei Einnahme von Eszopiclon zusammen mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln erhöht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Patienten sind zu warnen, während der Anwendung von Eszopiclon keinesfalls Alkohol zu trinken oder andere psychoaktive Substanzen einzunehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt angeführten Informationen zu Nebenwirkungen basieren auf den Erfahrungen aus klinischen Studien mit nicht-älteren Erwachsenen, die Eszopiclon (1 bis 3 mg) oder Placebo über bis zu 6 Monate erhielten. In diesen Studien erhielten insgesamt 1.626 Personen Eszopiclon und 858 Personen Placebo. Die am Häufigsten berichtete Nebenwirkung war Dysgeusie (unangenehmer Geschmack). Kopfschmerzen, Somnolenz, trockener Mund, Benommenheit und Übelkeit wurden ebenfalls häufig beobachtet (< 10% der Patienten).

Untenstehend werden – nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet – jene Nebenwirkungen angeführt, die mit einer höheren Inzidenz als bei Placebo und bei zumindest 2 Patienten auftraten: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeführt.

<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>	
Gelegentlich:	Infektion, virale Infektion
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>	
Gelegentlich:	hypochrome Anämie, Anämie, Leukopenie, Eosinophilie
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>	
Gelegentlich:	allergische Reaktion
Selten:	Angioödem*, anaphylaktische Reaktion*
<u>Endokrine Erkrankungen</u>	
Gelegentlich:	Hyperthyreose
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>	
Gelegentlich:	peripheres Ödem, Anorexie, Durst, gesteigerter Appetit, Hypokaliämie
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>	
Häufig:	Nervosität, Depression, Angst
Gelegentlich:	Stimmungslabilität, verminderte Libido, Verwirrtheit, Agitiertheit, Halluzinationen, Insomnie, Apathie, Euphorie
Selten:	Reizbarkeit*, Aggression*, Unruhe*, Wahnvorstellung*, Zorn*, abnormes Verhalten (möglicherweise im Zusammenhang mit Amnesie)* und Schlafwandeln (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt:	Abhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4), Entzugssyndrom*, gedämpfte Emotionen*

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig:	Dysgeusie (unangenehmer Geschmack)
Häufig:	Kopfschmerzen, Somnolenz, Benommenheit, abnorme Träume, beeinträchtigtes Gedächtnis, abnorme Gedanken
Gelegentlich:	Schwindel, Ataxie, abnorme Gangart, Koordinationsstörungen, Hypokinesie, Parästhesie, Stupor, Tremor
Nicht bekannt:	Dysosmie, Aufmerksamkeitsstörung*, verlängerte Reaktionszeit*

Augenerkrankungen

Häufig:	verschwommenes Sehen (überwiegend bei älteren Patienten)
Gelegentlich:	trockene Augen
Nicht bekannt:	Diplopie*

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich:	Tinnitus, Ohrenschmerzen

Gefäßerkrankungen

Häufig:	Migräne
Gelegentlich:	Hypertonie, Synkope

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig:	Pharyngitis
Gelegentlich:	Dyspnoe, Rhinitis, Schluckauf
Nicht bekannt:	Atemdepression (siehe Abschnitt 4.4)*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:	trockener Mund, Diarrhoe, Übelkeit, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Erbrechen
Gelegentlich:	Mundgeruch, Mundulzerationen, Kolitis, Gastroenteritis, Zungenödem

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten:	leichte bis mäßige Erhöhung von Transaminasen und/oder alkalischer Phosphatase*

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:	Ausschlag
Gelegentlich:	Lichtempfindlichkeit, Schwitzen, Akne, trockene Haut, Ekzem
Selten:	Juckreiz (häufig bei älteren Patienten)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig:	Rückenschmerzen, Muskelschmerzen
Gelegentlich:	Beinkrämpfe, Muskelzucken, Myasthenie, Gelenkerkrankung
Nicht bekannt:	Muskelschwäche*

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Gelegentlich:	erhöhte Harnfrequenz, Harnwegsinfektion, Nierenschmerzen, Harninkontinenz, Nierensteine, Albuminurie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich:	Dysmenorrhoe, Metrorrhagie, Brustschmerzen, Hypomenorrhoe, Impotenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig:	Asthenie, Schmerz
Gelegentlich:	Fieber, Erschöpfung*

Untersuchungen

Gelegentlich:	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Selten:	Sturz (überwiegend bei älteren Patienten)*

* Nebenwirkungen die nicht mit Eszopiclon aber mit racemischem Zopiclon berichtet wurden.

