

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Công ty TNHH một thành viên dược phẩm PV Healthcare





HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC ESLYPO 1 TABLET

Thuốc kê đơn, chỉ dùng theo đơn thuốc.

- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.
- Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
- Để thuốc xa tầm tay trẻ em.
- Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.

1. Tên thuốc: ESLYPO 1 TABLET

2. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất: Eszopiclone 1 mg

Tá dược: Lactose granules, microcrystallin cellulose (102), starch 1500 (partially pregelatinized starch), polyethylen glycol 6000, colloidal silicon dioxyd, magnesi stearat, opadry OY-B-28920 (white), opadry II-85 G52259 (yellow), nước tinh khiết*

* Dung môi bay hơi trong quá trình sản xuất

3. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén bao phim bán lồi, hình tròn, màu vàng nhạt, một mặt có chữ 'ACME', một mặt có khía.

4. Chỉ định

Eszopiclone được chỉ định sử dụng ngắn hạn (thường không quá 7-10 ngày) cho:

- điều trị và giảm triệu chứng mất ngủ đặc trưng bởi khó ngủ
 - thường xuyên thức dậy về đêm và /hoặc thức dậy vào sáng sớm
- trong đó giấc ngủ bị xáo trộn ảnh hưởng đến các hoạt động ban ngày

Trẻ em (<18 tuổi): Chưa có dữ liệu; do đó, không cho phép chỉ định sử dụng cho trẻ em.

Người cao tuổi (>65 tuổi): Có nguy cơ nhạy cảm hơn với tác dụng của thuốc ở người cao tuổi. Liều tối đa thấp hơn được khuyến cáo ở người cao tuổi.

Nên tránh sử dụng thuốc trong thời gian dài, kể cả ở bệnh nhân cao tuổi. Khuyến nghị tăng cường giám sát.

5. Cách dùng, liều dùng

- Rối loạn giấc ngủ có thể là biểu hiện của rối loạn thể chất và/hoặc tâm thần. Do đó, quyết định bắt đầu điều trị triệu chứng mất ngủ chỉ nên được đưa ra sau khi bệnh nhân đã được đánh giá cẩn thận.

- Việc sử dụng thuốc ngủ nên được hạn chế đối với chứng mất ngủ khi giấc ngủ bị xáo trộn dẫn đến suy giảm chức năng ban ngày.
- Thời gian điều trị nên trong thời gian tối thiểu cần thiết cho bệnh nhân. Điều trị bằng thuốc thường không quá 7-10 ngày liên tiếp. Sử dụng trong hơn 2-3 tuần liên tiếp đòi hỏi phải đánh giá lại hoàn toàn bệnh nhân. Đơn thuốc nên được viết để sử dụng ngắn ngày (7-10 ngày) và không nên kê đơn với số lượng vượt quá 1 tháng.

Eszopiclone phải luôn được kê đơn với liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

Ngưng thuốc

Eszopiclone có thể tạo ra các dấu hiệu và triệu chứng cai nghiện hoặc hiện tượng phục hồi sau khi ngừng đột ngột hoặc giảm liều nhanh chóng. Cần tránh ngừng thuốc đột ngột và điều trị - ngay cả khi chỉ trong thời gian ngắn - chỉ nên được chấm dứt bằng cách giảm dần lịch trình liều lượng dưới sự theo dõi chặt chẽ.

Giảm dần liều nên được điều chỉnh cho phù hợp với bệnh nhân cụ thể. Cần chú ý đặc biệt đến bệnh nhân có tiền sử co giật.

Nếu bệnh nhân gặp các dấu hiệu và triệu chứng cai nghiện, hãy cân nhắc trì hoãn việc giảm dần hoặc tăng về liều trước đó trước khi tiến hành giảm dần liều.

Người cao tuổi

Bệnh nhân cao tuổi nói riêng có thể nhạy cảm hơn với eszopiclone

Nên tránh sử dụng thuốc trong thời gian dài, kể cả ở bệnh nhân cao tuổi. Tăng cường giám sát được khuyến khích.

Ảnh hưởng của thức ăn

Dùng cùng hoặc ngay sau bữa ăn giàu chất béo dẫn đến hấp thu chậm hơn và dự kiến sẽ làm giảm tác dụng của thuốc đối với hiện tượng khó ngủ.

Liều khuyến cáo và điều chỉnh liều

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 1 mg. Có thể tăng lên 2 mg hoặc 3 mg nếu có chỉ định lâm sàng. Sử dụng liều thấp nhất có tác dụng. Ở một số bệnh nhân, nồng độ thuốc trong máu buổi sáng cao hơn sau khi sử dụng liều 2 mg hoặc 3 mg làm tăng nguy cơ ảnh hưởng đến khả năng lái xe vào ngày hôm sau và các hoạt động khác. Tổng liều không được vượt quá 3 mg, mỗi ngày một lần ngay trước khi đi ngủ.

Người cao tuổi (>65 tuổi)

Tổng liều không vượt quá 2 mg ở người cao tuổi hoặc bệnh nhân suy nhược.

Trẻ em (< 18 tuổi)

Không sử dụng cho trẻ em dưới 18 tuổi.

Bệnh nhân suy gan, suy thận hoặc đang dùng các thuốc ức chế CYP3A4

Ở những bệnh nhân suy gan hoặc suy thận nặng hoặc bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 tiềm năng, tổng liều của thuốc không vượt quá 2 mg.

Bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc ức chế thần kinh trung ương

Có thể cần điều chỉnh liều khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế thần kinh trung ương do tác dụng không mong muốn có thể xảy ra.

Cách dùng

- Dùng đường uống trước khi ngủ.
- Không làm vỡ hoặc nghiền nát viên trước khi uống.

Quên liều

Nếu bỏ quên một liều, không dùng vào giữa đêm. Bệnh nhân nên chờ đợi và dùng liều tiếp theo vào giờ đi ngủ vào đêm hôm sau, nếu cần dùng một liều.

6. Chống chỉ định

Chống chỉ định với bệnh nhân mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân bị nhược cơ.

Suy hô hấp nặng (ví dụ: hội chứng ngưng thở khi ngủ nghiêm trọng).

Bệnh nhân cao tuổi dùng thuốc ức chế CYP3A4 mạnh đồng thời hoặc bị suy gan nặng.

