

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

АНДАНТЕ[®]
(ANDANTE[®])

Склад:

діюча речовина: залеплон;

1 капсула містить залеплону 10 мг;

допоміжні речовини:

вміст капсули: кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат, титану діоксид (Е 171), індигокармін (Е 132), магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, старлак (суміш лактози та кукурудзяного крохмалю);

желатинова капсула: індигокармін (Е 132), титану діоксид (Е 171), желатин.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: капсула розміром 2, верхня частина – блакитного кольору, непрозора (L 890), нижня частина – синього кольору (54.038(OP).C038), непрозора; вміст капсули – порошок світло-блакитного кольору з сіруватим відтінком.

Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби групи бензодіазепінов. Снодійні і седативні препарати.
Код АТХ N05C F03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Залеплон являє собою снодійний засіб піразоло-піримідинового типу, за хімічною структурою відрізняється від бензодіазепінів та інших снодійних засобів. Вибірково зв'язується з бензодіазепіновими рецепторами I типу.

У хворих, які страждають первинним та психофізіологічним безсонням, залежно від віку, при прийомі залеплону в дозі 10 мг скорочується латентний час сну, що проходить до моменту засинання. Також залеплон подовжує тривалість сну в першій половині ночі, при цьому препарат не впливає на відсоткове співвідношення між різними фазами сну. При 2- і 4-тижневому прийомі при жодному з дозувань не формувалася фармакологічна толерантність.

Фармакокінетика.

Всмоктування: при прийомі внутрішньо швидко і майже цілком (~ 71 %) всмоктується, досягаючи максимальної концентрації у крові через 1 годину. У результаті пресистемного метаболізму абсолютна біодоступність ~ 30 %.

Розподіл: є жиророзчинною сполукою. Об'єм розподілу після внутрішньовенного введення становить приблизно $1,4 \pm 0,3$ л / кг. Зв'язок з білками плазми *in vitro* ~ 60 %. Проникає у грудне молоко.

Метаболізм: у первинному метаболізмі бере участь алдегід-оксидаза і за рахунок чого утворюється 5-оксозалеплон. CYP3A4 також бере участь у метаболізмі залеплону з утворенням дезетил-залеплону, який у свою чергу за допомогою алдегід-оксидази перетворюється в 5-оксо-дезетил-залеплон. Надалі продукти окислювання піддаються кон'югації з глюкуроновою кислотою. Усі метаболіти залеплону позбавлені активності. У міру підвищення дози пропорційно зростає концентрація залеплону в крові. При добових дозах до 30 мг кумуляції не спостерігається. Час напіввиведення залеплону ~1 година.

Виділення: здійснюється у формі неактивних метаболітів, головним чином, із сечею (71 %) і каловими масами (17 %). 57 % прийнятої дози виявляється у сечі у вигляді 5-оксозалеплону і його глюкоронідних метаболітів, 9 % дози – у вигляді 5-оксо-дезетил-залеплону і його глюкоронідних метаболітів. Серед метаболітів, що виявляються у калових масах, переважає 5-оксозалеплон.

Порушення функцій печінки: залеплон метаболізується переважно в печінці і в значній мірі піддається пресистемному метаболізму. Тому кліренс залеплону після внутрішнього прийому у пацієнтів із компенсованим і декомпенсованим цирозом печінки був знижений на 70 % і 87 % відповідно. У результаті цього спостерігалася значуще підвищення середніх значень C_{max} і AUC (до 4 і 7 разів у пацієнтів із

компенсованим і декомпенсованим цирозом печінки відповідно) порівняно зі здоровими пацієнтами. У пацієнтів із печінковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості доза залеплону повинна бути знижена. Препарат не рекомендований пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю.

