

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Morfeo, 10 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg zaleplonu (*Zaleplonum*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.
Każda kapsułka twarda zawiera 71.01 mg laktozy jednowodnej.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Morfeo, 10 mg: kapsułka twarda (turkusowo-różowa)

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Morfeo wskazany jest w leczeniu pacjentów z bezsennością, mających trudności z zasypianiem. Lek zalecany jest tylko w przypadku ciężkich zaburzeń, uniemożliwiających prowadzenie normalnego trybu życia lub będących przyczyną poważnego dyskomfortu dla chorego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu wynosi 10 mg.

Leczenie powinno trwać tak krótko, jak to możliwe, maksymalnie 2 tygodnie.

Produkt leczniczy Morfeo może być przyjmowany bezpośrednio przed położeniem się do łóżka lub po położeniu się do łóżka, jeśli pacjent ma trudności z zaśnięciem. Przyjęcie leku po posiłku opóźnia czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu o około 2 godziny, dlatego nie zaleca się przyjmowania produktu leczniczego Morfeo podczas lub bezpośrednio po spożyciu posiłku.

U żadnego pacjenta całkowita dawka dobowa produktu leczniczego Morfeo nie powinna być większa niż 10 mg. Pacjentom należy poradzić, aby nie przyjmowali drugiej dawki produktu w ciągu tej samej nocy.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Morfeo jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania produktu w przypadku łagodnych do umiarkowanych zaburzeń czynności nerek, ponieważ farmakokinetyka produktu leczniczego Morfeo u tych pacjentów

nie ulega zmianie. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek produkt jest przeciwwskazany (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zaburzenia czynności wątroby.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- Zespół bezdechu sennego.
- Miastenia (*Myasthenia gravis*).
- Ciężka niewydolność oddechowa.
- Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów stosujących leki nasenne i uspokajające po zażyciu tych leków opisywano złożone zachowania, np. prowadzenie pojazdów w półśnie (ang. „sleep-driving”), polegające na kierowaniu pojazdami w stanie niepełnej świadomości, z amnezją wsteczną. Tego rodzaju zdarzenia mogą występować u osób uprzednio nieleczonych lub leczonych lekami o działaniu nasennym i uspokajającym. Wprawdzie zachowania, takie jak prowadzenie pojazdów w półśnie, mogą występować podczas stosowania samych leków o działaniu nasennym i uspokajającym w terapeutycznych dawkach, jednak wydaje się, że ryzyko tych zachowań zwiększa się, jeśli stosuje się alkohol oraz inne substancje o działaniu hamującym ośrodkowy układ nerwowy lub dawki przekraczające maksymalną zalecaną dawkę. Z uwagi na zagrożenie dla pacjenta i ryzyko dla osób z otoczenia, zaleca się przerwanie stosowania zaleplonu u pacjentów, którzy doświadczyli prowadzenia pojazdów w półśnie. Po zażyciu produktu o działaniu nasennym i uspokajającym opisywano również inne złożone zachowania w stanie niepełnej świadomości (np. przygotowywanie i spożywanie posiłków, prowadzenie rozmów telefonicznych, współżycie płciowe). Podobnie jak w przypadku prowadzenia pojazdów w półśnie, pacjenci zwykle nie pamiętali tych zdarzeń.

Podczas stosowania produktów o działaniu uspokajającym i nasennym, w tym zaleplonu, opisywano ciężkie reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne. Po podaniu pierwszej dawki lub kolejnych dawek zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego obejmującego język, głośnię lub krtań. U niektórych pacjentów, przyjmujących leki uspokajające i nasenne, występowały dodatkowe objawy, takie jak duszność, uczucie zaciskania się gardła lub nudności i wymioty. Niekiedy konieczna była hospitalizacja i leczenie w trybie doraźnym. Jeśli obrzęk naczynioruchowy obejmuje język, głośnię lub krtań, może wystąpić niedrożność górnych dróg oddechowych prowadząca do zgonu. Nie należy podejmować prób ponownego leczenia u pacjentów, u których po terapii zaleplonem wystąpił obrzęk naczynioruchowy.

Bezsenna może być spowodowana zaburzeniami fizycznymi lub psychicznymi. Bezsenna utrzymująca się lub nasilająca po krótkim okresie stosowania zaleplonu może wskazywać na potrzebę ponownej oceny pacjenta.