Bệnh nhân đã trải qua các hành vi phức tạp liên quan đến giấc ngủ sau khi dùng thuốc hoặc bất kỳ tác nhân gây ngủ nào khác

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Cảnh báo chung

Bởi vì rối loạn giấc ngủ có thể là biểu hiện của rối loạn thể chất và / hoặc tâm thần, điều trị triệu chứng mất ngủ chỉ nên được bắt đầu sau khi đánh giá cẩn thận bệnh nhân. Thất bại của chứng mất ngủ sau 7 đến 10 ngày điều trị có thể cho thấy sự hiện diện của một bệnh tâm thần và / hoặc bệnh lý chính cần được đánh giá. Tình trạng mất ngủ trầm trọng hơn hoặc xuất hiện những bất thường về suy nghĩ hoặc hành vi mới có thể là hậu quả của một rối loạn tâm thần hoặc thể chất chưa được nhận diện. Những phát hiện như vậy đã xuất hiện trong quá trình điều trị bằng thuốc an thần, bao gồm eszopiclone. Do một số tác dụng bất lợi quan trọng của thuốc dường như liên quan đến liều dùng, điều quan trọng là sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả, đặc biệt ở người cao tuổi. Việc sử dụng các thuốc an thần nặng không phù hợp ở người cao tuổi, có thể dẫn đến các biến cố ngẫu nhiên bao gồm té ngã. Việc sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả cũng phù hợp với việc quản lý các rủi ro khác liên quan đến liều của eszopiclone

Thuốc nên được uống ngay trước khi đi ngủ. Uống thuốc ngủ khi vẫn thức có thể dẫn đến suy giảm trí nhớ ngắn hạn, ảo giác, suy giảm khả năng phối hợp, chóng mặt và choáng váng.

Benzodiazepine và các thuốc giống như benzodiazepine phải được sử dụng hết sức thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử lạm dụng rượu hoặc chất kích thích.

Sử dụng đồng thời với opioid: Sử dụng đồng thời eszopiclone và opioid có thể dẫn đến an thần sâu, suy hô hấp, hôn mê và tử vong. Do những rủi ro này, chỉ kê đơn đồng thời các loại thuốc này để sử dụng ở những bệnh nhân không thể lựa chọn điều trị thay thế.

Các nghiên cứu quan sát đã chứng minh rằng việc sử dụng đồng thời thuốc giảm đau opioid và thuốc benzodiazepin làm tăng nguy cơ tử vong liên quan đến thuốc so với chỉ sử dụng thuốc giảm đau opioid. Do các đặc tính dược lý tương tự, sẽ có nguy cơ tương tự với việc sử dụng đồng thời các thuốc trầm cảm thần kinh trung ương khác, chẳng hạn như eszopiclone, với opioid.

Nếu quyết định kê đơn eszopiclone đồng thời với opioid, hãy sử dụng liều lượng hiệu quả thấp nhất và thời gian sử dụng đồng thời tối thiểu. Ở những bệnh nhân đã được giảm đau opioid, giảm liều eszopiclone ban đầu thấp hơn chỉ định và chuẩn độ dựa trên đáp ứng lâm sàng. Nếu bắt đầu dùng thuốc giảm đau opioid ở bệnh nhân đã dùng eszopiclone, hãy giảm liều giảm đau opioid ban đầu thấp hơn và chuẩn độ dựa trên đáp ứng lâm sàng. Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân để phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng của suy hô hấp và an thần.

Tư vấn cho cả bệnh nhân và người chăm sóc về nguy cơ suy hô hấp và an thần khi eszopiclone được sử dụng cùng với opioid.

Khuyến bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc hạng nặng cho đến khi xác định được tác dụng của việc sử dụng đồng thời với opioid.

Các hành vi phức tạp liên quan đến giấc ngủ

Các hành vi phức tạp liên quan đến giấc ngủ bao gồm mộng du, lái xe trong lúc ngủ và tham gia vào các hoạt động nguy hiểm tiềm tàng khác trong khi không hoàn toàn tỉnh táo có thể xảy ra sau lần đầu tiên hoặc bất kỳ lần sử dụng eszopiclone nào sau đó. Bệnh nhân có thể gây thương tích nghiêm trọng cho bản thân hoặc người khác trong các hành vi phức tạp liên quan đến giấc ngủ. Kết quả gây tử vong đã được báo cáo. Các hành vi phức tạp khác liên quan đến giấc ngủ (ví dụ: chuẩn bị và ăn, gọi điện thoại hoặc quan hệ tình dục) cũng đã được báo cáo. Bệnh nhân thường không nhớ những sự kiện này. Các báo cáo hậu mãi đã chỉ ra rằng các hành vi phức tạp liên quan đến giấc ngủ có thể xảy ra với eszopiclone một mình ở liều khuyến cáo, có hoặc không có việc sử dụng đồng thời rượu hoặc các thuốc liên quan đến thần kinh trung ương khác. Tuy nhiên, khi dùng cùng nhau, rượu hoặc thuốc ức chế thần kinh trung ương có thể làm tăng nguy cơ mắc các hành vi đó, cũng như việc sử dụng eszopiclone với liều vượt quá liều khuyến cáo tối đa. Ngừng eszopiclone ngay lập tức nếu bệnh nhân có hành vi phức tạp liên quan đến giấc ngủ.

Không dùng cùng với rượu.

Thận trọng khi dùng cùng các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác.

Khuyến cáo thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử cá nhân hoặc gia đình bị mộng du. Mặc dù các hành vi phức tạp liên quan đến giấc ngủ đã được báo cáo ở những bệnh nhân có hoặc không có tiền sử mộng du, nhưng có thể một số bệnh nhân dễ mắc phải nguy cơ gặp phải những hành vi phức tạp này trong quá trình điều trị bằng eszopiclone.

Việc sử dụng eszopiclone ở những bệnh nhân bị rối loạn khác được biết là ảnh hưởng đến giấc ngủ và gây ra sự thức tỉnh thường xuyên (ví dụ như ngưng thở khi ngủ, rối loạn vận động tay chân theo chu kỳ, hội chứng chân không nghỉ) không được khuyến khích, vì họ cũng có thể có nguy cơ cao mắc các hành vi phức tạp liên quan đến giấc ngủ.

Chỉ điều trị eszopiclone trong thời gian ngắn.

Không nên vượt quá liều khuyến cáo.

Thận trọng khi sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 tiềm năng.

Sự phụ thuộc/dùng nạp

Sử dụng các loại thuốc benzodiazepin hoặc các loại thuốc an thần khác, chẳng hạn như eszopiclone, có thể dẫn đến lạm dụng, dùng sai, nghiện, phụ thuộc về thể chất (bao gồm cả sự dùng nạp) và phản ứng cai nghiện.

Lạm dụng và dùng sai có thể dẫn đến quá liều hoặc tử vong, đặc biệt là khi các loại thuốc benzodiazepin, hoặc các loại thuốc an thần khác, chẳng hạn như eszopiclone, được kết hợp với các loại thuốc khác, chẳng hạn như opioid, rượu hoặc ma túy bất hợp pháp.

Nguy cơ phụ thuộc tăng lên khi dùng liều cao hơn và sử dụng lâu dài hơn nhưng có thể xảy ra khi sử dụng ngắn hạn ở liều điều trị khuyến cáo. Các trường hợp phụ thuộc đã được báo cáo thường xuyên hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc an thần, chẳng hạn như eszopiclone, trong thời gian dài hơn 4 tuần. Nguy cơ phụ thuộc cao hơn ở những bệnh nhân có tiền sử rối loạn tâm thần và/hoặc rối loạn sử dụng chất kích thích (bao gồm cả rượu). Lo lắng ban ngày xen kẽ và lo lắng phục hồi có thể làm tăng nguy cơ phụ thuộc ở những bệnh nhân được điều trị eszopiclone.

- Thảo luận về những rủi ro khi điều trị bằng eszopiclone với bệnh nhân, xem xét các lựa chọn điều trị thay thế (bao gồm cả không dùng thuốc).
- Đánh giá cẩn thận nguy cơ lạm dụng, dùng sai và nghiện của từng bệnh nhân, xem xét tình trạng sức khỏe của họ và thuốc dùng đồng thời, trước khi kê đơn eszopiclon. Ở những người dễ bị rối loạn sử dụng thuốc, eszopiclone chỉ nên được sử dụng nếu thấy cần thiết về mặt y tế, hết sức thận trọng và giám sát chặt chẽ.
- Thuốc phải luôn được kê đơn với liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.
- All patients receiving benzodiazepines or other sedative-hypnotic drugs, such as LUNESTA, should be routinely monitored for signs and symptoms of misuse and abuse. If a substance use disorder is suspected, evaluate the patient and refer them for substance abuse treatment, as appropriate.
- Tất cả bệnh nhân dùng thuốc benzodiazepin hoặc các thuốc an thần khác, chẳng hạn như eszopiclone, cần được theo dõi thường xuyên để phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng của việc lạm dụng và dùng sai. Nếu nghi ngờ rối loạn sử dụng thuốc, hãy đánh giá bệnh nhân và điều trị, nếu thích hợp.

Một khi sự phụ thuộc về thể chất đã phát triển, việc chấm dứt điều trị đột ngột sẽ đi kèm với các triệu chứng cai nghiện.

Hiệu ứng mất ngủ dội ngược: Một hội chứng thoáng qua theo đó các triệu chứng dẫn đến điều trị bằng thuốc an thần tái phát ở dạng tăng cường có thể xảy ra khi ngừng điều trị. Nó có thể đi kèm với các phản ứng khác bao gồm thay đổi tâm trạng, lo lắng và bồn chồn.

Hiệu ứng mất ngủ dội ngược biểu hiện là sự gia tăng độ trễ giấc ngủ trong một đến hai đêm đã được quan sát thấy sau khi ngừng điều trị eszopiclone. Những sự việc này được giải quyết mà không cần can thiệp. Điều quan trọng là bệnh nhân phải nhận thức được khả năng xảy ra hiện tượng này, do đó giảm thiểu lo lắng nếu các triệu chứng như vậy phát triển khi ngừng thuốc.

Ngừng thuốc: Benzodiazepin hoặc các thuốc an thần khác, chẳng hạn như eszopiclone, có thể tạo ra các dấu hiệu và triệu chứng cai nghiện, từ nhẹ đến nặng và thậm chí đe dọa tính mạng, sau khi ngừng đột ngột hoặc giảm liều nhanh chóng. Nguy cơ ngừng thuốc cao hơn với liều lượng cao hơn và/hoặc sử dụng kéo dài, nhưng có thể xảy ra với việc sử dụng ngắn hạn ở liều điều trị khuyến cáo. Bệnh nhân được dùng liều điều trị trong ít nhất là 1-2 tuần cũng có thể có các triệu chứng cai nghiện bao gồm cả lo lắng ban ngày giữa các liều hàng đêm.

Vì các triệu chứng cai nghiện thường tương tự như các triệu chứng mà bệnh nhân đang được điều trị, nên có thể khó phân biệt với sự tái phát tình trạng của bệnh nhân.

Các dấu hiệu và triệu chứng nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng của việc cai nghiện bao gồm mê sảng, rối loạn giải thể nhân cách, ảo giác, tăng sản, co giật (bao gồm cả động kinh).

Các dấu hiệu và triệu chứng cai nghiện khác, có đặc điểm tương tự như những người được ghi nhận với barbiturate và rượu, bao gồm chuột rút bụng và cơ, suy giảm nhận thức, co giật, tiêu chảy, khó tiêu, lo lắng tột độ, nhức đầu, quá mẫn cảm với ánh sáng, tiếng ồn và tiếp xúc cơ thể, mất ngủ, khó chịu, đau cơ hoặc cứng khớp, dị cảm, rối loạn tri giác, bồn chồn, đổ mồ hôi, căng thẳng, run và nôn mửa. Ngoài ra còn có khả năng lo lắng phục hồi hoặc mất ngủ trở lại.

- Cần tránh ngừng thuốc đột ngột và điều trị - ngay cả khi chỉ trong thời gian ngắn - nên được chấm dứt bằng cách giảm dần lịch trình liều lượng dưới sự theo dõi chặt chẽ.
- Giảm dần liều nên được điều chỉnh cho phù hợp với bệnh nhân cụ thể. Cần chú ý đặc biệt đến bệnh nhân có tiền sử co giật.
- Nếu bệnh nhân có các triệu chứng cai nghiện, hãy cân nhắc trì hoãn giảm liều hoặc tăng liều eszopiclone lên liều trước đó trước khi tiến hành giảm dần.
- Thông báo cho bệnh nhân về nguy cơ ngừng thuốc đột ngột, giảm liều nhanh chóng hoặc đổi thuốc.
- Như với tất cả các thuốc ngủ, đơn thuốc lặp lại nên được giới hạn cho những người đang được giám sát y tế.

11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

- Nhấn mạnh tầm quan trọng của việc tham khảo ý kiến chuyên gia chăm sóc sức khỏe để ngừng thuốc an toàn.
- Cần thông báo cho bệnh nhân khi điều trị rằng thời gian điều trị sẽ giới hạn và giải thích chính xác việc giảm dần liều lượng.
- Bệnh nhân có triệu chứng cai nghiện nên tìm kiếm sự chăm sóc y tế ngay lập tức.

Tác dụng ức chế thần kinh trung ương và ảnh hưởng đến ngày hôm sau

Giống như các loại thuốc an thần khác, eszopiclone có tác dụng ức chế thần kinh trung ương. Do có tác dụng nhanh chóng, eszopiclone nên được sử dụng **ngay trước khi đi ngủ**.

Bệnh nhân cần được cảnh báo không nên tham gia vào các công việc nguy hiểm đòi hỏi sự tỉnh táo hoàn toàn về tinh thần hoặc phối hợp vận động như vận hành máy móc hoặc lái xe sau khi uống thuốc.

Điều này bao gồm khả năng suy giảm hiệu suất của các hoạt động như vậy có thể xảy ra vào ngày sau khi sử dụng eszopiclone. Nguy cơ suy giảm tâm lý vào ngày hôm sau, bao gồm cả việc lái xe bị suy yếu, sẽ tăng lên nếu eszopiclone được sử dụng với ít hơn một đêm ngủ trọn vẹn còn lại; nếu dùng liều cao hơn liều khuyến cáo; nếu dùng đồng thời với các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác; nếu dùng đồng thời với các thuốc khác làm tăng nồng độ eszopiclone trong máu hoặc ở bệnh nhân suy gan nặng. Bệnh nhân cần được cảnh báo không nên dùng eszopiclone trong những trường hợp này.

Vì eszopiclone có thể gây buồn ngủ và giảm mức độ ý thức, bệnh nhân, đặc biệt là người cao tuổi, có nguy cơ té ngã cao hơn.

Nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả cho bệnh nhân.

Eszopiclone không được uống cùng với rượu hoặc các thuốc an thần khác vào giờ đi ngủ hoặc nửa đêm. Nếu việc sử dụng đồng thời một loại thuốc ức chế thần kinh trung ương khác hoặc một loại thuốc làm tăng nồng độ eszopiclone trong máu được đảm bảo lâm sàng, có thể cần điều chỉnh liều lượng eszopiclone.

Ngay cả khi eszopiclone được sử dụng theo hướng dẫn, một số bệnh nhân vẫn có thể có nồng độ eszopiclone trong máu vào buổi sáng đủ cao để tạo ra sự suy yếu.

Thông tin tư vấn cho bệnh nhân liên quan đến tình trạng suy giảm vào ngày hôm sau: Cho bệnh nhân biết rằng eszopiclone có khả năng gây suy giảm vào ngày hôm sau và nguy cơ này sẽ tăng lên nếu không tuân thủ cẩn thận các hướng dẫn sử dụng. Yêu cầu bệnh nhân không lái xe hoặc tham gia vào các hoạt động nguy hiểm đòi hỏi sự tỉnh táo hoàn toàn cho đến khi họ hiểu cách thuốc ảnh hưởng đến họ vào ngày hôm sau. Thông tin với bệnh nhân rằng nếu họ dùng eszopiclone theo hướng dẫn và không cảm thấy buồn ngủ, họ vẫn phải đợi ít nhất 12 giờ sau khi dùng thuốc trước khi lái xe hoặc tham gia các hoạt động khác đòi hỏi sự tỉnh táo tinh thần hoàn toàn, đặc biệt là đối với bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân suy gan nặng và cho bệnh nhân dùng liều 3 mg. Thông

báo cho bệnh nhân rằng sự suy yếu có thể xuất hiện mặc dù bệnh nhân cảm thấy hoàn toàn tỉnh táo. Tư vấn cho bệnh nhân rằng tăng buồn ngủ và ý thức giảm sút có thể làm tăng nguy cơ té ngã ở một số bệnh nhân.

Té ngã và gãy xương

Đã có báo cáo về té ngã và gãy xương ở những người sử dụng thuốc benzodiazepin hoặc các loại thuốc an thần khác, chẳng hạn như eszopiclone, do các phản ứng bất lợi như an thần, chóng mặt và mất điều hòa. Nguy cơ tăng lên ở những người dùng thuốc an thần đồng thời (bao gồm cả đồ uống có cồn) và đối với bệnh nhân cao tuổi hoặc suy yếu.

Phản ứng phản vệ

Các trường hợp hiếm gặp của phù mạch liên quan đến lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản đã được báo cáo ở bệnh nhân sau khi dùng thuốc an thần liều đầu tiên hoặc liều kế tiếp, bao gồm cả eszopiclone. Một số bệnh nhân có thêm các triệu chứng như khó thở, nghẹn hoặc buồn nôn và nôn gọi ý sóc phản vệ. Một số bệnh nhân cần điều trị trong khoa cấp cứu. Nếu phù mạch liên quan đến lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản, tắc nghẽn đường thở có thể xảy ra và gây tử vong. Bệnh nhân bị phù mạch sau khi điều trị bằng eszopiclone không nên dùng lại thuốc.

Thần kinh

Mất trí nhớ: Mất trí nhớ thuận chiều ở mức độ nghiêm trọng khác nhau đã được báo cáo sau liều điều trị của benzodiazepin hoặc các thuốc giống như benzodiazepine. Điều này rất hiếm với eszopiclone.

Mất trí nhớ thuận chiều có nhiều khả năng xảy ra khi giấc ngủ bị gián đoạn hoặc khi trì hoãn việc ngủ sau khi uống thuốc. Mất trí nhớ thuận chiều là một hiện tượng liên quan đến liều lượng và các đối tượng cao tuổi có thể có nguy cơ đặc biệt.

Các trường hợp mất trí nhớ thoáng qua và "mất trí nhớ của khách du lịch" cũng đã được báo cáo liên quan đến các loại thuốc benzodiazepin, sau này ở những người đã dùng thuốc, thường là vào giữa đêm, dẫn đến ngủ khi đi di chuyển. Mất trí nhớ thoáng qua và chứng mất trí nhớ của khách du lịch là những hiện tượng không thể đoán trước và không nhất thiết phải liên quan đến liều lượng.

Để giảm khả năng mất trí nhớ thuận chiều, bệnh nhân nên đảm bảo rằng họ uống thuốc nghiêm ngặt khi đi ngủ vào ban đêm. Bệnh nhân cần được cảnh báo không nên dùng eszopiclone trong khi không thể ngủ đủ đêm.

Chức năng nhận thức: Benzodiazepin và các thuốc giống như benzodiazepine có thể ảnh hưởng đến sự tập trung, chú ý và cảnh giác. Nguy cơ này cao hơn ở người cao tuổi và bệnh nhân tổn thương não.

Suy giảm tâm lý: Benzodiazepin và các thuốc giống như benzodiazepine có thể gây suy giảm tâm lý, bao gồm chấn thương do tai nạn và ngã. Đặc biệt, bệnh nhân cao tuổi có thể dễ bị té ngã hơn

dẫn đến chấn thương như gãy xương hông. Suy giảm tâm lý thường xảy ra vài giờ sau khi uống và do đó bệnh nhân phải đảm bảo rằng họ sẽ có thời gian ngủ không bị gián đoạn từ 7-8 giờ

Suy nghĩ bất thường và thay đổi hành vi: Các phản ứng như bồn chồn, mất ngủ trầm trọng hơn, kích động, cáu kỉnh, hung hăng, ảo tưởng, giận dữ, ác mộng, ký sinh trùng, mất ngủ giả, rối loạn giải thể nhân cách, rối loạn tâm thần, hành vi không phù hợp và các hành vi bất thường khác được biết là xảy ra khi sử dụng thuốc benzodiazepin hoặc các thuốc giống benzodiazepine. Chúng có thể do thuốc gây ra, có nguồn gốc tự phát hoặc là kết quả của một rối loạn tâm thần hoặc thể chất cơ bản. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử hành vi bạo lực và tiền sử phản ứng bất thường với thuốc an thần bao gồm rượu và benzodiazepin hoặc các thuốc giống như benzodiazepine. Những phản ứng này có nhiều khả năng xảy ra ở người cao tuổi. Nếu điều này xảy ra, việc ngừng sử dụng eszopiclone sẽ được xem xét cho đến khi có đánh giá thêm. Bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng hành vi mới nào cũng cần được đánh giá cẩn thận và ngay lập tức.

Lo lắng, bồn chồn: Sự gia tăng lo lắng ban ngày và / hoặc bồn chồn đã được quan sát thấy trong quá trình điều trị với eszopiclone. Đây có thể là một biểu hiện của việc ngừng thuốc, do thời gian bán hủy ngắn của thuốc.

Trầm cảm: Ở những bệnh nhân trầm cảm nguyên phát, trầm cảm trở nên tồi tệ hơn, bao gồm cả suy nghĩ và hành động tự tử (bao gồm cả việc đã tự tử), đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng thuốc an thần. Không được sử dụng thuốc benzodiazepin và các thuốc giống như benzodiazepine để điều trị bệnh nhân trầm cảm hoặc lo lắng liên quan đến trầm cảm. Những thuốc này nên được dùng thận trọng cho bệnh nhân có dấu hiệu và triệu chứng trầm cảm. Quá liều có chú ý thường phổ biến hơn ở nhóm bệnh nhân này và cần kê đơn với liều thấp nhất cho bệnh nhân.

Khả năng sinh sản

Một nghiên cứu lâm sàng trên người về nam giới trưởng thành không cho thấy bất kỳ bằng chứng nào về khả năng sinh sản bị suy giảm. Trong một nghiên cứu lâm sàng trên người, không có thay đổi quan sát thấy trong chu kỳ kinh nguyệt của phụ nữ. Các nghiên cứu trên động vật với eszopiclone đã chứng minh khả năng sinh sản của nam và nữ giảm khi phơi nhiễm được coi là đủ vượt quá mức phơi nhiễm tối đa của con người.

Hô hấp

Một nghiên cứu ở những người tình nguyện khỏe mạnh không cho thấy tác dụng ức chế ở liều lên đến 7 mg (gấp 2,5 lần liều khuyến cáo tối đa). Vì thuốc an thần có khả năng làm giảm hô hấp, nên thận trọng nếu thuốc được kê toa cho bệnh nhân bị suy giảm chức năng hô hấp.

Cảnh báo liên quan tá dược

Thuốc chứa lactose, bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose galactose không nên dùng thuốc này.

8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Không có nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát tốt ở phụ nữ mang thai. Thuốc chỉ nên được sử dụng trong thai kỳ nếu lợi ích tiềm năng vượt trội nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Các nghiên cứu trên động vật và con người đã chứng minh việc bài tiết zopiclone racemic vào sữa mẹ. Người ta không biết liệu eszopiclone có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Sự bài tiết eszopiclone trong sữa chưa được nghiên cứu ở động vật. Bởi vì nhiều loại thuốc được bài tiết qua sữa mẹ, không nên dùng eszopiclone cho phụ nữ cho con bú.

9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Giống như các loại thuốc an thần khác, eszopiclone có tác dụng ức chế thần kinh trung ương. Do có tác dụng nhanh chóng, eszopiclone nên được sử dụng **ngay trước khi đi ngủ**.

Bệnh nhân cần được cảnh báo không nên tham gia vào các công việc nguy hiểm đòi hỏi sự tỉnh táo hoàn toàn về tinh thần hoặc phối hợp vận động như vận hành máy móc hoặc lái xe sau khi uống thuốc.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác nghiêm trọng

Sử dụng đồng thời eszopiclone và opioid có thể dẫn đến an thần sâu, suy hô hấp, hôn mê và tử vong.

- Chỉ kê đơn đồng thời các loại thuốc này để sử dụng cho những bệnh nhân không thể lựa chọn điều trị thay thế.
- Giới hạn liều lượng và thời gian sử dụng ở mức tối thiểu cần thiết.
- Theo dõi bệnh nhân để biết các dấu hiệu và triệu chứng của suy hô hấp và an thần.

Tương tác chung

Bởi vì eszopiclone được chuyển hóa bởi CYP3A4 và CYP2E1 thông qua demethylation và oxy hóa, nên có khả năng tương tác với các thuốc khác được chuyển hóa bởi các enzyme này. Nồng độ eszopiclone tăng lên khi sử dụng đồng thời ketoconazole, một chất ức chế mạnh CYP3A4. Các chất ức chế mạnh khác của CYP3A4 dự kiến sẽ tương tự. Sử dụng đồng thời với rượu và các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác có thể tăng cường tác dụng an thần của eszopiclone.

Rượu

Sử dụng đồng thời với rượu không được khuyến khích. Eszopiclone có thể sinh ra tác dụng ức chế thần kinh trung ương tăng lên khi dùng chung với rượu.

Thuốc ức chế thần kinh trung ương

Eszopiclone có thể sinh ra tác dụng ức chế thần kinh trung ương tăng lên khi dùng đồng thời với thuốc kháng histamin an thần, thuốc chống co giật, thuốc giảm đau gây nghiện, thuốc gây mê hoặc thuốc hướng tâm thần như thuốc chống loạn thần (thuốc an thần kinh), thuốc ngủ, thuốc giải lo âu/thuốc an thần và thuốc chống trầm cảm mà bản thân chúng có thể ức chế thần kinh trung ương.

Trong trường hợp thuốc giảm đau gây nghiện, tăng cường hưng phấn cũng có thể xảy ra, dẫn đến gia tăng sự phụ thuộc tâm lý.

Các opioid

Do tác dụng ức chế thần kinh trung ương tăng, việc sử dụng đồng thời các loại thuốc benzodiazepin hoặc các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác, bao gồm eszopiclone, và opioid làm tăng nguy cơ an thần sâu, suy hô hấp, hôn mê và tử vong. Chỉ kê đơn đồng thời các loại thuốc này để sử dụng ở những bệnh nhân không đủ lựa chọn điều trị thay thế. Giới hạn liều lượng và thời gian sử dụng đồng thời các loại thuốc benzodiazepin và opioid ở mức tối thiểu cần thiết. Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân về suy hô hấp và an thần

Bảng các tương tác thuốc tiềm năng

Tên thuốc	Tham khảo	Tác dụng	Lưu ý trên lâm sàng
Ethanol	Thử nghiệm lâm sàng	Một tác động bổ trợ đối với khả năng vận động đã được quan sát thấy khi sử dụng đồng thời eszopiclone và ethanol 0,70 g / kg trong tối đa 4 giờ sau khi dùng ethanol.	Caution is warranted when LUNESTA is administered with ethanol. Thận trọng khi dùng đồng thời với ethanol
Paroxetin	Thử nghiệm lâm sàng	Dùng đồng thời các liều đơn của eszopiclone 3 mg và paroxetine 20 mg mỗi ngày trong 7 ngày không gây ra các tương tác dược động học và dược lực học	Không cần điều chỉnh liều khi dùng đồng thời với paroxetin.
Lorazepam	Thử nghiệm lâm sàng	Dùng đồng thời các liều đơn của eszopiclone và lorazepam không gây ra các tác dụng liên quan trên lâm sàng cũng như dược động học và dược lực học của 2 thuốc	Không cần điều chỉnh liều khi dùng đồng thời với lorazepam.
Olanzapin	Thử nghiệm lâm sàng	Dùng đồng thời ofeszopiclon 3 mg và olanzapine 10 mg làm giảm điểm DSST. Đây là tương tác dược lực học; không có sự thay đổi trong dược động học của một trong hai thuốc	Giảm liều là cần thiết khi eszopiclone dùng đồng thời với các thuốc có tác dụng ức chế thần kinh trung ương
Ketoconazol	Thử nghiệm lâm sàng	AUC của eszopiclone đã được tăng gấp 2.2 lần khi sử dụng đồng thời với ketoconazole 400 mg mỗi ngày trong	Cần giảm liều ở bệnh nhân đang dùng eszopiclone với ketoconazole và các thuốc ức chế CYP3A4 tiềm năng

		5 ngày. C_{max} và $t_{1/2}$ lần lượt tăng 1,4 lần và 1,3 lần.	khác. Liều không vượt quá 2 mg.
Rifampin	Thử nghiệm lâm sàng	Nồng độ racemic zopiclone giảm đến 80% khi dùng đồng thời rifampin.	Một tác dụng tương tự được cho là xảy ra với eszopiclone
Digoxin	Thử nghiệm lâm sàng	Một liều đơn của eszopiclone 3 mg không ảnh hưởng đến dược động học của digoxin đo ở trạng thái ổn định sau khi dùng liều 0,5 mg hai lần mỗi ngày trong một ngày và 0,25 mg mỗi ngày trong 6 ngày tiếp theo.	Không cần điều chỉnh liều khi dùng cùng digoxin.
Warfarin	Thử nghiệm lâm sàng	Eszopiclone 3 mg dùng hàng ngày trong 5 ngày không ảnh hưởng đến dược động học của (R) - hoặc (S) - warfarin, cũng như không có bất kỳ thay đổi nào trong hồ sơ dược lực học sau khi uống warfarin 25 mg.	Không cần điều chỉnh liều khi dùng cùng warfarin

Tương tác thuốc thức ăn

Dùng cùng hoặc ngay sau bữa ăn giàu chất béo dẫn đến hấp thu chậm hơn. Do đó, tác dụng của eszopiclone đối với việc khởi phát giấc ngủ có thể giảm đi nếu được dùng cùng hoặc ngay sau bữa ăn giàu chất béo.

11. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Phân loại tần suất: Thường gặp ($ADR \geq 1/100$), ít gặp ($1/100 > ADR \geq 1/1000$), hiếm gặp ($ADR < 1/1000$)

Toàn thân

Thường gặp: đau ngực

Ít gặp: phản ứng dị ứng, viêm mô tế bào, phù mắt, sốt, hôi miệng, say nắng, thoát vị, khó chịu, cứng cổ, nhạy cảm ánh sáng.

Hệ tim mạch

Thường gặp: đau nửa đầu;

Ít gặp: tăng huyết áp;

Hiếm gặp: viêm tĩnh mạch huyết khối.

Hệ tiêu hóa

Ít gặp: chán ăn tâm lý, sỏi mật, tăng cảm giác thèm ăn, đại tiện phân đen, loét miệng, khát, viêm miệng dạng loét

Hiếm gặp: viêm đại tràng, khó nuốt, viêm dạ dày, viêm gan, gan to, tổn thương gan, loét dạ dày, viêm miệng, phù lưỡi, xuất huyết trực tràng.

Máu và hệ bạch huyết

Ít gặp: thiếu máu, bệnh hạch bạch huyết

Chuyển hóa và dinh dưỡng

Thường gặp: phù ngoại biên

Ít gặp: tăng cholesterol, tăng cân, giảm cân

Hiếm gặp: mất nước, gout, tăng lipid máu, hạ kali máu

Hệ cơ xương

Ít gặp: viêm khớp, viêm bao hoạt dịch, rối loạn khớp (chủ yếu là sưng, cứng và đau), chuột rút ở chân, nhược cơ, co giật

Hiếm gặp: bệnh cơ, sụp mí mắt.

Hệ thần kinh

Ít gặp: lãnh đạm, mất điều hòa, rối loạn cảm xúc, tăng trương lực, giảm cảm giác, mất ngủ, suy giảm trí nhớ, rối loạn thần kinh, dị cảm, giảm phản xạ, suy nghĩ bất thường (chủ yếu là khó tập trung), chóng mặt

Hiếm gặp: dáng đi bất thường, hưng phấn, tăng cảm giác, giảm chức năng vận động, viêm dây thần kinh, run

Hệ hô hấp

Ít gặp: hen, viêm phế quản, khó thở, chảy máu cam, nấc, viêm thanh quản.

Da

Ít gặp: mụn, rụng tóc, viêm da tiếp xúc, khô da, eczema, đốm mờ hồng, mề đay

Hiếm gặp: hồng ban đa dạng, nốt, giới leo, chứng rậm lông, ban dát-sần.

Các giác quan đặc biệt

Ít gặp: viêm kết mạc, khô mắt, đau tai, viêm tai ngoài, viêm tai giữa, ù tai, rối loạn tiền đình

Hiếm gặp: tăng thính, viêm móng mắt, giãn đồng tử, sợ ánh sáng.

Hệ tiết niệu và sinh dục

Ít gặp: mất kinh, sung huyết vú, ngực nở, đau vú, viêm bàng quang, tiểu đau, tiểu máu, đau thận, viêm vú, rong kinh, tiểu nhiều, tiểu rất, chảy máu âm đạo, viêm âm đạo

Hiếm gặp: thiếu niệu, viêm thận bề thận, viêm niệu đạo.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc

12. Quá liều và cách xử trí:

Trong các thử nghiệm lâm sàng với eszopiclone, một trường hợp quá liều với 36 mg eszopiclone đã được báo cáo trong đó bệnh nhân đã hồi phục hoàn toàn. Sau khi thuốc được lưu hành, các

trường hợp eszopiclone quá liều tới 270 mg (gấp 90 lần liều eszopiclone tối đa) đã được báo cáo, trong đó bệnh nhân đã hồi phục. Các trường hợp tử vong liên quan đến quá liều eszopiclone chỉ được báo cáo khi kết hợp với các thuốc tác động lên thần kinh trung ương hoặc alcohol.

Các dấu hiệu và triệu chứng quá liều của thuốc ức chế thần kinh trung ương có thể được dự đoán là sự tăng các tác dụng dược lý được ghi nhận trong xét nghiệm tiền lâm sàng. Suy giảm ý thức từ buồn ngủ đến hôn mê đã được mô tả. Hiếm gặp các trường hợp tử vong sau khi dùng quá liều zopiclone dạng racemic, hầu hết các trường hợp thường liên quan đến quá liều với các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác.

Các biện pháp điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ nên được sử dụng cùng với rửa dạ dày ngay lập tức khi thích hợp. Nên truyền dịch tĩnh mạch khi cần thiết. Flumazenil có thể sử dụng, tuy nhiên, dùng flumazenil có thể góp phần vào sự xuất hiện của các triệu chứng thần kinh (kích động, lo lắng, co giật và mất khả năng cảm xúc).

Như trong tất cả các trường hợp quá liều thuốc khác, cần theo dõi các dấu hiệu về hô hấp, mạch, huyết áp và có các biện pháp hỗ trợ. Hạ huyết áp và ức chế thần kinh trung ương cần được theo dõi và điều trị bằng can thiệp y tế thích hợp. Cần nhắc theo dõi methemoglobin trong trường hợp quá liều liều cao. Giá trị của lọc máu trong điều trị quá liều chưa được xác định.

13. Đặc tính dược lực học:

Mã ATC: N05CF04

Nhóm dược lý: Thuốc an thần nhóm nonbenzodiazepine

Cơ chế

Eszopiclone là một thuốc ngủ nonbenzodiazepin là một dẫn xuất pyrrolopyrazin của nhóm cyclopyrrolone với cấu trúc hóa học không liên quan đến pyrazolopyrimidin, imidazopyridin, benzodiazepine hoặc barbiturate. Tác dụng của eszopiclone là do do sự tương tác của nó với các phức hợp thụ thể gamma-aminobutyric acid (GABA)-A, chứa các đơn vị phụ alpha-1, alpha-2, alpha-3 và alpha-5. Độ dẫn clorua do GABA gây ra được tăng lên dẫn đến tăng cực thần kinh và do đó ức chế truyền tế bào thần kinh và gây ngủ. So với racemic zopiclone có tác dụng trung gian chủ yếu thông qua $\alpha 1$, tác dụng của eszopiclone được trung gian chủ yếu thông qua alpha-2 và alpha-3 GABA_A.

Mất ngủ thoáng qua: Trong một mô hình một đêm về chứng mất ngủ thoáng qua ở những người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh, liều 3 mg eszopiclone vượt trội hơn giả dược về các tác dụng khởi phát giấc ngủ và duy trì giấc ngủ bằng cách sử dụng địa kỹ thuật khách quan. Ngoài ra, điểm số tự báo cáo về chất lượng giấc ngủ và độ sâu giấc ngủ tốt hơn đáng kể ở eszopiclone so với giả dược và có sự khác biệt điều trị có ý nghĩa thống kê đối với một số thông số về giấc ngủ.

Lạm dụng thuốc: Trong một nghiên cứu về lạm dụng thuốc được thực hiện ở những người có tiền sử lạm dụng benzodiazepine đã biết, eszopiclone ở liều 6 và 12 mg tạo ra tác dụng hưng phấn tương tự như diazepam 20 mg. Trong nghiên cứu này, ở liều gấp 2 lần hoặc lớn hơn liều khuyến

cáo tối đa, sự gia tăng trong các báo cáo về chứng mất trí nhớ và ảo giác liên quan đến liều lượng đã được quan sát thấy đối với cả eszopiclone và diazepam.

Dung nạp: Trong các nghiên cứu lâm sàng với eszopiclone, không có sự phát triển khả năng dung nạp đối với bất kỳ thông số trung bình nào của phép đo giấc ngủ được quan sát thấy trong thời gian điều trị lên đến 12 tháng. Không thể loại trừ sự phát triển khả năng dung nạp ở một số bệnh nhân.

14. Đặc tính dược động học:

Bảng thông số dược động học ở trạng thái ổn định của eszopiclone ở người tình nguyện khỏe mạnh

	C_{max} (ng/ml)	$t_{1/2}$ (giờ)	$AUC_{0-\infty}$	T_{max} (giờ)
Eszopiclone 3 mg	$26,18 \pm 6,56$	$7,03 \pm 4,00$	$191,07 \pm 60,88$	$1,13 \pm 0,48$

Hấp thu

Eszopiclone được hấp thu nhanh chóng sau khi uống, với thời gian đạt nồng độ tối đa (t_{max}) khoảng 1 giờ và thời gian bán thải ($t_{1/2}$) khoảng 6 giờ. Ở người trưởng thành khỏe mạnh, eszopiclone không tích lũy khi dùng một lần mỗi ngày và nồng độ thuốc tỷ lệ theo liều trong khoảng từ 1 đến 6 mg. Ở người lớn khỏe mạnh, việc sử dụng eszopiclone sau bữa ăn giàu chất béo dẫn đến không có thay đổi về AUC, giảm C_{max} trung bình là 21% và trễ t_{max} khoảng 1 giờ. Nửa đời thải trừ vẫn không thay đổi. Tác dụng của eszopiclone đối với khởi phát giấc ngủ có thể giảm đi một chút nếu nó được dùng cùng hoặc ngay sau bữa ăn nhiều chất béo.

Nồng độ trong huyết tương của eszopiclone được đặc trưng bởi sự suy giảm hai cấp số nhân với giai đoạn cuối $t_{1/2}$ rõ ràng trong khoảng 7 giờ. Eszopiclone thể hiện dược động học tỷ lệ liều trong khoảng từ 1 đến 6 mg mỗi ngày một lần. Không có sự tích tụ của eszopiclone đã được quan sát thấy sau 7 ngày dùng thuốc mỗi ngày một lần.

Hồ sơ dược động học trạng thái ổn định của eszopiclone sau nhiều lần dùng eszopiclone 3 mg hàng ngày ở những người cao tuổi khỏe mạnh cho thấy sự tăng của AUC và phơi nhiễm ở người cao tuổi lần lượt là 41% và 56%, so với các đối tượng không cao tuổi. $t_{1/2}$ dài hơn khoảng 2,5 giờ ở người cao tuổi. Khuyến cáo giảm liều eszopiclone xuống 2 mg ở người cao tuổi.

Tác dụng của một bữa ăn giàu chất béo đối với dược động học của liều eszopiclone duy nhất đã được kiểm tra và cho thấy không ảnh hưởng tới AUC. Đã có sự giảm nồng độ đỉnh trong huyết tương của eszopiclone khi dùng cùng với thức ăn (giảm 21-39% C_{max}). Tốc độ hấp thụ eszopiclone (t_{max}) được kéo dài thêm 1,0 – 1,5 giờ khi có thức ăn.

Dược động học của liều 2 mg được đánh giá ở những đối tượng bị bệnh gan nhẹ, trung bình và nặng và so với những người tình nguyện khỏe mạnh. Eszopiclone C_{max} giảm lần lượt 13%, 29% và 25% ở những đối tượng bị suy gan nhẹ, trung bình và nặng. $AUC_{(0-last)}$ không thay đổi ở những đối tượng bị suy gan nhẹ hoặc trung bình; tuy nhiên, phơi nhiễm toàn thân đã tăng 74% ở những

đối tượng bị suy gan nặng. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. Liều không được vượt quá 2 mg ở bệnh nhân không cao tuổi bị suy gan nặng.

Trong nhiều liều dùng hàng ngày đồng thời 3 mg eszopiclone và 400 mg ketoconazole, eszopiclone AUC (0- τ) đã tăng 125%, C_{max} tăng 43% và $t_{1/2}$ tăng 2.2 giờ. Tốc độ hấp thu không thay đổi, cho thấy rằng sự phơi nhiễm gia tăng là kết quả của sự ức chế CYP3A4 chứ không phải từ sự tương tác ở khía cạnh hấp thu. Khuyến cáo giảm liều eszopiclone xuống 2 mg khi dùng đồng thời với ketoconazole hoặc các thuốc tương tự ức chế CYP3A4.

Phân bố

Eszopiclone liên kết yếu với protein huyết tương (52-59%). Do đó, việc phân bố eszopiclone không có khả năng bị ảnh hưởng bởi các tương tác thuốc-thuốc gây ra bởi liên kết protein. Tỷ lệ máu trên huyết tương của eszopiclone ít hơn một, cho thấy không có sự hấp thu chọn lọc của các tế bào hồng cầu.

Trên *in vitro* liên kết với protein của eszopiclone trong huyết tương của con người là 52-59% trong phạm vi nồng độ 5-500 ng/mL của [14 C]-eszopiclone. Liên kết không đặc hiệu của eszopiclone nhỏ hơn 5% ở nồng độ 1000 ng/mL trở xuống. Liên kết protein huyết tương tương đối thấp cho thấy rằng việc giảm nồng độ albumin thường thấy ở các bệnh thận và gan nặng sẽ dẫn đến sự thay đổi không đáng kể về nồng độ eszopiclone không liên kết. Racemic zopiclone được phân phối rộng rãi với thể tích phân bố tuyệt đối khoảng 90L. Eszopiclone dự kiến sẽ thể hiện các đặc tính phân bố tương tự. Một phần tự do tương đối cao (eszopiclone liên kết 52-59% với protein huyết tương ở những người khỏe mạnh) cũng phù hợp với một thể tích phân bố lớn.

Chuyển hóa

Sau khi uống, eszopiclone được chuyển hóa rộng rãi bằng quá trình oxy hóa và demethyl hóa. Các chất chuyển hóa chính trong huyết tương là (S) -zopiclone-N-oxide và (S) -N-desmethyl zopiclone; hợp chất thứ hai liên kết với các thụ thể GABA với tiềm năng thấp hơn đáng kể so với eszopiclone, và hợp chất đầu tiên cho thấy không có liên kết đáng kể với thụ thể này. Các nghiên cứu *in vitro* đã chỉ ra rằng enzyme CYP3A4 và CYP2E1 có liên quan đến quá trình chuyển hóa eszopiclone. Eszopiclone không chỉ ra khả năng ức chế đối với CYP450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4 trong tế bào gan người được bảo quản lạnh. Ở người, dùng đồng thời với ketoconazol dẫn đến tăng phơi nhiễm với eszopiclone. Các chất gây cảm ứng mạnh của CYP3A4 sẽ được kỳ vọng sẽ làm giảm phơi nhiễm toàn thân với eszopiclone.

Khả năng của các isoform CYP450 khác nhau để chuyển hóa eszopiclone được xác định bằng cách ủ eszopiclone và microsome gan người khi có hoặc không có chất ức chế isoform CYP450 chọn lọc. Tỷ lệ biến mất của eszopiclone, 10, 100 và 200 μ M, đã giảm 63% đến 74% trong các microsome gan người được ủ trước với chất ức chế CYP2E1 4-methylpyrazole. Với sự hiện diện của ketoconazol, một chất ức chế điển hình của CYP3A4, tỷ lệ biến mất của eszopiclone giảm từ 44% đến 72% so với đối chứng (trên 30 phút). Không có sự suy giảm đáng kể trong sự biến mất

của eszopiclone đã được nhìn thấy trong microsome gan người được ủ trước với các chất ức chế isoform cytochrom khác. Điều này chỉ ra rằng sự trao đổi chất của eszopiclone đã được xúc tác bởi CYP3A4 và CYP2E1.

Tiềm năng của eszopiclone để ức chế gan người CYP450 isoforms đã được xác định trong tế bào gan người được bảo quản lạnh khi có và không có chất nền thăm dò tiêu chuẩn. Eszopiclone không gây ức chế sự trao đổi chất của các chất nền cụ thể của các đồng phân CYP450 1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4 trong tế bào gan của con người ở nồng độ lên đến 100 μ M. Điều này chứng minh rằng eszopiclone không phải là chất ức chế CYP450.

Các nghiên cứu *in vivo* chỉ ra rằng eszopiclone được chuyển hóa bởi CYP3A4 và CYP2E1 thành hai chất chuyển hóa chính, (S) -desmethylzopiclone và zopiclone N-oxide. Các chất chuyển hóa này không có hoạt tính gây ngủ đáng kể trong các mô hình tiền lâm sàng.

Thải trừ

Sau khi uống, eszopiclone được thải trừ với $t_{1/2}$ trung bình khoảng 6 giờ. Khoảng 75% liều uống của zopiclone dạng racemic được bài tiết qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa. Điều tương tự được dự đoán đối với eszopiclone, đồng phân S của zopiclone dạng racemic. Dưới 10% liều eszopiclone dùng đường uống được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng thuốc chưa biến đổi.

Các đối tượng đặc biệt

Tuổi

So với người không cao tuổi, đối tượng từ 65 tuổi trở lên có AUC tăng 41% và thời gian thải trừ eszopiclone kéo dài ($t_{1/2}$ khoảng 9 giờ). C_{max} không thay đổi. Do đó, ở bệnh nhân cao tuổi, liều không được vượt quá 2 mg.

Suy gan

Dược động học của liều 2 mg eszopiclone được đánh giá ở 16 tình nguyện viên khỏe mạnh và 8 đối tượng mắc bệnh gan nhẹ, trung bình và nặng. Nồng độ tăng gấp 2 lần ở những bệnh nhân bị suy gan nặng so với những tình nguyện viên khỏe mạnh. C_{max} và t_{max} không thay đổi.

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Nên giảm liều cho bệnh nhân suy gan nặng. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy gan.

Suy thận

Dược động học của eszopiclone được nghiên cứu ở 24 bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng. AUC và C_{max} tương tự ở bệnh nhân khỏe mạnh. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận, vì dưới 10% liều eszopiclone dùng đường uống được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi.

15. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

16. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Bảo quản nơi khô ráo, ở nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: USP

17. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:

The ACME Laboratories Ltd.

Địa chỉ: Dhulivita, Dhamrai, Dhaka, Bangladesh