Порушення функцій нирок: фармакокінетика одноразової дози залеплону була вивчена у пацієнтів із нирковою недостатністю легкого (кліренс креатиніну 40 - 89 мл/хв) і середнього (20-39 мл/хв) ступеня тяжкості, а також у пацієнтів на гемодіалізі. У пацієнтів із порушеннями середнього ступеня тяжкості і у пацієнтів на гемодіалізі відзначалося зниження максимальної концентрації препарату в плазмі крові приблизно на 23 % порівняно зі здоровими пацієнтами. Ступінь впливу залеплону у всіх групах був подібним. Таким чином, корекція дози пацієнтам з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості не потрібна. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю досліджень залеплону не проводилося.

Клінічні характеристики.

Показання. Порушення сну, що проявляється в утрудненому засинанні. Застосування препарату показано тільки при тяжкій формі порушення сну.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату, включаючи індигокармін (Е 132); тяжка печінкова недостатність, тяжка ниркова недостатність, синдром нічних апное, тяжка дихальна недостатність, тяжка міастенія, період годування груддю, дитячий вік.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Прийом етанолу посилює седативну дію залеплону, тому застосування разом із алкоголем не рекомендовано.

Одночасний прийом антипсихотичних (нейролептичних), гіпнотичних, анксиолітичних/седативних, антидепресивних, антиепілептичних, седативних антигістамінних препаратів, анестетиків, наркотичних анальгетиків призводить до посилення седативного ефекту залеплону.

Супутнє застосування залеплону у разовій дозі 10 мг з венфлаксином (пролонгованого вивільнення) у дозі 75 мг або 150 на добу не впливало на пам'ять або психомоторні реакції. Фармакокінетична взаємодія між залеплонем та венфлаксином (пролонгованого вивільнення) була відсутня.

При одночасному застосуванні з залеплонем можлива поява ейфоричного ефекту наркотичних анальгетиків, що призводить до розвитку залежності.

Неспецифічний інгібітор печінкових ензимів (алдегідоксидази і CYP3A4) циметидин підвищує концентрацію залеплону в плазмі крові на 85 %. Слід бути обережними при призначенні цих препаратів для одночасного застосування.

Селективні блокатори CYP3A4 (кетоконазол, еритроміцин) підвищують концентрацію залеплону в плазмі крові; варто попередити хворого про посилення седативної дії залеплону, однак корекції дози не потрібно. Такі сильні печінкові індуктори (наприклад, CYP3A4) як рифампіцин, карбамазепін, похідні фенобарбіталу можуть в 4 рази знизити концентрацію залеплону в крові і ефект від його застосування.

Залеплон не впливає на фармакодинаміку і кінетику дигоксину і варфарину, тому корекція дози цих препаратів не потрібна.

Ібупрофен і венлафаксин (пролонгованої дії) не взаємодіє із залеплонем.

Особливості застосування.

Порушення сну може бути результатом фізичного або психічного захворювання. Якщо після короткочасного лікування препаратом Анданте сон не нормалізується або порушення сну прогресує, необхідно переглянути діагноз.

Завдяки короткому часу напіврозпаду залеплону, у випадку, якщо хворий прокидається в ранні години після опівночі, можна застосовувати альтернативне лікування.

Необхідно попереджати хворих про необхідність застосування не більше 1 капсули за 1 ніч!

При одночасному прийомі разом із іншими відомими інгібіторами CYP3A4 можлива зміна концентрації залеплону в крові.

У пацієнтів, що приймали седативні/снодійні засоби, були описані такі види складної поведінки як «водіння у сні» (тобто управління автомобілем при неповному пробудженні після прийому седативних/снодійних засобів, з подальшою амнезією).

Ці явища можуть розвиватися як у осіб, які приймали седативні/снодійні засоби, так і в осіб, які не приймали їх. Хоча такі види поведінки, як «водіння у сні» можуть розвиватися при прийомі тільки седативних/снодійних засобів у терапевтичних дозах, очевидно, що вживання алкоголю та інших речовин, що пригнічують центральну нервову систему (ЦНС), спільно з седативними/снодійними засобами може сприяти підвищенню ризику розвитку такої поведінки, як і перевищення максимальної рекомендованої добової дози.