Amnesie
Anterograde Amnesie kann bei therapeutischen Dosen auftreten. Das Risiko steigt mit zunehmender Dosis. Amnesie kann mit unangemessenem Verhalten einhergehen (siehe Abschnitt 4.4).

Depression
Eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Arzneimitteln demaskiert werden.

Psychiatrische und „paradoxe" Reaktionen
Bei der Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Arzneimitteln kann es zu Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, geringerer Hemmschwelle, Aggressivität, abnormen Gedanken, Wahn, Wutanfällen, Alpträumen, Depersonalisation, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten, Extrovertiertheit, die nicht zum Charakter passt, und anderen unerwünschten Verhaltensänderungen kommen. Bei älteren Patienten ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser Reaktionen höher.

Abhängigkeit
Die Anwendung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Arzneimitteln kann (auch in therapeutischen Dosen) zur Entwicklung physischer Abhängigkeit führen: Ein Abbruch der Therapie kann zu Entzugserscheinungen oder „Rebound"-Symptomen führen (siehe Abschnitt 4.4). Psychische Abhängigkeit ist ebenfalls möglich. Missbrauch von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Arzneimitteln wurde berichtet.

Ältere Patienten
Das in klinischen Studien bei älteren Patienten mit Insomnie beobachtete Nebenwirkungsprofil ist weitgehend vergleichbar mit jenem von in klinischen Studien beobachteten nicht-älteren Patienten mit Insomnie. Eine bei älteren Patienten zusätzlich beobachtete Nebenwirkung war verschwommenes Sehen (häufig). Juckreiz war häufig.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung tritt üblicherweise als ZNS-Depression unterschiedlichen Schweregrades in Erscheinung, von Benommenheit bis hin zum Koma - abhängig von der eingenommenen Menge. Eine symptomatische und unterstützende Behandlung in angemessener klinischer Umgebung ist angezeigt. Besonderes Augenmerk ist auf Herz-Kreislauf- und Atemfunktion zu legen. Eine Magenspülung ist nur dann sinnvoll, wenn sie kurz nach der Einnahme erfolgt. Der Einsatz einer Hämodialyse wurde nicht untersucht, bringt aber aufgrund des großen Verteilungsvolumens von Eszopiclon wahrscheinlich keinen Nutzen. Als Antidot kann Flumazenil nützlich sein.

In klinischen Studien mit Eszopiclon kam es nach einer Überdosis mit bis zu 36 mg Eszopiclon zur vollständigen Genesung des Patienten. Seit der Markteinführung wurden Fälle von Überdosis mit bis zu 270 mg spontan berichtet.
Fälle mit tödlichem Ausgang sind wahrscheinlicher bei Kombination von Eszopiclon mit anderen ZNS-dämpfenden Mitteln, einschließlich Alkohol. Bei alleiniger Eszopiclon-Überdosis mit bis zu 270 mg kam es zur vollständigen Genesung der Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem; Psycholeptika; Hypnotika und Sedativa; Benzodiazepin-verwandte Mittel
ATC-Code: N05CF04

Wirkmechanismus
Eszopiclon ist ein Nicht-Benzodiazepin-Hypnotikum. Es ist ein Pyrrolopyrazin-Derivat aus der Gruppe der Cyclopyrrolone und seine chemische Struktur ist nicht verwandt mit Pyrazolopyrimidinen, Imidazopyridinen, Benzodiazepinen oder Barbituraten. Der genaue Wirkmechanismus von Eszopiclon ist nicht bekannt, aber es wird angenommen, dass die Wirkung von der Modulation des GABA-A-Rezeptor-Komplexes, der die Untereinheiten alpha-1, alpha-2, alpha-3 und alpha-5 enthält, herrührt. Man geht davon aus, dass es die durch GABA hervorgerufene Chloridleitfähigkeit erhöht, was zu einer neuronalen Hyperpolarisation führt und dadurch die neuronale Transmission hemmt und Schlaf herbeiführt.

Transiente Insomnie
In einem „Single-Night“-Modell für transiente Insomnie bei gesunden erwachsenen Probanden zeigte eine 3-mg-Dosis von Eszopiclon Überlegenheit gegenüber Placebo hinsichtlich Schlafbeginn und Schlafdauer unter Verwendung der objektiven Polysomnographie.

Primäre Insomnie
In Placebo-kontrollierten Studien bei Patienten mit chronischer Insomnie zeigte Eszopiclon während des Behandlungszeitraumes von bis zu 6 Monaten eine anhaltende Verbesserung hinsichtlich Einschlafzeit und nächtlichen Erwachens, Gesamtschlafzeit und Schlafqualität (erholsamer Schlaf) unter Verwendung der objektiven Polysomnographie und subjektiver Zielparameter. Durch die Gabe von Eszopiclon wurde die Verfassung am Folgetag verbessert (beurteilt anhand mehrerer Parameter).

In klinischen Studien wurde bei Patienten mit chronischer Insomnie, die mit Eszopiclon behandelt wurden, über einen Behandlungszeitraum von bis zu 6 Monaten keine Toleranzentwicklung beobachtet, ebenso bei Patienten mit Insomnie oder komorbiden Zuständen wie Depression, Angst oder Schmerz, die mit Eszopiclon behandelt wurden, über einen Behandlungszeitraum von bis zu 8 Wochen.

Es ist zu beachten, dass die 1-mg-Dosis bei Erwachsenen bezüglich Verbesserung des Einschlafens oder nächtlichen Erwachens uneinheitliche Wirksamkeit zeigte und die Gesamtschlafzeit in keiner Studie verbesserte. Daher liegt die bei Erwachsenen üblicherweise wirksame Dosis bei 2 bis 3 mg.

Komorbide Insomnie
Bei Patienten mit Insomnie und den Komorbiditäten Depression oder Angst verbesserte die Anwendung von Eszopiclon zusammen mit einem selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) über 8 Wochen, verglichen mit der alleinigen Anwendung von SSRI, signifikant sowohl die Schlafparameter als auch bestimmte klinisch relevante Parameter des antidepressiven und anxiolytischen Ansprechens (z.B. Hamilton Depressions- und Angst-Skala). In 4-wöchigen Studien zu Insomnie und den Komorbiditäten rheumatoide Arthritis oder perimenopausale Symptome, verbesserte Eszopiclon für die Dauer der Studie signifikant die Schlafparameter (Einschlaf- und Durchschlafzeit). Des Weiteren wurden in diesen Studien Verbesserungen des Schmerzempfindens bei Patienten mit rheumatoider Arthritis sowie der Stimmung und Wechseljahr-bezogener Symptome bei perimenopausalen und menopausalen Frauen, die mit Eszopiclon behandelt wurden, beobachtet.

Ältere Patienten
Die Exposition gegenüber Eszopiclon ist bei Patienten ab 65 Jahren erhöht (siehe Abschnitt 5.2) und eine Gesamttagesdosis von 2 mg darf bei diesen Patienten nicht überschritten werden. In randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit älteren Patienten mit chronischer Insomnie mit einer Dauer von bis zu 12 Wochen, verbesserte die Einnahme von 2 mg Eszopiclon einmal am Tag vor dem Zubettgehen für die Dauer der Studie signifikant die Schlafparameter (Einschlaf- und Durchschlafzeit).

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Eszopiclon eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Insomnie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Gabe wird Eszopiclon schnell resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden innerhalb 1 Stunde nach der Einnahme erreicht.

Verteilung
Die Plasmaeiweißbindung von Eszopiclon ist schwach (52-59%). Das Risiko von Arzneimittel-Wechselwirkungen aufgrund der Plasmaeiweißbindung ist deshalb wenig wahrscheinlich. Das Blut-Plasma-Verhältnis von Eszopiclon ist < 1, was darauf hindeutet, dass keine selektive Aufnahme durch die roten Blutkörperchen erfolgt.

Biotransformation
Nach oraler Gabe wird Eszopiclon extensiv über Oxidation und Demethylierung metabolisiert. Die primären Plasmametaboliten sind (S)-Zopiclon-N-Oxid und (S)-N-Desmethylzopiclon. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass die Enzyme CYP3A4 und CYP2E1 am Metabolismus von Eszopiclon beteiligt sind. Ergebnisse aus *in-vitro*-Studien mit humanen Hepatozyten und Eszopiclon zeigten keine Hemmung der Enzyme CYP450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4. Beim Menschen führte die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol zu einer erhöhten Eszopiclon-Exposition. Man geht davon aus, dass potente CYP3A4-Induktoren die systemische Eszopiclon-Exposition reduzieren.

Elimination
Nach oraler Gabe wird Eszopiclon mit einer mittleren $t_{1/2}$ von ca. 6 Stunden eliminiert. Bis zu 75% einer oralen Dosis von racemischem Zopiclon werden vorwiegend als Metaboliten über den Harn ausgeschieden. Ein ähnliches Ausscheidungsverhalten wird für Eszopiclon, das S-Isomer von racemischem Zopiclon, angenommen. Weniger als 10% der oral angewendeten Dosis werden als unverändertes Eszopiclon über den Harn ausgeschieden.

Auswirkungen von Nahrung
Nach Einnahme einer fettreichen Mahlzeit durch gesunde Erwachsene kam es zu keiner Änderung der AUC, zu einer Reduktion von C_{max} um 21% und einer Verzögerung von t_{max} um ca. 1 Stunde. Die Halbwertszeit blieb mit etwa 6 Stunden unverändert. Die Wirkung von Eszopiclon auf die Einschlafzeit könnte durch die Einnahme mit einer fettreichen oder schweren Mahlzeit oder unmittelbar danach leicht abgeschwächt werden.

Linearität/Nicht-Linearität
Bei gesunden Erwachsenen kam es nach einmal täglicher Anwendung von Eszopiclon zu keiner Akkumulation. Die Exposition ist im Bereich von 1 bis 6 mg dosisproportional.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten
Verglichen mit nicht-älteren Erwachsenen war die AUC bei Patienten ab 65 Jahren um 41% erhöht und es kam zu einer geringfügigen Verlängerung der Eszopiclon-Elimination ($t_{1/2}$ ca. 9 Stunden). C_{max} blieb unverändert. Daher darf die Eszopiclon-Dosis bei älteren Patienten 2 mg nicht überschreiten.

Geschlecht
Die Pharmakokinetik von Eszopiclon ist bei Männern und Frauen vergleichbar.

Ethnische Zugehörigkeit
Die Pharmakokinetik scheint bei allen untersuchten ethnischen Gruppen vergleichbar zu sein.

Leberfunktionsstörungen
Die Pharmakokinetik einer 2-mg-Dosis wurde bei Patienten mit leicht, mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion im Vergleich zu gesunden Freiwilligen untersucht. Die Eszopiclon-Exposition war bei stark beeinträchtigen Patienten um das 2-Fache erhöht verglichen mit gesunden Freiwilligen. C_{max} und t_{max} blieben unverändert. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist Eszopiclon kontraindiziert. Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörungen
Die Pharmakokinetik von Eszopiclon wurde bei Patienten mit leicht, mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Verglichen mit gesunden Freiwilligen hatten Probanden mit stark eingeschränkter Nierenfunktion eine um 47% erhöhte AUC. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion beträgt die maximale empfohlene Dosis 2 mg. Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Genotoxizität und Kanzerogenität
In Tierstudien zeigten Eszopiclon und der pharmakologisch aktive Metabolit (S)-DMZ kein mutagenes oder kanzerogenes Potential.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität
In Toxizitätsstudien war Eszopiclon nach wiederholter Gabe nicht teratogen sowie in Reproduktions- und Entwicklungsstudien an Mäusen, Ratten, Hasen bzw. Hunden. Eszopiclon und der pharmakologisch aktive Metabolit (S)-N-Desmethylzopiclon zeigten bei Dosen, die die maximale klinische Dosis überstiegen (16-fach bei Männchen und 13-fach bei Weibchen, basierend auf der Körperoberfläche), Degeneration der männlichen Fortpflanzungsorgane (Hoden, Nebenhoden), reduzierte Fertilitätsindices bei beiden Geschlechtern, Unterbrechung des Östruszyklus (Ratten) und einen vorgezogenen reproduktiven Alterungsprozess (Ratten). Nach dem Absetzen waren alle Befunde reversibel.
Des Weiteren wurden Verzögerungen der fötalen intrauterinen Entwicklung bei Ratten und Hasen beobachtet sowie bei Ratten herabgesetztes postnatales Überleben vor Absetzen des Säugens begleitet von maternaler Toxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Calciumhydrogenphosphat
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug
Hypromellose
Talkum
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132) (*Esogno 1 mg und 3 mg Filmtabletten)*

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

*Esogno 1 mg Filmtabletten (*verpackt in PVC/PCTFE//Al-Blisterpackungen oder OPA/Al/PVC//Al-Blisterpackungen), *Esogno 2 mg Filmtabletten und 3 mg Filmtabletten*
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

*Esogno 1 mg Filmtabletten (*verpackt in PVC/PVdC/PVC//Al-Blisterpackungen)
Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/PVC//Al-Blisterpackungen, PVC/PCTFE//Al-Blisterpackungen oder OPA/Al/PVC//Al-Blisterpackungen.

Packungsgrößen: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 oder 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

2202731.00.00
2202732.00.00
2202733.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

28.01.2020

10. STAND DER INFORMATION

August 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig