

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 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

Filmtablette

*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*

Weißer, 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 zur kurzfristigen Behandlung.

Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Substanzen sind nur bei schweren Schlafstörungen, wenn die Leistungsfähigkeit des Patienten stark beeinträchtigt oder der Patient einem großen Leidensdruck ausgesetzt ist, angezeigt.

#### 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 einmal am Tag unmittelbar vor dem Zubettgehen einzunehmen. In derselben Nacht darf keine erneute Einnahme erfolgen.

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

In bestimmten Fällen, z.B. bei Patienten mit chronischen Schlafstörungen, kann es notwendig sein, den Behandlungszeitraum auf maximal 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 Verabreichung 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, zu ermitteln. Zugrundeliegende Störungen sind vor Verschreibung eines Hypnotikums zu behandeln. Tritt nach einem Zeitraum von 7 bis 14 Tagen kein Behandlungserfolg ein, 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 verschrieben wird, da Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Substanzen die Atemfunktion beeinträchtigen.

##### *Risiko bei gleichzeitiger Anwendung mit Opioiden*

Die gleichzeitige Anwendung von Eszopiclon und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von Sedativa wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Arzneimitteln wie Eszopiclon mit Opioiden auf jene Patienten zu beschränken, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn die Entscheidung getroffen wird, Eszopiclon gleichzeitig mit Opioiden zu verschreiben, ist die niedrigste wirksame Dosis anzuwenden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten (siehe auch allgemeine Dosierempfehlung in Abschnitt 4.2).

Die Patienten sind eng auf Anzeichen einer Atemdepression und einer Sedierung zu überwachen. Es wird dringend empfohlen, die Patienten und ihre Betreuungspersonen (wenn zutreffend) auf diese Symptome hinzuweisen (siehe Abschnitt 4.5).

##### *Abhängigkeitsrisiko*

Die Anwendung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen wie Eszopiclon kann zu physischer und psychischer Abhängigkeit führen.

Die Gefahr der Abhängigkeit steigt

- mit zunehmender 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.

Bei physischer Abhängigkeit kann das plötzliche Beenden der Behandlung mit Entzugserscheinungen einhergehen. Diese können sich in Form von Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, extremer Angst, Anspannung, Ruhelosigkeit, Verwirrung 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 Anzeichen einer Abhängigkeit zu beurteilen (wie z.B. die Einnahme des Arzneimittels in größeren Mengen oder über einen längeren Zeitraum als beabsichtigt, ein anhaltendes Verlangen oder

erfolglose Bemühungen die Einnahme zu reduzieren oder zu kontrollieren); entsprechend der klinischen Notwendigkeit sind Maßnahmen zu ergreifen.

#### *Entzugerscheinungen*

Entzugerscheinungen (einschließlich Abdominalschmerzen, Kopfschmerzen, gesteigerter 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. Patienten sind auf mögliche Rebound-Phänomene hinzuweisen, um die Angst vor den Symptomen, die bei Absetzen des Arzneimittels auftreten können, zu minimieren.

#### *Toleranz*

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

#### *Gedächtnis und psychomotorische Störungen*

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Substanzen wie Eszopiclon können anterograde Amnesien und psychomotorische Störungen verursachen, einschließlich unabsichtliche 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, verabreicht wird oder bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol oder illegalen Drogen (siehe Abschnitt 4.5).

Eszopiclon ist einmal am Tag unmittelbar vor dem Zubettgehen einzunehmen. In derselben Nacht darf keine erneute Einnahme erfolgen.

#### *Depression und Suizidalität*

Eszopiclon ist bei Patienten, die Symptome einer Depression zeigen, mit Vorsicht anzuwenden. Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Substanzen wie Eszopiclon dürfen nicht ohne entsprechende Behandlung bei Depressionen oder bei Angstzuständen, die mit Depressionen 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 verschreiben (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 Arzneimittelmisbrauch/-abhängigkeit*

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

### *Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen*

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen kann es zu Reaktionen wie Unruhe, verschlechterten Schlafstörungen, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahn, Wutanfällen, Alpträumen, Parasomnie, Depersonalisation, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten und anderen unerwünschten Verhaltensänderungen kommen. Diese Störungen können arzneimittelinduziert oder spontanen Ursprungs sein oder aufgrund einer zugrundeliegenden psychiatrischen oder physischen Erkrankung auftreten 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 in Zusammenhang stehende Verhaltensweisen*

Schlafwandeln und andere damit in Zusammenhang stehende Verhaltensweisen wie „Schlaf-Fahren“, zubereiten von Speisen und essen, Telefonanrufe oder Geschlechtsverkehr, ohne Erinnerung (Amnesie) an das Ereignis, wurden bei Patienten berichtet, die Eszopiclon eingenommen haben und nicht vollkommen wach waren.

Die Anwendung von Alkohol und anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Eszopiclon scheint das Risiko eines solchen Verhaltens zu erhöhen, ebenso wie die Anwendung von Eszopiclon bei Dosen, die die empfohlene Maximaldosis überschreiten. Bei Patienten, die über solche Verhaltensweisen berichten, ist aufgrund des Risikos für den Patienten und andere Personen ein Absetzen von Eszopiclon eingehend 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 der sedierende Effekt von Eszopiclon verstärkt werden kann (siehe Abschnitt 4.7). Bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln (z.B. Antipsychotika, Anxiolytika, Muskelrelaxantien, Antiepileptika und sedierende Antihistaminika) kann es zu einer Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung kommen. Daher ist bei gleichzeitiger Verabreichung 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 Verabreichung von Eszopiclon mit Ketoconazol (400 mg für 5 Tage), einem potenten CYP3A4-Hemmer, erhöhte die Exposition von Eszopiclon um etwa das 2-Fache. Von anderen starken CYP3A4-Hemmern (wie z.B. andere Azolmykotika, Makrolidantibiotika, Grapefruitsaft) wird ein ähnlicher Effekt erwartet. Dies führt möglicherweise zu einer Verstärkung des hypnotischen Effekts von Eszopiclon (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Verabreichung mit 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 razemischen Zopiclons war bei gleichzeitiger Verabreichung von Rifampicin, einem potenten CYP3A4-Induktor, um 80% reduziert. Bei gleichzeitiger Verabreichung von anderen potenten CYP3A4-Induktoren, wie Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut, mit Eszopiclon wird ein ähnlicher Effekt 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 Effekte von Eszopiclon oder des Antidepressivums auf (siehe Abschnitt 5.1).

Die Kombination von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen mit Narkoanalgetika kann zu einer Verstärkung der euphorisierenden Wirkung und damit zu einer erhöhten physischen Abhängigkeit führen.

#### *Opioide*

Die gleichzeitige Anwendung von sedativen Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Arzneimitteln wie Eszopiclon mit Opioiden erhöht aufgrund der additiven ZNS-dämpfenden Wirkung das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Dosis und Dauer einer gemeinsamen Anwendung sind zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung 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 Einnahme von Eszopiclon während der Schwangerschaft und von Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Wenn racemisches Zopiclon in einer späteren Phase der Schwangerschaft eingenommen 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 Metabolit (S)-N-Desmethylzopiclon in die Muttermilch ausgeschieden werden. Humane und tierexperimentelle Studien mit racemischem Zopiclon zeigten einen Übergang in die Muttermilch. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Eszopiclon soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

#### Fertilität

Klinische Studien zeigten keinen Hinweis auf eine beeinträchtigte Fertilität bei Männern und Frauen nach einer Behandlung von bis zu 6 Monaten.

Hingegen zeigten tierexperimentelle Studien mit Eszopiclon eine Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fertilität in verschiedenen Spezies (siehe Abschnitt 5.3). Der Einfluss von Eszopiclon nach chronischer Anwendung (> 6 Monate) auf die männliche Fertilität und den weiblichen Östrus ist bei Menschen nicht bekannt.

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

Eszopiclon hat 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 lenken oder Maschinen zu bedienen, ungünstig beeinflussen. 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 lenken 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 Lenken 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 Lenken 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 zentraldämpfenden 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 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 (unangenehmes Geschmacksempfinden). 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 ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  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.

##### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Infektion, virale Infektion

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: hypochrome Anämie, Anämie, Leukopenie, Eosinophilie

##### Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: allergische Reaktion

Selten: Angioödem\*, anaphylaktische Reaktion\*

##### Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich: Hyperthyreose

##### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: peripheres Ödem, Anorexie, Durst, gesteigerter Appetit, Hypokaliämie

##### Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Nervosität, Depression, Angst

Gelegentlich: Stimmungslabilität, verminderte Libido, Verwirrtheit, Agitation, 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 (unangenehmes Geschmackempfinden)  
Häufig: Kopfschmerzen, Somnolenz, Benommenheit, abnorme Träume, beeinträchtigt 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, Mundulcerationen, 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 razemischem 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 Substanzen demaskiert werden.

#### *Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen*

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen kann es zu Unruhe, Agitation, Reizbarkeit, geringerer Hemmschwelle, Aggressivität, abnormen Gedanken, Wahn, Wutanfällen, Albträumen, Depersonalisation, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten, Extrovertiertheit die nicht zum Charakter passt und anderen unerwünschten Verhaltensreaktionen kommen. Bei älteren Patienten ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser Reaktionen höher.

#### *Abhängigkeit*

Die Anwendung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen kann (auch in therapeutischen Dosen) zur Entwicklung physischer Abhängigkeit führen: Ein Abbruch der Therapie kann zu Entzugserscheinungen oder „Rebound“-Phänomenen führen (siehe Abschnitt 4.4). Psychische Abhängigkeit ist ebenfalls möglich. Missbrauch von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Eine Überdosierung äußert sich normalerweise durch eine dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem in unterschiedlichem Ausmaß und reicht, je nach eingenommener Menge, von Benommenheit bis hin zum Koma. Eine symptomatische und unterstützende Behandlung in angemessener klinischer Umgebung ist angezeigt. Besonderes Augenmerk ist auf Herz- 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 tödlichen 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 Gammaaminobuttersäure (GABA)-A-Rezeptor-Makromolekülkomplexes, 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 einer „Single-Night“-Studie 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. Zusätzlich ergab die subjektive Beurteilung von Schlafqualität und Schlaftiefe unter Eszopiclon eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu Placebo.

#### 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 Placebo-kontrollierten klinischen Studien wurde bei Patienten mit chronischer Insomnie, die mit Eszopiclon behandelt wurden, über einen Behandlungszeitraum von bis zu 6 Monaten keinerlei 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 sich die

Gesamtschlafzeit in keiner Studie verbesserte. Daher liegt die bei Erwachsenen üblicherweise wirksame Dosis bei 2 bis 3 mg.

#### Komorbidie Insomnie

Bei Patienten mit Insomnie und den Komorbiditäten Depression oder Angst verbesserte die Anwendung von Eszopiclon zusammen mit einem selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (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 medikamentöser Interaktionen aufgrund der Plasmaeiweißbindung dürfte deshalb sehr gering sein. 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 Verabreichung 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 verabreichten Dosis werden als unverändertes Eszopiclon über den Harn ausgeschieden.

#### Auswirkungen von Nahrung

Bei gesunden Erwachsenen kam es nach Einnahme einer fettreichen Mahlzeit 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 Verabreichung 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 massiv beeinträchtigten 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 tierexperimentellen Studien 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, wasserfrei  
Magnesiumstearat

#### Tablettenfilm

Hypromellose  
Talkum  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 3350  
1 mg und 3 mg: Indigocarmin-Aluminiumlack (E 132)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

*Für 1 mg verpackt in PVC/PCTFE-Aluminium- und OPA/Alu/PVC-Aluminium-Blistern*

*2 mg und 3 mg verpackt in PVC/PCTFE-Aluminium-, OPA/Alu/PVC-Aluminium- und PVC/PVdC/PVC-Aluminium Blistern*

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

*Für 1 mg verpackt in PVC/PVdC/PVC-Aluminium Blistern*

Nicht über 30°C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVdC/PVC-Aluminium-Blister, PVC/PCTFE-Aluminium-Blister oder OPA/Alu/PVC-Aluminium-Blister.

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

#### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Esogno 1 mg-Filmtabletten: Z.Nr.: 139303

Esogno 2 mg-Filmtabletten: Z.Nr.: 139304

Esogno 3 mg-Filmtabletten: Z.Nr.: 139305

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Dezember 2019

#### **10. STAND DER INFORMATION**

August 2021

#### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.