Zaleplon ma krótki okres półtrwania w osoczu i z tego względu należy rozważyć alternatywne leczenie, jeśli pacjent budzi się przedwcześnie. Chorych należy pouczyć, żeby nie przyjmowali drugiej dawki leku tej samej nocy.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Morfeo z produktami, o których wiadomo, że działają na CYP3A4, może zmieniać stężenie zaleplonu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się stosowania leku jednocześnie z alkoholem. Działanie uspokajające leku może ulegać nasileniu w przypadku jednoczesnego przyjmowania z alkoholem, co może ograniczać zdolność kierowania pojazdami i obsługi maszyn następnego dnia (patrz punkt 4.7).

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem opioidów

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Morfeo z opioidami może powodować uspokojenie, depresję oddechową, śpiączkę i śmierć.

Ze względu na te zagrożenia jednoczesne przepisywanie leków uspokajających takich jak benzodiazepiny lub podobne leki takie jak produkt leczniczy Morfeo z opioidami należy stosować u pacjentów, u których alternatywne sposoby leczenia są niewystarczające. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Morfeo jednocześnie z opioidami, należy przepisać leki w najmniejszych skutecznych dawkach oraz na możliwie najkrótszy czas jednoczesnego stosowania (patrz również punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”).

Należy monitorować pacjentów czy nie występują u nich objawy podmiotowe i przedmiotowe depresji oddechowej oraz uspokojenia. W związku z tym zdecydowanie zaleca się, by informować pacjentów i ich otoczenie, aby byli świadomi tych objawów (patrz punkt 4.5).

Tolerancja

W przypadku wielokrotnego stosowania przez kilka tygodni może nastąpić zmniejszenie skuteczności działania nasennego krótko działających benzodiazepin i produktów podobnych do benzodiazepin.

Uzależnienie

Stosowanie benzodiazepin i produktów o podobnych mechanizmach działania jak benzodiazepiny może prowadzić do wytworzenia uzależnienia fizycznego i psychicznego. Ryzyko rozwoju uzależnienia zwiększa się wraz z dawką i czasem stosowania oraz jest większe u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono nadużywanie alkoholu i leków. W przypadku rozwinięcia się uzależnienia fizycznego nagłemu odstawieniu leku towarzyszą objawy odstawienia. Mogą być to bóle głowy, bóle mięśni, silny lęk, napięcie, niepokój, splątanie i drażliwość. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić następujące objawy: poczucie nierealności, depersonalizacja, nadwrażliwość na dźwięki, drętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwości na światło, hałas i dotyk, omamy lub napady padaczkowe. W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki uzależnienia spowodowanego zaleplonem, podawanym przeważnie w połączeniu z innymi lekami psychotropowymi.

Bezsennaść z odbicia i lęk

Po odstawieniu produktu może wystąpić w nasilonej formie przemijający zespół objawów, które były przyczyną rozpoczęcia leczenia benzodiazepiną lub jej pochodnymi. Mogą wystąpić inne reakcje obejmujące zmiany nastroju, lęk lub zaburzenia snu i niepokój.

Czas leczenia

Czas leczenia powinien być jak najkrótszy (patrz punkt 4.2) i nie powinien być dłuższy niż 2 tygodnie. Nie należy przedłużać wskazanego czasu leczenia bez ponownego badania pacjenta.

Na początku leczenia celowe jest poinformowanie pacjenta o ograniczonym czasie trwania terapii. Jest ważne, aby pacjent miał świadomość możliwości wystąpienia objawów z odbicia, przez co zmniejszy się jego lęk, w razie wystąpienia takich objawów po odstawieniu produktu.

Zaburzenia pamięci i funkcji psychomotorycznych

Benzodiazepiny i produkty podobne do benzodiazepin mogą wywoływać amnezję następczą i zaburzenia funkcji psychomotorycznych. Objawy te występują najczęściej w ciągu kilku godzin po przyjęciu produktu. W celu zmniejszenia tego ryzyka pacjent nie powinien podejmować czynności wymagających koordynacji psychomotorycznej przez co najmniej 4 godziny po przyjęciu produktu leczniczego Morfeo (patrz punkt 4.7).

Reakcje psychiczne i paradoksalne

Wiadomo, iż po przyjęciu benzodiazepin lub produktów o działaniu podobnym do działania benzodiazepin mogą wystąpić następujące objawy: niepokój, pobudzenie, drażliwość, obniżone zahamowanie, agresywność, brak zdolności logicznego myślenia, urojenia, wybuchy gniewu,

koszmary senne, depersonalizacja, omamy, psychozy, nieadekwatne zachowanie, ekstrawersja pozostająca w niezgodności z charakterem pacjenta i inne efekty behawioralne. Mogą one być wywołane działaniem substancji czynnej, powstawać samoistnie lub w wyniku zaburzeń psychicznych czy fizycznych. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych reakcji jest większe u osób w podeszłym wieku. W razie wystąpienia tych objawów należy przerwać leczenie. Wszystkie nowe objawy podmiotowe i przedmiotowe wymagają uważnej i natychmiastowej oceny.

Specjalne grupy chorych

Pacjenci w podeszłym wieku

Osoby w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwe na działanie produktów nasennych i z tego względu nie zaleca się stosowania u nich produktu leczniczego Morfeo 10 mg.

Nadużywanie alkoholu i leków

Benzodiazepiny i produkty o działaniu do nich podobnym powinny być stosowane z najwyższą ostrożnością u pacjentów z uzależnieniem od alkoholu lub leków w wywiadzie.

Zaburzenia czynności wątroby

Benzodiazepiny i produkty o podobnym do nich działaniu nie są wskazane u chorych z niewydolnością wątroby, gdyż mogą przyspieszać rozwój encefalopatii (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy Morfeo nie jest wskazany do leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie prowadzono odpowiednich badań dla tej grupy pacjentów.

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania produktu w przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek, ponieważ farmakokinetyka zaleplonu u tych pacjentów nie ulega zmianie.

Niewydolność oddechowa

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując leki uspokajające chorym z przewlekłą niewydolnością oddechową.

Psychoza

Benzodiazepiny i produkty o działaniu podobnym do działania benzodiazepin nie są zalecane do leczenia podstawowego psychozy.

Depresja

Benzodiazepiny i produkty o podobnym do nich działaniu nie powinny być stosowane w monoterapii depresji lub lęku związanego z depresją (u takich chorych mogą nasilać się skłonności samobójcze).

Ponadto, ze względu na zwiększone ryzyko celowego przedawkowania u osób z depresją, ilość przepisywanego tym pacjentom produktu, w tym zaleplonu, należy ograniczyć do niezbędnego minimum.

Laktoza jednowodna

Produkt leczniczy Morfeo zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy Morfeo zawiera sód. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowanie produktu jednocześnie z alkoholem nie jest zalecane. Działanie uspokajające leku może się nasilać w przypadku jednoczesnego przyjmowania z alkoholem. Ogranicza to zdolność kierowania pojazdami i obsługi maszyn następnego dnia (patrz punkt 4.7).

Należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania z innymi produktami wpływającymi na ośrodkowy układ nerwowy. Nasilenie ośrodkowego działania uspokajającego może wystąpić w wypadku jednoczesnego stosowania z produktami: przeciwpsychotycznymi (neuroleptykami), nasennymi, przeciwłękowymi lub uspokajającymi, przeciwdepresyjnymi, opioidowymi przeciwbólowymi, przeciwpadaczkowymi, środkami znieczulającymi i przeciwhistaminowymi działającymi uspokajająco. Jednoczesne stosowanie zaleplonu z tymi lekami może zwiększyć ryzyko wystąpienia senności, w tym ograniczonej zdolności prowadzenia pojazdów następnego dnia (patrz punkt 4.7).

Równoczesne zastosowanie pojedynczej dawki 10 mg zaleplonu i wenlafaksyny (w postaci o przedłużonym uwalnianiu) w dawce 75 mg lub 150 mg na dobę nie powodowało interakcji wpływających na procesy pamięciowe (natychmiastowe i opóźnione przypomnienie słów) lub funkcje psychomotoryczne (test podstawiania symboli cyfrowych). Dodatkowo, nie odnotowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy zaleplonem i wenlafaksyną (w postaci o przedłużonym uwalnianiu).

W przypadku opioidowych leków przeciwbólowych wystąpić może nasilenie działania euforyzującego, prowadzące do zwiększenia uzależnienia fizycznego.

Opioidy:

Jednoczesne stosowanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub podobnych leków, takich jak produkt leczniczy Morfeo z opioidami zwiększa ryzyko uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci z powodu nasilenia depresyjnego działania na ośrodkowy układ nerwowy. Dawkowanie i czas trwania jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

Uważa się, że difenhydramina jest słabym inhibitorem oksydazy aldehydowej w wątrobie u szczurów, jednak jej hamujące działanie w wątrobie u ludzi nie jest znane. Nie wykazano interakcji farmakokinetycznych między zaleplonem a difenhydraminą po podaniu każdego z leków w pojedynczej dawce (odpowiednio 10 mg i 50 mg). Jednak ze względu na to, że obydwa związki wpływają na ośrodkowy układ nerwowy, możliwy jest addycyjny efekt farmakodynamiczny.

Cymetydyna, nieswoisty, umiarkowanie silny inhibitor kilku enzymów wątrobowych, w tym oksydazy aldehydowej i CYP3A4, powoduje zwiększenie stężenia zaleplonu w osoczu o 85% w związku z pierwotnym (oksydaza aldehydowa) oraz wtórnym (CYP3A4) zahamowaniem aktywności enzymów odpowiedzialnych za metabolizm zaleplonu. Z tego względu zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania cymetydyny i produktu leczniczego Morfeo.

Jednoczesne podanie produktu leczniczego Morfeo z pojedynczą dawką 800 mg erytromycyny, silnego, selektywnego inhibitora CYP3A4, prowadziło do zwiększenia stężenia zaleplonu w osoczu o 34%. Rutynowa modyfikacja dawkowania produktu leczniczego Morfeo nie jest konieczna, ale pacjentów należy poinformować o możliwości nasilenia działania uspokajającego.

Z kolei ryfampicyna, silny induktor kilku enzymów wątrobowych, w tym CYP3A4, może powodować czterokrotne zmniejszenie stężenia zaleplonu w osoczu. Jednoczesne podanie produktu leczniczego Morfeo z takimi induktorami CYP3A4 jak: ryfampicyna, karbamazepina i fenobarbital, może zmniejszyć skuteczność zaleplonu.

Zaleplon nie wpływa na profil farmakokinetyczny ani farmakodynamiczny digoksyny i warfaryny, które to leki mają wąski indeks terapeutyczny. Ponadto ibuprofen, będący przykładem leku zmieniającego wydalanie nerkowe, nie wykazuje interakcji z produktem leczniczym Morfeo.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Chociaż badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego ani embriotoksycznego, brak dostatecznej liczby danych klinicznych pozwalających na ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Morfeo w czasie ciąży i karmienia piersią.

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Morfeo w czasie ciąży nie jest zalecane. Kobiety w wieku rozrodczym należy ostrzec, aby w przypadku planowania lub podejrzenia ciąży zasięgnęła porady lekarza odnośnie przerwania leczenia.

Jeśli z ważnych przyczyn medycznych lek jest podawany w końcowej fazie ciąży lub podczas porodu w dużych dawkach, to ze względu na farmakologiczne działanie substancji czynnej można oczekiwać u noworodka takich efektów jak: hipotermia, hipotonia i umiarkowana depresja oddechowa.

U niemowląt, których matki będąc w zaawansowanej ciąży przyjmowały długotrwale benzodiazepiny i produkty lecznicze o podobnych mechanizmach działania, może rozwinąć się uzależnienie fizyczne, istnieje ryzyko wystąpienia objawów odstawienia w okresie pourodzeniowym.

Karmienie piersią

Ponieważ zaleplon jest wydzielany do mleka, produkt leczniczy Morfeo nie powinien być podawany karmiącym piersią matkom.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Morfeo wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Sedacja, amnezja, upośledzenie koncentracji i zaburzenia czynności mięśni mogą niekorzystnie wpłynąć na zdolność kierowania i obsługiwanie urządzeń mechanicznych następnego dnia. Niewystarczająca ilość snu zwiększa prawdopodobieństwo zaburzenia czujności. Ponadto, stosowanie zaleplonu z alkoholem i z innymi lekami działającymi depresyjnie na OUN zwiększa to ryzyko (patrz punkt 4.5).

Zalecane jest zachowanie ostrożności przez pacjentów wykonujących zadania wymagające znacznej sprawności psychofizycznej. Należy zalecić pacjentom, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, dopóki nie zostanie ustalone, że ich sprawność nie została zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej obserwowane działania niepożądane to: amnezja, parestezja, senność i bolesne miesiączkowanie.

Częstość występowania działań niepożądanych została określona w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Narząd/ układ	Częstość występowania					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie)

						dostępnych danych)
Zaburzenia układu immunologicznego					reakcje anafilaktyczne/ anafilaktoidalne	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			jadłowstręt			
Zaburzenia psychiczne (patrz również poniżej depresja i reakcje psychiczne i paradoksalne)			depersonalizacja, omamy, depresja, splątanie, apatia			somnambulizm
Zaburzenia układu nerwowego (patrz także poniżej: Amnezja)		amnezja, parestezje, senność	beład lub brak koordynacji ruchów, zawroty głowy, zmniejszona koncentracja, omamy węchowe, zaburzenia mowy (dyzartria, mowa zamazana), niedoczulica			
Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia, podwójne widzenie			
Zaburzenia ucha i błędnika			przeczulica słuchowa			
Zaburzenia żołądka i jelit			nudności			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						hepatotoksyczność (opisywana głównie jako podwyższona aktywność aminotransferaz)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			reakcje nadwrażliwości na światło			obrząk naczynioruchowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		bolesne miesiączkowanie				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			astenia, złe samopoczucie			

Amnezja

Podczas stosowania leku w zaleconych dawkach terapeutycznych wystąpić może amnezja następcza, a ryzyko jej wystąpienia zwiększa się po większych dawkach. Wystąpienie amnezji może być powiązane z niewłaściwym zachowaniem (patrz punkt 4.4).

Depresja

Podczas stosowania benzodiazepin lub leków podobnych do działania benzodiazepin mogą ujawnić się istniejące u pacjenta zaburzenia depresyjne.

Reakcje psychiczne i paradoksalne

Podczas stosowania benzodiazepin lub leków o działaniu do nich podobnym mogą wystąpić następujące objawy: niepokój, pobudzenie, drażliwość, obniżone hamowanie, agresywność, brak zdolności logicznego myślenia, urojenia, wybuchy gniewu, koszmary senne, depersonalizacja, omamy, psychozy, nieadekwatne zachowanie, ekstrawersja pozostająca w niezgodności z charakterem osoby i inne niepożądane reakcje behawioralne. Występowanie opisanych objawów jest bardziej prawdopodobne u osób w podeszłym wieku.

Uzależnienie

Stosowanie (nawet w dawkach terapeutycznych) prowadzić może do wystąpienia uzależnienia fizycznego: przerwanie leczenia może spowodować objawy zespołu abstynencji lub efekty z odbicia (patrz punkt 4.4). Pojawić się może uzależnienie psychiczne. Odnotowano przypadki nadużywania benzodiazepin i leków o podobnym działaniu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49-21-301

fax: +48 22 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia kliniczne dotyczące ostrego zatrucia produktem leczniczym Morfeo są ograniczone. Brak danych na temat toksycznego stężenia leku u ludzi.

Podobnie jak w przypadku innych benzodiazepin i leków o podobnym działaniu, przedawkowanie na ogół nie stanowi bezpośredniego zagrożenia dla życia, jeśli pacjent nie przyjął innych środków działających hamująco na OUN (w tym alkoholu).

Objawy przedawkowania

Przedawkowanie benzodiazepin lub leków o działaniu podobnym do działania benzodiazepin objawia się zazwyczaj różnego stopnia zahamowaniem czynności ośrodkowego układu nerwowego, od senności do śpiączki.

W przypadkach łagodnych mogą wystąpić takie objawy, jak senność, splątanie i letarg. W cięższej postaci może wystąpić ataksja, hipotonia, niedociśnienie tętnicze, depresja oddechowa, a w rzadkich przypadkach śpiączka i bardzo rzadko zgon.

Po przedawkowaniu zaleplonu zgłaszano występowanie chromatarii (niebiesko-zielone zabarwienie moczu).

Leczenie przedawkowania

Podczas leczenia przedawkowania jakiegokolwiek leku należy brać pod uwagę możliwość równoczesnego przyjęcia kilku leków.

W przypadku przedawkowania produktu leczniczego Morfeo stosuje się przeważnie leczenie wspomagające. Zazwyczaj wystarcza utrzymanie drożności dróg oddechowych, wspomaganie oddechu i zachowanie równowagi hemodynamicznej. W łagodnych przypadkach należy pozwolić pacjentowi spać, kontrolując jednocześnie czynność jego układu oddechowego i krążenia. Nie zaleca się wywoływania wymiotów. W ciężkich przypadkach pomocne może być podanie węgla aktywowanego lub płukanie żołądka, o ile produkt został spożyty niedawno. Konieczna może być również stabilizacja układu krążenia i intensywne monitorowanie stanu pacjenta. Nie ustalono przydatności wymuszonej dializy lub hemodializy w leczeniu przedawkowania.

Jako antidotum potencjalnie przydatny jest flumazenil. Badania na zwierzętach wykazują, że flumazenil jest antagonistą zaleplonu i powinien być stosowany w leczeniu przedawkowania produktu leczniczego Morfeo. Należy jednak podkreślić brak doświadczeń klinicznych, dotyczących stosowania flumazenilu jako antidotum w leczeniu przedawkowania produktu leczniczego Morfeo.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki podobne do benzodiazepin, kod ATC: N 05 CF03

Mechanizm działania

Zaleplon jest lekiem nasennym z grupy pyrazolopirymidyny, strukturalnie odmiennym od benzodiazepin i innych leków nasennych. Zaleplon wiąże się selektywnie z receptorem benzodiazepinowym typu I.

Działanie farmakodynamiczne

Profil farmakokinetyczny zaleplonu wykazuje szybkie wchłanianie i eliminację (patrz punkt 5.2). Za ogólny profil działania produktu leczniczego Morfeo odpowiedzialne są wspólnie sposób selektywnego wiązania leku z podtypem receptora, przy dużej specyficzności i małym powinowactwie do receptora benzodiazepinowego typu I.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność zaleplonu została wykazana zarówno w badaniach laboratoryjnych dotyczących snu, wykorzystujących obiektywne pomiary polisomnograficzne (PSG), jak i w badaniach z zastosowaniem kwestionariuszy do oceny snu chorych leczonych ambulatoryjnie. W badaniach tych stwierdzono u chorych pierwotną bezsenność (psychofizjologiczną).

Zaleplon stosowany w dawce 10 mg w badaniach chorych w sile wieku leczonych ambulatoryjnie zmniejszał latencję snu w okresie do 4 tygodni. W badaniach dwutygodniowych u chorych w podeszłym wieku latencja snu była zawsze zmniejszona po dawce 10 mg w porównaniu z placebo. Obserwowane zmniejszenie latencji snu różniło się istotnie od stwierdzonego dla placebo. Wyniki 2 i 4 tygodniowych badań wykazały brak rozwoju tolerancji farmakologicznej dla wszystkich stosowanych dawek zaleplonu.

Badania zaleplonu, w których zastosowano obiektywne pomiary PSG, wykazały przewagę dawki 10 mg wobec placebo w zakresie zmniejszenia latencji snu i wydłużenia czasu snu w czasie pierwszej połowy nocy. W kontrolowanych badaniach wykazano, że zaleplon nie zaburzał faz snu, mierzonych jako procent czasu snu przypadającego na poszczególne fazy snu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym zaleplon jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenia są osiągane po około 1 godzinie. Co najmniej 71% podanej doustnie dawki leku ulega wchłonięciu. Zaleplon podlega metabolizmowi przedukładowemu, w wyniku czego jego bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 30%.

Dystrybucja

Zaleplon jest lipofilny, a jego objętość dystrybucji po podaniu dożylnym wynosi około $1,4 \pm 0,3$ l/kg. W warunkach *in vitro* stopień wiązania z białkami osocza wynosi około 60%, co sugeruje niewielkie ryzyko wystąpienia interakcji substancji czynnej w wyniku wiązania z białkami.

Metabolizm

Zaleplon jest głównie metabolizowany przez oksydazę aldehydową do postaci 5-oksy-zaleplonu. Ponadto, zaleplon jest metabolizowany przez CYP3A4 do deetylozaleplonu, który jest następnie przekształcany przez oksydazę aldehydową do 5-oksy-deetylozaleplonu. Metabolity powstałe w wyniku utleniania są dalej metabolizowane przez sprzężanie z kwasem glukuronowym. Żaden metabolit zaleplonu nie był aktywny ani w badaniach na zwierzęcych modelach behawioralnych, ani w testach *in vitro*.

Stężenia zaleplonu w osoczu zwiększały się liniowo z dawką, nie stwierdzono kumulacji zaleplonu po podaniu dawek do 30 mg/dobę. Okres półtrwania w fazie eliminacji zaleplonu wynosi około 1 godziny.

Eliminacja

Zaleplon jest wydalany w postaci nieaktywnych metabolitów, głównie w moczu (71%) i z kałem (17%). Większość (57%) podanej dawki wydalana jest w moczu w postaci 5-oksyzaleplonu i jego pochodnej glukuronidowej, dodatkowe 9% wydalane jest w postaci 5-oksydeetylozaleplonu i jego pochodnej glukuronidowej. Pozostała część dawki stanowią w moczu mniej istotne metabolity. Większość metabolitów wykrytych w kale stanowi 5-oksy-zaleplon.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaleplon jest metabolizowany głównie w wątrobie i podlega w znaczącym stopniu metabolizmowi przedukładowemu. W konsekwencji, po doustnym podaniu zaleplonu pacjentom z wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby, klirens był zmniejszony odpowiednio o 70% i 87%, co prowadziło do znacznego zwiększenia wartości C_{max} i pola pod krzywą AUC (zwiększenie odpowiednio 4- krotne i 7-krotne, u pacjentów z wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby) w stosunku do zdrowych osób. Stosowanie zaleplonu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Farmokokinetyka zaleplonu po podaniu pojedynczej dawki była badana u pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 40–89 ml/min) i umiarkowanym (20–39 ml/min) zaburzeniem czynności nerek i pacjentów dializowanych. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek i pacjentów dializowanych maksymalne stężenie w osoczu było zmniejszone o około 23% w stosunku do zdrowych ochotników. Zakres ekspozycji na zaleplon był podobny we wszystkich grupach. Dlatego, modyfikacja dawkowania u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek nie jest konieczna. Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących stosowania zaleplonu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wielokrotne podanie doustne zaleplonu szczurom i psom wywołało zwiększenie masy wątroby i nadnerczy, jednakże zmiany te wystąpiły po wielokrotnym przekroczeniu maksymalnej dawki

terapeutycznej i były przemijające. Nie towarzyszyły im mikroskopowe zmiany zwyrodnieniowe wątroby i nadnerczy oraz były one zgodne z efektami obserwowanymi u zwierząt po podaniu innych związków wiążących się z receptorami benzodiazepin. W trzymiesięcznych badaniach na młodych psach, którym podawano dawki wielokrotnie większe od maksymalnej dawki terapeutycznej, stwierdzono znaczne zmniejszenie masy gruczołu krokowego i jąder. Podawanie doustne zaleplonu szczurom w dawkach do 20 mg/kg/dobę przez 104 tygodnie nie wywołało zmian nowotworowych związanych z lekiem. Doustne podanie dużych dawek zaleplonu myszom (≥ 100 mg/kg/dobę) przez okres 65 lub 104 tygodni spowodowało statystycznie istotne zwiększenie występowania jedynie łagodnych, a nie złośliwych nowotworów wątroby. Prawdopodobnie zwiększenie częstości występowania łagodnych nowotworów wątroby było zjawiskiem adaptacyjnym.

Całość wyników badań przedklinicznych nie wskazuje na istotne zagrożenia dla ludzi związane ze stosowaniem zaleplonu w zalecanych dawkach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń kapsułki:

laktoza jednowodna,
celuloza mikrokrystaliczna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
sodu laurylosiarczan,
karboksymetyloskrobia sodowa,
magnezu stearynian.

Otoczka kapsułki:

żelatyna,
żelaza tlenek czarny (E 172),
erytrozyna (FD&C Red 3) (E 127),
żelaza tlenek czerwony (E 172),
tytanu dwutlenek (E 171),
indygokarmina (FD& C niebieski 2) (E 132).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe odpowiednio opisane i odcelowane, zawierające blistry z folii Aluminium/PVC, każdy po 10 kapsulek, oraz ulotkę informacyjną.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10561

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 kwietnia 2004r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 lipca 2008r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO