**ZĀĻU APRAKSTS**

# 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esogno 1 mg apvalkotās tabletes

Esogno 2 mg apvalkotās tabletes

Esogno 3 mg apvalkotās tabletes

# 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Esogno 1 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 1 mg eszopiklona (*Eszopiclonum*).

Esogno 2 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 2 mg eszopiklona (*Eszopiclonum*).

Esogno 3 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 3 mg eszopiklona (*Eszopiclonum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

# 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Esogno 1 mg apvalkotās tabletes

Gaiši zilas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, ar marķējumu “1” vienā pusē un vidējo diametru apmēram 6,5 mm.

Esogno 2 mg apvalkotās tabletes

Baltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, ar marķējumu “2” vienā pusē un vidējo diametru apmēram 6,5 mm.

Esogno 3 mg apvalkotās tabletes

Zilas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, ar marķējumu “3” vienā pusē un vidējo diametru apmēram 6,5 mm.

# 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

## 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esogno ir indicēts bezmiega ārstēšanai pieaugušajiem. Ārstēšana parasti ir īslaicīga.

Benzodiazepīni vai benzodiazepīniem līdzīgas vielas indicētas tad, ja traucējumi ir smagi, invalidizējoši vai pakļauj indivīdu ārkārtējam distresam.

## 4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

*Pieaugušiem:* ieteicamā sākuma deva ir 1 mg. Devu var paaugstināt 2 mg līdz 3 mg, ja tas ir klīniski nepieciešams. Pacientam jānozīmē iespējami mazākā efektīvā deva. Kopējo 3 mg eszopiklona devu pārsniegt nedrīkst.

Eszopiklona deva jālieto vienā reizē īsi pirms gulētiešanas, un vienas nakts laikā tā lietošanu atkārtot nedrīkst.

Katrā gadījumā, ārstēšanai jābūt iespējami īslaicīgai, maksimāli līdz 4 nedēļām, ieskaitot devas mazināšanas periodu.

Atsevišķos gadījumos, piemēram, pacientiem ar hronisku bezmiegu, ārstēšanas laiku var pagarināt līdz maksimums 6 mēnešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šādā gadījumā jāveic regulāra pacienta stāvokļa uzraudzība un novērtēšana, jo ļaunprātīgas izmantošanas un atkarības risks palielinās līdz ar ārstēšanas laika pagarināšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Mijiedarbība ar zālēm*

Pieaugušiem pacientiem, bet ne gados vecākiem pacientiem, kuri lieto ketokonazolu vai citus spēcīgus CYP3A4 inhibitorus, deva nedrīkst pārsniegt 2 mg. Gados vecākiem pacientiem, kuri vienlaikus saņem spēcīgus CYP3A4 inhibitorus, eszopiklons ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Turklāt var būt nepieciešama eszopiklona devas samazināšana, ja to lieto vienlaikus ar zināmām CNS nomācošas iedarbības zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu).

*Īpašas populācijas*

*Gados vecāki pacienti (65 gadi vai vecāki)*

Ieteicamā sākuma deva gados vecākiem pacientiem ir 1 mg īsi pirms gulētiešanas. Ja klīniski nepieciešams, gados vecākiem pacientiem devu var palielināt līdz 2 mg.

Ieteicamo devu nedrīkst pārsniegt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Pacienti ar aknu darbības traucējumiem*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagu aknu mazspēju eszopiklons ir kontrindicēts, jo tas var izraisīt encefalopātiju (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

*Pacienti ar nieru darbības traucējumiem*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Maksimālā ieteicamā eszopiklona deva pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir 2 mg.

*Pediatriskā populācija*

Eszopiklons nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam (skatīt 4.3. apakšpunktu). Eszopiklona drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav noskaidrota.

Lietošanas veids

Esogno lieto perorāli.

Tabletes pirms norīšanas nedrīkst sasmalcināt vai salauzt, jo aktīvajai vielai ir rūgta garša.

## 4.3. Kontrindikācijas

* Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, zopiklonu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
* *Myasthenia gravis*.
* Smaga elpošanas mazspēja.
* Smags miega apnojas sindroms.
* Smaga aknu mazspēja.
* Gados vecāki pacienti, kuri vienlaikus saņem spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (skatīt 4.5. apakšpunktu).
* Bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam.

## 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

*Vispārīgi*

Vienmēr, kad tas iespējams, jānoskaidro bezmiega cēlonis un pirms miega līdzekļa ordinēšanas, jālikvidē iespējamie izraisošie faktori. Ja bezmiegs pēc 7 - 14 dienu ārstēšanas kursa nemazinās, tas var liecināt par primāru psihisku vai fizisku traucējumu klātbūtni, un pacienta stāvoklis regulāri jāizvērtē atkārtoti.

*Hroniski elpošanas traucējumi*

Izrakstot eszopiklonu pacientiem ar elpošanas mazspēju, jāievēro piesardzība, jo ir pierādīts, ka benzodiazepīni un benzodiazepīniem līdzīgas vielas pasliktina elpošanas spējas.

*Opioīdu vienlaicīgas lietošanas risks*

Vienlaicīga eszopiklona lietošana ar opioīdiem var izraisīt sedāciju, elpošanas nomākumu, komu un nāvi. Vienlaicīga nomierinošu zāļu, tādu kā benzodiazepīni, vai saistītu zāļu, piemēram, eszopiklona, izrakstīšana kopā ar opioīdiem, pieļaujama tikai tādiem pacientiem, kuriem alternatīva ārstēšana nav iespējama. Ja tiek pieņemts lēmums parakstīt eszopiklonu vienlaicīgai lietošanai ar opioīdiem, jāparaksta mazākā efektīvā deva, un ārstēšanas ilgumam jābūt pēc iespējas īsākam (skatīt lietošanas rekomendācijas 4.2. apakšpunktā).

Pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz elpošanas nomākuma un sedācijas pazīmēm un simptomiem. Noteikti jāinformē pacienti un viņu aprūpētāji (ja ir pieejami) par šo simptomu iespējamību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

*Atkarība*

Benzodiazepīnu un benzodiazepīniem līdzīgu zāļu kā, piemēram, eszopiklona, lietošana var izraisīt fizisku vai psiholoģisku atkarību vai pierašanu.

Atkarības risks:

* pieaug līdz ar devu un ārstēšanas ilgumu,
* ir lielāks pacientiem ar psihiskiem traucējumiem anamnēzē un/ vai alkohola, narkotisko vielu vai narkotiku lietošanu,
* ir lielāks pacientiem, kuriem ir izteikti personības traucējumi.

Fiziskas atkarības gadījumā, pēkšņa terapijas pārtraukšana, īpaši pēc ilgstošas ārstēšanas, var izraisīt abstinences simptomus: galvassāpes, sāpes muskuļos, trauksmi, spriedzi, nemieru, apjukumu un aizkaitināmību. Tāpēc ieteicams devu samazināt pakāpeniski, kā arī attiecīgi brīdināt pacientu. Smagos gadījumos var rasties šādi simptomi: realitātes uztveres traucējumi, depersonalizācija, paasināta dzirde, nejutīguma un notirpuma sajūta locekļos, paaugstināta jutība pret gaismu, skaņu vai jebkādu fizisku kairinājumu, halucinācijas un krampji.

Pacienti, kuriem nepieciešama ilgstoša ārstēšana (skatīt 4.2. apakšpunktu), regulāri jāuzrauga un jāizvērtē, vai nav parādījušās iespējamās atkarības pazīmes (piemēram, zāļu lietošana lielākos daudzumos vai ilgāku laiku nekā bija paredzēts, pastāvīga vēlme vai neveiksmīgi centieni samazināt vai kontrolēt zāļu lietošanu), un jākoriģē atbilstoši klīniskajām vajadzībām.

*Abstinence*

Pēc eszopiklona terapijas pārtraukšanas ziņots par abstinences simptomiem (ieskaitot sāpes vēderā, galvassāpes, palielinātu apetīti un bezmiegu).

*Bezmiega atjaunošanās*

Pēc eszopiklona lietošanas pārtraukšanas novēroja atsitiena bezmiegu, kas izpaudās kā iemigšanas laika pagarināšanās vienu vai divas naktis. Šie traucējumi izzuda bez iejaukšanās. Ir svarīgi, lai pacienti zinātu par atsitiena reakcijas iespējamību un tādējādi mazinātos trauksme, ja šo zāļu lietošanas pārtraukšanas gadījumā rodas šādi simptomi.

*Pierašana*

Eszopiklona klīniskajos pētījumos līdz sešiem mēnešiem ilgos terapijas periodos, vērtējot visus miega parametrus, pierašanas veidošanos nekonstatēja (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Atmiņas un psihomotorie traucējumi*

Benzodiazepīni un benzodiazepīniem līdzīgas vielas, piemēram, eszopiklons, var izraisīt anterogēnu amnēziju un psihomotorus traucējumus, kā nejaušus ievainojumus un kritienus. Īpaši gados vecāki pacienti var būt jutīgāki pret kritieniem, kas var izraisīt traumas, piemēram, gūžas kaula lūzumus.

Amnēzija parasti notiek vairākas stundas pēc zāļu ieņemšanas. Lai samazinātu risku, pacientiem jāpārliecinās, ka viņi varēs nepārtraukti gulēt vismaz 8 stundas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nākamās dienas psihomotorās darbības traucējumu, ieskaitot traucētu spēju vadīt transportlīdzekļus, risks palielinās, ja:

* eszopiklonu lieto mazāk nekā 12 stundu laikā pirms tādu darbību veikšanas, kurām nepieciešama modrība (skatīt 4.7. apakšpunktu);
* lietota par ieteicamo devu lielāka deva;
* ja eszopiklonu lieto kopā ar citiem CNS depresantiem vai citām zālēm, kas paaugstina eszopiklona līmeni asinīs, ar alkoholu vai nelegālām narkotikām (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eszopiklons jālieto vienā reizē īsi pirms gulētiešanas, un tajā pašā naktī to nedrīkst lietot atkārtoti.

*Depresija un pašnāvība*

Eszopiklons piesardzīgi jālieto pacientiem ar depresijas simptomiem.

Benzodiazepīnus un benzodiazepīniem līdzīgas vielas, piemēram, eszopiklonu, nevajadzētu lietot, ja nav nozīmēta atbilstoša terapija, kas saistīta ar depresiju, depresijas vai trauksmes ārstēšanu (šādiem pacientiem pastāv pašnāvības risks).

Tā kā šie traucējumi var būt saistīti ar pašnāvības tendencēm iespējamas apzinātas pārdozēšanas dēļ, šiem pacientiem jānodrošina pieeja mazākajam nepieciešamajam eszopiklona daudzumam (skatīt 5.1. apakšpunktu). Eszopiklona lietošanas laikā var atklāt iepriekšēju depresiju.

Vairāki epidemioloģiskie pētījumi liecina par palielinātu pašnāvības domu, pašnāvības mēģinājumu un pašnāvību sastopamību pacientiem ar depresiju vai bez tās, kurus ārstē ar benzodiazepīniem un citiem miega līdzekļiem, ieskaitot zopiklonu. Cēloņsakarība nav noteikta.

*Alkohola, narkotisko vielu un narkotiku lietošana/ atkarība*

Eszopiklons jālieto ļoti piesardzīgi pacientiem, kuriem jau ir bijusi iepriekš vai ir alkohola, narkotisko un/ vai narkotisko vielu lietošana vai atkarība.

*Psihiskas un paradoksālas reakcijas*

Ir zināms, ka, lietojot benzodiazepīnus vai benzodiazepīniem līdzīgas vielas, parādās tādas reakcijas kā nemierīgums, pastiprināts bezmiegs, uzbudinājums, aizkaitināmība, agresivitāte, maldi, niknums, nakts murgi, parasomnija, depersonalizācija, halucinācijas, psihozes, neatbilstoša izturēšanās un citas nelabvēlīgas izturēšanās sekas. Tās var būt zāļu izraisītas, spontānas izcelsmes vai izraisītu psihisku vai fizisku traucējumu rezultāts. Šīs reakcijas biežāk rodas gados vecākiem cilvēkiem. Jebkurai jaunai uzvedības pazīmei vai simptomam nepieciešama rūpīga un tūlītēja izvērtēšana, un jāapsver, vai nepieciešas pārtraukt eszopiklona lietošanu.

## *Somnambulisms un ar to saistīta uzvedība*

Pacientiem, kuri lietojuši eszopiklonu un nav pilnībā pamodušies, ziņots par staigāšanu miegā un citu līdzīgu uzvedību, piemēram, „braukšanu ar automašīnu”, ēdiena gatavošanu un ēšanu vai zvanīšanu pa tālruni, vai mīlēšanos miegā, ar vēlāku amnēziju par šo rīcību.

Alkohola un citu CNS nomācošu līdzekļu lietošana vienlaikus ar eszopiklonu palielina šādas uzvedības risku, tāpat kā eszopiklona lietošana devās, kas pārsniedz maksimālo ieteicamo devu. Eszopiklona lietošanas pārtraukšana stingri jāapsver pacientiem, kuri ziņo par šādu uzvedību, iespējamā riska sev un citiem dēļ (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Esogno satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1mmol nātrija (23 mg) tabletē, zāles būtībā ir nātriju nesaturošas.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Jāizvairās no eszopiklona vienlaicīgas lietošanas ar alkoholu, jo eszopiklona sedatīvā iedarbība var pastiprināties (skatīt 4.7. apakšpunktu). Kombinācijā ar citiem centrālās nervu sistēmas (CNS) nomācējiem (piemēram, antipsihotiskiem līdzekļiem, anksiolītiskiem līdzekļiem, muskuļu relaksantiem, pretepilepsijas līdzekļiem un sedatīviem antihistamīna līdzekļiem) var pastiprināties centrālā sedācija. Var būt nepieciešama eszopiklona devas samazināšana, ja to lieto vienlaikus ar līdzekļiem, kam ir zināma CNS nomācoša iedarbība, piemēram, olanzapīns.

CYP3A4 enzīma iedarbība ir galvenais metabolisma ceļš, kas nodrošina eszopiklona elimināciju, otrs nozīmīgākais ir CYP2E1 enzīma ceļš. Vienlaikus lietojot ketokonazolu 400 mg, kas ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors, un eszopiklonu 5 dienas ilgi, eszopiklona iedarbība pieauga aptuveni divas reizes. Paredzams, ka citi spēcīgi CYP3A4 inhibitori (piemēram, citi azola grupas pretsēnīšu līdzekļi, makrolīdu grupas antibiotikas, greipfrūtu sula) iedarbosies līdzīgi. Tā rezultātā eszopiklona hipnotiskā iedarbība var pastiprināties (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja to lieto vienlaikus ar CYP3A4 inhibitoriem, var būt nepieciešama eszopiklona devas samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Gados vecākiem pacientiem, kuri vienlaikus saņem spēcīgus CYP3A4 inhibitorus, eszopiklons ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīgi lietojot rifampicīnu, spēcīgu CYP3A4 induktoru, racemiskā zopiklona iedarbība samazinājās par 80%. Līdzīgs efekts būtu sagaidāms, lietojot eszopiklonu un vienlaikus lietojot citus spēcīgus citohroma P450 enzīmu induktorus, piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu un asinszāli.

Eszopiklons neietekmēja paroksetīna, digoksīna, varfarīna farmakokinētisko vai farmakodinamisko profilu, vai lorazepāma farmakodinamisko profilu.

Pacientiem ar garastāvokļa traucējumiem eszopiklona un fluoksetīna vai escitaloprama vienlaicīga lietošana nelabvēlīgi neietekmēja eszopiklona vai antidepresantu zāļu farmakodinamisko iedarbību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Vienlaicīga benzodiazepīna vai benzodiazepīniem līdzīgu vielu lietošana ar narkotiskiem pretsāpju līdzekļiem var pastiprināt to eiforisko efektu un izraisīt fiziskās atkarības palielināšanos.

*Opioīdi*

Papildu CNS nomācošā efekta dēļ vienlaicīga benzodiazepīnu un citu līdzīgu zāļu, piemēram, eszopiklonu un opioīdu lietošana paaugstina sedācijas, elpošanas nomākuma, komas un nāves risku. Šādos gadījumos jāsamazina deva un benzodiazepīnu un opioīdu vienlaicīgas lietošanas ilgums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par ezopiklona lietošanu grūtniecēm nav vai ir ierobežotā daudzumā. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrādīja reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Esogno nav ieteicams grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus.

Vēlākajos grūtniecības posmos, lietojot racēmisko zopiklonu, jaundzimušajam pēcdzemdību periodā var parādīties abstinences simptomi. Pēdējā trimestra laikā pastāv nelabvēlīgas farmakoloģiskas iedarbības uz augli un/vai jaundzimušo risks, piemēram, hipotonija, elpošanas nomākums un hipotermija.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai eszopiklons vai metabolīts (S) -N-desmetil-zopiklons izdalās mātes pienā. Pētījumos ar cilvēkiem un dzīvniekiem ar racēmisko zopiklonu tika atklāts, ka tas nonāk mātes pienā. Nevar izslēgt risku zīdainim.

Esogno nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Cilvēku klīniskajos pētījumos vīriešiem un sievietēm, pēc ārstēšanas līdz 6 mēnešiem, netika novērotas pazeminātas fertilitātes pazīmes.

Tomēr eszopiklonu pētījumos ar dzīvniekiem atklāja dažādām sugām tēviņu un mātīšu reproduktīvās spējas pasliktināšanos (skatīt 5.3. apakšpunktu). Eszopiklona ilgstošas lietošanas (> 6 mēneši) ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti cilvēkiem nav zināma.

## 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Eszopiklons būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus vairākas stundas pēc tā lietošanas. Sedācija, amnēzija, neskaidra redze, grūtības koncentrēties un muskuļu darbības traucējumi var nelabvēlīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Kavētas uzmanības risks palielinās, ja pacientam ir nepietiekams miega ilgums.

Pacienti jābrīdina nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņiem kāda no šīm blakusparādībām rodas dienu pēc ārstēšanas ar eszopiklonu. Lai samazinātu minētās sekas, starp eszopiklona lietošanu un transportlīdzekļa vadīšanu, mehānismu apkalpošanu un darbu augstumā ieteicamas vismaz 12 stundas.

Monoterapijā lietojot eszopiklonu terapeitiskajās devas, ir novērota transportlīdzekļa vadīšanas spēju pasliktināšanās, piemēram, kā “transportlīdzekļa vadīšana miega laikā” (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Turklāt eszopiklona vienlaicīga lietošana ar alkoholu un citiem CNS nomācošiem līdzekļiem palielina šādas uzvedības risku (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Pacienti jābrīdina, lietojot eszopiklonu, nelietot alkoholu vai citas psihoaktīvas vielas.

## 4.8. Nevēlamās blakusparādības

Informācija par blakusparādībām ir balstīta uz novērojumiem, kas iegūti klīniskajos pētījumos, eszopiklonu lietojot, līdz 6 mēnešiem ar 1 līdz 3 mg devu eszopiklona vai placebo pieaugušiem, kuri nav gados vecāki cilvēki. Šajos klīniskajos pētījumos kopumā 1626 pacienti lietoja eszopiklonu un 858 cilvēki lietoja placebo. Visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība bija disgeizija (nepatīkama/rūgta garša mutē). Bieži novērotas arī galvassāpes, miegainība, sausa mute, reibonis un slikta dūša (<10% pacientu).

Zemāk esošajā tabulā blakusparādības, kas novērotas biežāk nekā placebo un vismaz 2 pacientiem, ir uzskaitītas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma: ļoti bieži (≥1 / 10), bieži (≥1 / 100 līdz <1/10), retāk (no ≥1 / 1000 līdz <1/100), reti (no ≥1 / 10 000 līdz <1/1000), ļoti reti (<1/10 000) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

|  |  |
| --- | --- |
| **Infekcijas un infestācijas** | |
| Retāk: | infekcijas, vīrusu infekcijas. |
|  |  |
| **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi** | |
| Retāk: | hipohroma anēmija, anēmija, leikopēnija, eozinofīlija. |
|  |  |
| **Imūnās sistēmas traucējumi** | |
| Retāk: | alerģiskas reakcijas. |
| Reti: | angioedēma\*, anafilaktiskas reakcijas\*. |
|  | |
| **Endokrīnās sistēmas traucējumi** | |
| Retāk: | hipertireoze. |
|  |  |
| **Vielmaiņas un uztures traucējumi** | |
| Retāk: | perifēra tūska, anoreksija, slāpes, palielināta ēstgriba, hipokaliēmija. |
|  |  |
| **Psihiskie traucējumi** | |
| Bieži: | nervozitāte, depresija, trauksme. |
| Retāk: | emocionālā labilitāte, samazināts libido, apjukums, uzbudinājums, halucinācijas, bezmiegs, apātija, eiforija. |
| Reti: | uzbudināmība\*, agresija\*, nemiers\*, maldi\*, dusmas\*, patoloģiska uzvedība (iespējams, saistīta ar amnēziju)\* un somnambulisms (skatīt 4.4. apakšpunktu). |
| Nav zināms: | atkarība (skatīt 4.4. apakšpunktu), atcelšanas sindroms\*, slāpētas emocijas\*. |
|  |  |
| **Nervu sistēmas traucējumi** | |
| Ļoti bieži: | disgeizija (nepatīkama/rūgta garša mutē). |
| Bieži: | galvassāpes, miegainība, reibonis, neparasti sapņi, atmiņas traucējumi, patoloģiska domāšana. |
| Retāk: | vertigo, ataksija, patoloģiska gaita, koordinācijas traucējumi, hipokinēzija, parestēzija, stupors, trīce. |
| Nav zināms: | dizosmija, uzmanības traucējumi\*, pagarināts reakcijas laiks\*. |
|  |  |
| **Acu bojājumi** | |
| Bieži: | neskaidra redze (galvenokārt gados vecākiem pacientiem). |
| Retāk: | sausas acis. |
| Nav zināms: | diplopija\*. |
|  |  |
| **Ausu un labirinta bojājumi** | |
| Retāk: | troksnis ausīs, ausu sāpes. |
|  |  |
| **Asinsvadu sistēmas traucējumi** | |
| Bieži: | migrēna. |
| Retāk: | hipertensija, sinkope. |
|  |  |
| **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** | |
| Bieži: | faringīts. |
| Retāk: | aizdusa, rinīts, žagas. |
| Nav zināms: | elpošanas nomākums (skatīt 4.4. apakšpunktu)\*. |
|  |  |
| **Kuņģa‑zarnu trakta traucējumi** | |
| Bieži: | sausa mute, caureja, slikta dūša, dispepsija, sāpes vēderā, vemšana. |
| Retāk: | halitoze, čūlas mutē, kolīts, gastroenterīts, mēles tūska. |
|  |  |
| **Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi** | |
| Ļoti reti: | nedaudz vai vidēji paaugstināts transamināžu un/vai sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs\*. |
|  |  |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** | |
| Bieži: | izsitumi. |
| Retāk: | fotosensitivitātes reakcija, svīšana, pūtītes, sausa āda, ekzēma. |
| Reti: | nieze (bieži gados vecākiem pacientiem). |
|  |  |
| **Skeleta‑muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi** | |
| Bieži: | muguras sāpes, mialģija. |
| Retāk: | krampji kājās, muskuļu raustīšanās, miastēnija, locītavu darbības traucējumi. |
| Nav zināms: | muskuļu vājums\*. |
|  |  |
| **Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi** | |
| Retāk: | palielināts urinācijas biežums, urīnceļu infekcija, sāpes nierēs, urīna nesaturēšana, nieru akmeņi, albumīnūrija. |
|  |  |
| **Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības** | |
| Retāk: | dismenoreja, metrorāģija, sāpes krūtīs, hipomenoreja, impotence. |
|  |  |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** | |
| Bieži: | astēnija, sāpes. |
| Retāk: | drudzis, nogurums\*. |
|  |  |
| **Izmeklējumi** | |
| Retāk: | Ķermeņa masas pieaugums, ķermeņa masas samazināšanās. |
|  |  |
| **Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas** | |
| Reti: | krišana (galvenokārt gados vecākiem pacientiem). |

\* Nevēlamās blakusparādības, par kurām nav ziņots par eszopiklonu, bet par racēmisko zopiklonu.

*Amnēzija*

Anterogrāda amnēzija var rasties, lietojot ieteicamās terapeitiskās devas. Risks palielinās, lietojot lielākas devas. Amnēzija var būt saistīta ar neatbilstošu izturēšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Depresija*

Lietojot benzodiazepīnu vai benzodiazepīniem līdzīgus līdzekļus, var atklāt iepriekšējo depresiju.

*Psihiskās un “paradoksālās” reakcijas*

Ir zināms, ka, lietojot benzodiazepīnus un benzodiazepīniem līdzīgas vielas, var rasties tādas reakcijas kā nemierīgums, uzbudinājums, aizkaitināmība, samazināta kavēšana, agresivitāte, neparasta domāšana, maldi, niknums, nakts murgi, depersonalizācija, halucinācijas, psihozes, neatbilstoša uzvedība, ekstraversija, kas šķietami neatbilst raksturam, un citas nelabvēlīgas uzvedības reakcijas. Šādas reakcijas biežāk rodas gados vecākiem cilvēkiem.

*Atkarība*

Benzodiazepīnu un benzodiazepīniem līdzīgu vielu lietošana (pat terapeitiskās devās) var izraisīt fiziskas atkarības attīstību: terapijas pārtraukšana var izraisīt abstinences vai atcelšanas parādības (skatīt 4.4. apakšpunktu). Var rasties psiholoģiska atkarība. Ziņots par benzodiazepīnu un benzodiazepīniem līdzīgu vielu ļaunprātīgu izmantošanu.

*Gados vecāki cilvēki*

Nevēlamo blakusparādību profils klīniskajos pētījumos ar gados vecākiem pacientiem ar bezmiegu bija līdzīgs profilam, kāds novērots klīniskajos pētījumos ar pacientiem, kas nav gados vecāki cilvēki ar bezmiegu. Papildu nevēlama blakusparādība, par kuru ziņots gados vecākiem cilvēkiem, bieži bija neskaidra redze un nieze.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV-1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv/../?id=613&sa=613&top=3)

## 4.9. Pārdozēšana

Atkarībā no uzņemtā zāļu daudzuma, pārdozēšana parasti izpaužas dažādās centrālās nervu sistēmas nomākuma pakāpēs, sākot no miegainības līdz komai.

Atbilstošā klīniskajā vidē ir indicēta simptomātiska un atbalstoša ārstēšana. Īpaša uzmanība jāpievērš sirds un asinsvadu, un elpošanas funkcijām. Kuņģa skalošana ir noderīga tikai tad, ja to veic drīz pēc zāļu norīšanas. Lai arī tā nav novērtēta, nav gaidāms, ka hemodialīzei būs liela nozīme eszopiklona lielā izkliedes apjoma dēļ. Flumazenils var būt noderīgs antidots.

Klīniskajos pētījumos ar eszopiklonu tika ziņots par vienu pārdozēšanas gadījumu (līdz 36 mg eszopiklona), kurā subjekts pilnībā atveseļojās. Kopš tirdzniecības uzsākšanas ziņots par spontāniem pārdozēšanas gadījumiem, lietojot līdz 270 mg eszopiklona.

Letāla pārdozēšana, visticamāk, rodas, lietojot eszopiklonu kopā ar citiem CNS nomācošiem līdzekļiem, ieskaitot alkoholu. Pacienti ir atguvušies no pārdozēšanas, bija lietojuši līdz 270 mg eszopiklona.

# 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

## 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: nervu sistēma; psiholeptiskie līdzekļi; miega līdzekļi un nomierinoši līdzekļi; ar benzodiazepīnu saistītas zāles.

ATĶ kods: N05CF04

*Darbības mehānisms*

Eszopiklons ir ne-benzodiazepīnu veida miega līdzeklis- ciklopirolona grupas pirolpirazīna atvasinājums. Tā ķīmiskā struktūra nav radniecīga pirazolpirimidīniem, imidazopiridīniem, benzodiazepīniem vai barbiturātiem. Precīzs eszopiklona darbības mehānisms nav zināms, taču uzskata, ka tā iedarbību nodrošina alfa-1, alfa-2, alfa-3 un alfa-5 apakšvienības saturošo gamma aminosviestskābes (GASS)-A receptora makromolekulāro kompleksu modulācija. Uzskata, ka tas pastiprina GASS ierosināto hlorīdjonu pārvadi, kā rezultātā notiek neironu hiperpolarizācija un līdz ar to tiek nomākta impulsu pārvade pa neironiem, un iestājas miegs.

*Īslaicīgs bezmiegs*

Īslaicīga bezmiega vienas nakts modelī veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem eszopiklona 3 mg deva bija pārāka par placebo, vērtējot miega iestāšanos un miega turpināšanos ar objektīvu polisomnogrāfijas metodi. Turklāt eszopiklonam pašu pacientu ziņotais miega kvalitātes un miega dziļuma vērtējums bija nozīmīgi labāks nekā placebo.

*Primārs bezmiegs*

Līdz 6 mēnešiem ilgos ar placebo kontrolētos pētījumos pētāmām personām ar hronisku bezmiegu eszopiklons nodrošināja noturīgu iemigšanas un pamošanās naktī rādītāju uzlabojumu, kopējā miega ilguma un miega kvalitātes (spēkus atjaunojoša miega) uzlabošanos visu ārstēšanas laiku, vērtēšanai izmantojot objektīvu polisomnogrāfijas metodi un subjektīvus iznākumu rādītājus. Vērtējot pēc vairākiem rādītājiem, eszopiklona lietošanas gadījumā uzlabojās funkcionālās spējas nākamajā dienā. Ar placebo kontrolētos pētījumos pētāmām personām ar hronisku bezmiegu, kuras ārstēja ar eszopiklonu līdz 6 mēnešiem ilgi, un pētāmām personām ar bezmiegu vai tādu blakusslimību kā depresija, trauksme vai sāpes, kuras ar eszopiklonu ārstēja līdz 8 nedēļām ilgi, pierašanas veidošanos nekonstatēja. Jāatzīmē, ka 1 mg devas efektivitāte pieaugušajiem, uzlabojot iemigšanas vai pamošanās naktī rādītājus, nebija viennozīmīga, un šī deva nevienā pētījumā neuzlaboja kopējo miega ilgumu. Tādējādi sagaidāms, ka parastā efektīvā deva pieaugušajiem būs 2 mg vai 3 mg.

*Bezmiegs un blakusslimības*

Pētāmajām personām ar bezmiegu un vienlaikus depresiju vai trauksmi, 8 nedēļas lietojot eszopiklonu vienlaicīgi ar selektīvu serotonīna atpakaļsaistes inhibitoru (SSAI), salīdzinājumā ar SSAI monoterapiju konstatēja nozīmīgu miega rādītāju uzlabošanos, kā arī noteiktu klīniski nozīmīgu atbildes reakcijas pret depresiju un trauksmi mazinošiem līdzekļiem rādītāju (piemēram, Hamiltona depresijas un trauksmes vērtēšanas skalās iegūto punktu skaita) uzlabošanos. Četras nedēļas ilgos pētījumos par bezmiegu vienlaicīgi ar reimatoīdo artrītu vai perimenopauzes simptomiem, eszopiklons nodrošināja nozīmīgu miega rādītāju (iemigšanas un miega turpināšanās) uzlabošanos visu pētījuma laiku. Šajos pētījumos, ārstēšanai izmantojot eszopiklonu, konstatēja arī sāpju uztveres uzlabošanos pētāmajām personām ar reimatoīdo artrītu, kā arī garastāvokļa un ar menopauzi saistīto simptomu uzlabošanos perimenopauzes un menopauzes vecuma sievietēm.

*Gados vecāki cilvēki*

Eszopiklona iedarbība ir paaugstināta gados vecākiem pacientiem (sākot no 65 gadu vecuma) (skatīt 5.2. apakšpunktu), un gados vecākiem cilvēkiem kopējā eszopiklona dienas deva nedrīkst pārsniegt 2 mg. Randomizētos dubultmaskētos placebo kontrolētos pētījumos gados vecākiem pacientiem ar hronisku bezmiegu, līdz 12 nedēļu ilgumam, 2 mg eszopiklona vienu reizi dienā pirms gulētiešanas pētījuma laikā tika novēroti ievērojami uzlabojumi miega rādītājos (aizmigšana un miega uzturēšana).

*Pediatriskā populācija*

Eiropas Zāļu aģentūra ir atlikusi pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus bezmiega ārstēšanā par eszopiklonu visās bērnu populācijas apakšgrupās. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Lietojot perorāli, eszopiklons uzsūcas ātri. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1 stundu pēc perorālas lietošanas.

Izkliede

Eszopiklons vāji saistās ar plazmas olbaltumvielām (52-59%). Tādēļ maz ticams, ka zāļu savstarpējā mijiedarbība, ko izraisa saistīšanās ar olbaltumvielām, ietekmēs eszopiklona izkliedi. Attiecība starp eszopiklona daudzumu asinīs un plazmā ir mazāka par viens, kas liecina, ka nenotiek selektīva saistīšanās pie sarkanajām asins šūnām.

Biotransformācija

Pēc iekšķīgas lietošanas eszopiklons tiek plaši metabolizēts oksidācijas un demetilēšanas ceļā. Primārie plazmas metabolīti ir (S) -zopiklons-N-oksīds un (S) -N-desmetil-zopiklons.

*In vitro* pētījumi parādīja, ka CYP3A4 un CYP2E1 fermenti ir iesaistīti eszopiklona metabolismā. *In vitro* pētījumu rezultāti par cilvēka hepatocītiem ar eszopiklonu parādīja, ka fermentu CYP450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4 nomākums netika novērots. Cilvēkiem vienlaicīga lietošana ar ketokonazolu palielināja eszopiklona iedarbību. Paredzams, ka spēcīgi CYP3A4 induktori mazinās eszopiklona sistēmisko iedarbību.

Eliminācija

Pēc iekšķīgas lietošanas eszopiklons tiek izvadīts ar vidējo t½ apmēram 6 stundās. Līdz 75% no perorālās racēmiskā zopiklona devas izdalās ar urīnu galvenokārt metabolītu veidā. Līdzīgs izvadīšanās profils būtu sagaidāms arī eszopiklonam, kas ir racēmiskā zopiklona S-izomērs. Mazāk nekā 10% no perorāli lietotās eszopiklona devas izdalās ar urīnu kā sākotnējās zāles.

Pārtikas ietekme

Veseliem pieaugušajiem eszopiklona lietošana pēc ēdienreizes ar augstu tauku saturu nemainīja AUC, vidējā Cmax samazinājās par 21% un tmax aizkavējās par aptuveni 1 stundu. Pusperiods palika nemainīgs, aptuveni 6 stundas. Eszopiklona ietekme uz aizmigšanu var nedaudz samazināties, ja to lieto kopā ar treknu vai smagu maltīti vai tūlīt pēc tās.

Linearitāte / nelinearitāte

Veseliem pieaugušajiem eszopiklons neuzkrājas, lietojot vienreiz dienā, un tā iedarbība ir proporcionāla devai diapazonā no 1 līdz 6 mg.

Īpašas pacientu grupas

*Gados vecāki pacienti*

Salīdzinājumā ar pieaugušajiem, kas nav vecāka gadagājuma cilvēki, 65 gadus veciem un vecākiem cilvēkiem ekspozīcija (AUC) palielinājās par 41% un nedaudz pagarinājās eszopiklona eliminācija (t½ aptuveni 9 stundas), Cmax neizmainījās. Tādēļ gados vecākiem pacientiem eszopiklona deva nedrīkst pārsniegt 2 mg.

*Dzimums*

Eszopiklona farmakokinētika vīriešiem un sievietēm ir līdzīga.

*Etniskā piederība*

Visu pētīto etnisko grupu farmakokinētika šķiet līdzīga.

*Aknu darbības traucējumi*

2 mg devas farmakokinētika tika novērtēta pacientiem ar vieglu, vidēji smagu un smagu aknu slimību un salīdzināta ar veseliem brīvprātīgajiem. Eszopiklona iedarbība pacientiem ar smagiem traucējumiem tika palielināta divreiz, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem. Novērotā maksimālā koncentrācija (Cmax) un tās rašanās laiks (tmax) nemainījās. Eszopiklons ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

*Nieru darbības traucējumi*

Eszopiklona farmakokinētika tika pētīta cilvēkiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem. Salīdzinot ar veseliem cilvēkiem, subjektiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ekspozīcija (AUC) palielinājās par 47%. Maksimālā ieteicamā eszopiklona deva pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir 2 mg. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

## 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ietekmi neklīniskajos pētījumos novēroja vienīgi tad, ja kopējā iedarbība pietiekami pārsniedza maksimālo kopējo iedarbību cilvēkam, tādēļ šai informācijai ir maza nozīme attiecībā uz klīnisku lietošanu.

Genotoksicitāte un kancerogenitāte

Eszopiklons un tā farmakoloģiski aktīvais metabolīts (S) -DMZ pētījumos ar dzīvniekiem neuzrāda mutagēnu vai kancerogēnu risku.

Toksiska ietekme uz reproduktīvo funkciju un attīstību

Eszopiklons nebija teratogēns atkārtotu devu toksicitātes pētījumos un reproduktīvās spējas un attīstības pētījumos attiecīgi pelēm, žurkām, trušiem un suņiem. Tika novērots, ka eszopiklons un tā farmakoloģiski aktīvais metabolīts (S)-N-dezmetilzopiklons izraisa vīrišķo reproduktīvo orgānu (sēklinieku, sēklinieku piedēkļu) deģenerāciju, samazinātus fertilitātes rādītājus abu dzimumu pārstāvjiem, pārošanās cikliskuma traucējumus (žurkām) un ātrāku reproduktīvo novecošanu (žurkām), lietojot devas, kas pārsniedz maksimālo klīnisko devu (16 x tēviņiem un 13 x mātītēm, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu). Konstatēts, ka visas izmaiņas pēc atlabšanas izzūd.

Novēroja aizkavētu augļa intrauterīno attīstību žurkām un trušiem un samazinātu dzīvildzi pēc piedzimšanas līdz atšķiršanai no mātes žurkām, kā arī toksisku ietekmi uz mātīti.

# 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

## 6.1. Palīgvielu saraksts

*Tabletes kodols*

Mikrokristāliskā celuloze

Kalcija hidrogēnfosfāts

Kroskarmelozes nātrija sāls

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

*Tabletes apvalks*

Hipromeloze

Talks

Titāna dioksīds (E 171)

Makrogols 3350

Indigokarmīna alumīnija laka (E132) (1 mg un 3 mg)

## 6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

## 6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

## 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

*1 mg PVH/PHTFE– Alumīnija blisteris vai OPA/AL/PVH- Alumīnija blisteris*

*2 mg un 3 mg PVH/PVdH/PVH–Alumīnija blisteris, PVH/PHTFE– Alumīnija blisteris vai OPA/AL/PVH- Alumīnija blisteris.*

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

*1 mg iepakojumam PVH/PVdH/PVH-* Alumīnija blisteris

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVdH/PVH–Alumīnija blisteris, PVH/PHTFE– Alumīnija blisteris vai OPA/AL/PVH- Alumīnija blisteris.

Iepakojuma lielums: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 vai 100 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām**.**

# 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

G. L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Austrija.

# 8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

# 9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

# 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

12/2021