Зважаючи на ризик для пацієнта і оточуючих, при розвитку епізодів «водіння у сні» рекомендується припинити прийом залеплону. Після прийому седативних/снодійних засобів у пацієнтів можуть відзначатися і інші види складної поведінки при неповному пробудженні (наприклад, приготування і вживання їжі, здійснення телефонних дзвінків, статевий акт). Як і у випадку «водіння у сні», пацієнти зазвичай не пам'ятають про ці події.

У пацієнтів, що приймають седативні/снодійні засоби, включаючи залеплон, були описані тяжкі анафілактичні/анафілактоїдні реакції. Були описані випадки ангіоневротичного набряку язика, голосової щілини або гортані після прийому першої або наступних доз седативних/снодійних засобів, включаючи залеплон. У деяких пацієнтів, що приймають седативні/снодійні засоби, розвивалися додатково такі симптоми як задишка, спазм горла або нудота і блювання. Деяким пацієнтам потрібна невідкладна медична допомога у відділенні швидкої допомоги. Якщо ангіоневротичний набряк поширюється на язик, голосову щілину або гортань, може розвинутися обструкція дихальних шляхів, яка може привести до летального випадку. Пацієнтам, у яких розвинувся ангіоневротичний набряк на тлі лікування залеплон, не слід повторно приймати препарати, що містять цю діючу речовину.

Звикання. Прийом бензодіазепінів і бензодіазепіноподібних препаратів короткої дії продовж кількох тижнів може супроводжуватися зниженням снодійного ефекту.

Залежність. Можливий розвиток фізичної і психічної залежності, імовірність якої пов'язана з прийомом великих доз препарату, тривалим лікуванням і наявністю алкогольної і лікарської залежності.

При фізичній залежності, що сформувалася, різка відміна препарату призводить до розвитку симптомів відміни: головного і м'язового болю, різко вираженого стану тривожності, підвищеної напруженості, занепокоєння, сплутаності свідомості і дратівливості. У тяжких випадках можливі дереалізація, деперсоналізація, гіперакузія, парестезії/кінцівок, підвищена реакція на світлові, звукові і фізичні подразники, галюцинації, епілептичні напади.

При постмаркетингових дослідженнях були отримані повідомлення про розвиток залежності, пов'язаної із застосуванням залеплону, переважно в комбінації з іншими психотропними речовинами.

Відміна препарату. Після припинення лікування можливий розвиток минулих симптомів безсоння, але у більш вираженій формі. При цьому можливий розвиток інших супутніх явищ, як, наприклад, порушення настрою, відчуття підвищеної тривожності, порушення сну або занепокоєння.

Тривалість лікування. Лікування має бути нетривалим, не більше 2 тижнів. Продовжити лікування можна лише після ретельного клінічного обстеження хворого.

Перш ніж розпочати лікування, необхідно попередити хворого про тривалість курсу лікування і можливість розвитку синдрому відміни.

Пам'ять і психомоторні функції Можливий розвиток антероградної амнезії і порушень психомоторних функцій, що частіше виникають через кілька годин після прийому препарату. З метою запобігання розвитку цих симптомів препарат необхідно приймати лише у випадку, коли у хворого є можливість безперервного сну, принаймні у перші 4 години після прийому ліків.

Психічні і парадоксальні реакції Лікування залеплон, варто припинити у випадку появи підвищеного відчуття занепокоєння, збудженості, дратівливості, агресивності, зниження контролю, порушень сприйняття, марення, нападів гніву, кошмарних сновидінь, деперсоналізації, галюцинацій, психозу, екстраверсії і особливо порушень поведінки, які не властиві характеру. Діти і пацієнти літнього віку найбільш схильні до розвитку таких симптомів.

Особливі групи пацієнтів.

Зловживання алкоголем або лікарськими препаратами.

Призначення препарату пацієнтам з алкогольною і лікарською залежністю вимагає особливої обережності. Під час лікування не слід вживати алкоголь.

Порушення функцій печінки.

Препарат протипоказаний пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю, оскільки він може сприяти розвитку енцефалопатії. У пацієнтів з печінковою недостатністю легкого або середнього ступеня тяжкості біодоступність залеплону підвищена, зважаючи на знижений кліренс, і, отже, доза препарату в таких пацієнтів вимагає коректування.

Порушення функції нирок.

Залеплон протипоказаний пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю, оскільки адекватних досліджень у даній групі пацієнтів не проводилось. У пацієнтів з нирковою недостатністю легкого або середнього ступеня тяжкості фармакокінетичний профіль залеплону не відрізняється значною мірою від такого у здорових людей. Отже, корекція дози таким пацієнтам не потрібно.

Дихальна недостатність.

Призначення снодійних та седативних препаратів хворим із хронічною легеневою недостатністю вимагає особливої обережності.

Психоз.

Препарат не рекомендується в якості початкової терапії при психозах.

Депресія.

Препарат непридатний для лікування депресії і станів підвищеної тривожності, що супроводжує депресію, оскільки здатний спровокувати суїцидальні спроби. При призначенні залеплону хворим із депресією слід призначати мінімальну дозу препарату, щоб уникнути свідомого передозування.

Препарат містить лактозу.

Пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, вродженою лактазною недостатністю або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Через відсутність даних про застосування під час вагітності, залеплон не рекомендується застосовувати. При призначенні препарату жінкам репродуктивного віку необхідно в кожному окремому випадку попереджати пацієнтку про необхідність негайного звернення до лікаря у випадку зачаття або при плануванні вагітності.

Якщо по медичним показникам залеплон застосовували в останньому триместрі вагітності або застосовували великі дози препарату під час пологів, то у новонародженого можливий розвиток гіпотермії, гіпотонії, помірної дихальної недостатності в результаті фармакологічної дії препарату.

У новонароджених, матері яких в останні кілька тижнів вагітності регулярно приймали препарат, можливий розвиток фізичної залежності і небезпека розвитку синдрому відміни.

Через проникнення препарату в грудне молоко прийом препарату жінкам, які годують груддю, протипоказаний.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Впливає на здатність керування автомобілем і виконання інших видів діяльності, оскільки має седативну дію, може спричинити амнезію, знизити здатність до концентрації уваги і м'язову силу. При недостатній тривалості сну спостерігається подібне зниження здатності до концентрації уваги. При здійсненні розумової і фізичної діяльності, що вимагає підвищеної уваги, необхідно бути особливо обережним.

Спосіб застосування та дози.

Курс лікування має бути максимально коротким, не більше 2 тижнів.

Препарат приймати внутрішньо безпосередньо перед сном, якщо хворий відчуває, що не може заснути. Не слід приймати препарат під час їжі і відразу після прийому їжі – це може на 2 години затримати момент настання максимальної концентрації препарату в крові.

Доза, що рекомендується для дорослих, – 10 мг. Максимальна добова доза 10 мг (необхідно попереджати хворих про небажаний прийом повторної дози впродовж 1 ночі!).

Пацієнтам літнього віку рекомендується доза 5 мг через вираженішу чутливість до снодійного. Якщо це дозування забезпечити неможливо, застосовувати залеплон таким пацієнтам не слід.

Порушення функції печінки При печінковій недостатності легкого і середнього ступенів тяжкості добова доза становить 5 мг препарату через уповільнене виведення з організму. Якщо це дозування забезпечити неможливо, застосовувати залеплон таким пацієнтам не слід.

Порушення функції нирок При нирковій недостатності легкого і середнього ступенів тяжкості корекція дози не потрібна, оскільки фармакокінетика залежності в таких хворих не відрізняється від кінетики здорових. У випадку тяжкої ниркової недостатності препарат протипоказаний.

Діти. Дані щодо застосування препарату дітям відсутні, тому застосовувати препарат дітям протипоказано.

Передозування. Даних про гостре передозування недостатньо, рівень препарату при передозуванні не вимірювався. Якщо хворий одночасно не застосував антидепресантів, що діють на ЦНС, а також алкоголь, передозування, як правило, не загрожує життю пацієнта. При передозуванні необхідно виключити факт комбінованої інтоксикації.

Зазвичай при передозуванні спостерігаються симптоми пригнічення ЦНС, що проявляються сонливістю – аж до коми. У випадку несильного отруєння можливі сонливість, сплутаність свідомості, летаргія, у більш тяжких випадках – атаксія, гіпотонія, гіпотензія, порушення дихання, рідше кома, у поодиноких випадках – летальний наслідок.

При передозуванні залежності була описана хроматурія (фарбування сечі в синьо-зелений колір).

Лікування: якщо факт передозування виявлено у першу годину після прийому препарату, у хворого, що знаходиться у свідомості, необхідно спричинити блювання або провести промивання шлунка та вжити активоване вугілля. Моніторинг серцевої і дихальної діяльності проводять у відділенні інтенсивної терапії. Як антидот можна застосовувати флумазеніл. Під час досліджень на тваринах було встановлено, що флумазеніл є одним із антагоністів залежності, однак дані щодо його ефективності при застосуванні у людини відсутні.

Побічні реакції.

Побічні реакції, що зустрічаються найчастіше: амнезія, парестезія, сонливість і дисменорея.

За системами органів і за частотою появи побічні ефекти залежності можуть бути такими

Органи та системи органів / Частота побічних дій	Побічна дія
З боку імунної системи:	
Дуже рідко(<1/10 000)	Анафілактичні/анафілактоїдні реакції.
З боку обміну речовин і харчування:	
Нечасто (>1/1000 - <1/100)	Анорексія.
З боку психіки:	
Нечасто (>1/1000 - <1/100)	Деперсоналізація, галюцинації, депресія, сплутаність свідомості, апатія.
Частота невідома	Сомнамбулізм.
З боку нервової системи:	
Часто (>1/100 - <1/10)	Амнезія, парестезія, сонливість.
Нечасто (>1/1000 - <1/100)	Атаксія/дискордінація, запаморочення, паросмія, зниження концентрації, розлади мовлення (дизартрія, нерозбірливе мовлення), гіпестезія.
З боку органа зору:	
Нечасто (>1/1000 - <1/100)	Порушення зору, диплопія.
З боку органів слуху:	
Нечасто (>1/1000 - <1/100)	Гіперакузія.
З боку шлунково-кишкового тракту:	
Нечасто (>1/1000 - <1/100)	Нудота.
З боку печінки та жовчогінних шляхів:	
Частота невідома	Гепатотоксичність (підвищення рівня трансаміназ печінки).
З боку шкіри і підшкірних тканин:	
Нечасто (>1/1000 - <1/100)	Реакції фоточутливості.

Частота невідома <i>З боку репродуктивної системи і молочних залоз:</i>	Ангіоневротичний набряк.
Часто (>1/100 - <1/10)	Дисменорея.
<i>Загальні розлади:</i>	
Нечасто (>1/1000 - <1/100)	Астенія, нездужання.

Амнезія: при застосуванні рекомендованих доз можлива антероградна амнезія. Ризик підвищується при прийомі більш високих доз. Ефект амнезії може супроводжуватися нетиповою поведінкою.

Депресія: можлива поява клінічних ознак прихованої депресії.

Психічні і парадоксальні реакції: при застосуванні бензодіазепіну і похідних можуть з'явитися такі побічні явища як: занепокоєння, збудження, дратівливість, зниження контролю, агресивність, аномальне мислення, марення, напади гніву, нічні кошмари, деперсоналізація, галюцинації, психози, нетипова поведінка, екстраверсія та інші нетипові порушення поведінки. Згадані побічні явища найчастіше з'являються у осіб літнього віку.

Залежність: прийом препарату, у тому числі у терапевтичних дозах, може призвести до розвитку фізичної залежності. Припинення лікування може супроводжуватися симптомами відміни. Можливий розвиток психічної залежності. Відмічалися випадки зловживання бензодіазепінами та подібними препаратами.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30⁰С в оригінальній упаковці для захисту від впливу вологи. *Препарат зберігати в недоступному для дітей місці!*

Упаковка. 7 капсул у блістері; 1 або 2 блістери в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.