

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

**Зопиклон-Лекфарм**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование препарата:** Зопиклон-Лекфарм

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** Зопиклон.

**Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Состав:**

Одна таблетка содержит:

*действующее вещество:* зопиклон – 7,5 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, 102 – 61,2 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 5,1 мг, магния стеарат – 1,7 мг, кальция гидрофосфат дигидрат – 61,2 мг, лактозы моногидрат – 33,3 мг;

*оболочка:* Опадрай II зеленый (85F21738) (поливиниловый спирт частично гидролизованный – 3,2 мг, титана диоксид (E171) – 1,9476 мг, макрогол – 1,616 мг, тальк – 1,184 мг, краситель индигокармина алюминиевый лак (E 132) – 0,0432 мг, краситель хинолинового желтого алюминиевый лак (E 104) – 0,0092 мг) – 8 мг.

**Описание**

Круглые таблетки, покрытые оболочкой зеленого цвета, двояковыпуклой формы.

**Фармакотерапевтическая группа:** снотворное средство.

**КОД АТХ:** N05CF01.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

*Препарат относится к списку сильнодействующих веществ «Перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету».*

Зопиклон – снотворное средство, которое является производным циклопирролона. Фармакологические свойства зопиклона включают снотворное, седативное, анксиолитическое, противосудорожное и миорелаксирующее действия. Эти эффекты зопиклона связаны со специфическим агонистическим действием на омега-рецепторы, известные ранее под названием бензодиазепиновые рецепторы типа I и типа II), относящиеся к макромолекулярному комплексу ГАМК-омега, модулирующему открытие

нейрональных ионных каналов для хлора.

Зопиклон быстро инициирует и поддерживает сон без уменьшения общего парадоксального сна и сохраняет медленный сон. Эти эффекты при применении препарата в рекомендуемых дозах сочетаются с характерным электроэнцефалографическим профилем, который отличается от такового, регистрируемого при приеме бензодиазепинов. Данные полисомнографии продемонстрировали, что у пациентов с бессонницей зопиклон сокращает I фазу и продлевают II фазу сна, наряду с сохранением или продлением стадии глубокого сна (III и IV) и парадоксального (быстрого) сна.

Объективное изучение синдрома отмены с помощью регистрации полисомнограммы не выявило значимой рикошетной бессонницы после 28 дней приема препарата.

Другие исследования продемонстрировали отсутствие ускользания снотворного эффекта при приеме препарата до 17 недель.

### **Фармакокинетика**

#### *Абсорбция*

После приема внутрь зопиклон в дозе 7,5 мг быстро всасывается. Максимальная концентрация в плазме достигается в течение 1,5 - 2 ч, составляет приблизительно 30 нг/мл и 60 нг/мл после применения 3,75 мг и 7,5 мг соответственно. Абсорбция зопиклона не зависит от пола.

#### *Распределение*

Лекарственное средство быстро распределяется по организму. Связывание с белками плазмы слабое (примерно 45 %) и ненасыщенное. Риск взаимодействия лекарственных средств, обусловленный связью зопиклона с белками, очень небольшой. Объем распределения составляет 91,8 - 104,6 литра.

Концентрации зопиклона в грудном молоке подобны таковым в плазме. Установлено, что с молоком матери младенец получает не больше 1,0 % дозы лекарственного средства, которую мать приняла в течение 24 часов.

#### *Метаболизм*

После повторных приемов препарата кумуляции зопиклона и его метаболитов не происходит.

Межиндивидуальные отличия незначительные.

В организме человека главные метаболиты: зопиклона-N-оксид (фармакологически активный на животных) и N-дезметилзопиклон (фармакологически неактивный на животных). Исследования *in vitro* свидетельствуют, что цитохром P450 (CYP) 3A4 является важнейшим изоферментом, участвующим в образовании обоих метаболитов зопиклона; в образовании N-дезметилзопиклона принимает участие также CYP 2C8. Кажущийся период

полувыведения (вычисляется по показателям в моче), составляет соответственно 4,5 часа и 7,4 часа. Даже при применении больших доз у животных не наблюдается индукция фермента.

#### *Выведение*

При применении рекомендованных доз период полувыведения зопиклона составляет примерно 5 часов.

При сравнении низкого почечного клиренса неизмененного зопиклона (в среднем 8,4 мл/мин) с его плазменным клиренсом (232 мл/мин) видно, что клиренс зопиклона в большей степени определяет метаболизм. Лекарственное средство главным образом выводится с мочой (приблизительно 80 %) в виде свободных метаболитов (N-оксид и N-деметилованные производные) и с каловыми массами (приблизительно 16 %).

#### *Особые группы пациентов*

##### *Пациенты пожилого возраста*

У пожилых пациентов метаболизм в печени незначительно уменьшается, и период полувыведения составляет примерно 7 часов. В разных исследованиях после повторного применения зопиклона не доказано его накопление в организме.

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

При почечной недостаточности не установлено накопление зопиклона и его метаболитов при длительном применении лекарственного средства. Зопиклон удаляется из организма с помощью гемодиализа, однако при передозировке лекарственного средства гемодиализ не применяют из-за большого объема распределения зопиклона.

##### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

У пациентов с циррозом печени клиренс зопиклона в плазме снижен (примерно 40 %) из-за замедления процесса деметилирования, поэтому таким пациентам необходимо подбирать дозу.

#### **Показания к применению**

Кратковременное лечение бессонницы у взрослых.

#### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к зопиклону или к любому из вспомогательных компонентов лекарственного средства;

Тяжелая дыхательная недостаточность;

Тяжелая острая и хроническая печеночная недостаточность (риск развития энцефалопатии);

Синдром ночных апноэ;

Тяжелая псевдопаралитическая миастения;

ЛП - 007345-010921

СОГЛАСОВАНО

Период кормления грудью;

Детский возраст до 18 лет;

Редкая врожденная непереносимость лактозы, дефицит лактазы Лаппа или глюкозо-галактозная мальабсорбция.



### **С осторожностью**

У лиц с алкогольной, наркотической или лекарственной зависимостью в анамнезе, пациентов, одновременно принимающих алкоголь (этанол) и другие психотропные вещества или препараты (повышенный риск развития зависимости или злоупотребления); у пациентов с нарушениями дыхательной функции; при одновременном применении с опиоидами.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### *Беременность*

Препарат Зопиклон-Лекфарм не рекомендуется применять во время беременности. Зопиклон проходит через плаценту.

Репродуктивная токсичность зопиклона изучалась у 3-х видов животных, и не было выявлено неблагоприятного воздействия зопиклона на плод.

Большое количество данных, полученных из кагортных исследований, не показало доказательств возникновения пороков развития вследствие экспозиции бензодиазепинов в первом триместре беременности. Тем не менее, в некоторых эпидемиологических исследованиях случай-контроль наблюдалось увеличение частоты возникновения расщелины губы и неба при применении бензодиазепинов.

После применения бензодиазепинов во втором и/или третьем триместрах беременности были описаны случаи снижения движения плода и изменчивости сердечного ритма плода.

Применение препарата Зопиклон-Лекфарм на поздних сроках беременности или во время родов было связано с тем, что у новорожденных (вследствие фармакологического действия препарата) возникали гипотермия, гипотония, трудности с кормлением (что может привести к снижению массы тела новорожденного), угнетение дыхания. Более того, у новорожденных, родившихся у матерей, длительно принимавших седативные/снотворные средства во время поздних сроков беременности, может развиться физическая зависимость, и они могут быть подвержены определенному риску развития симптомов «отмены» в постнатальном периоде.

Рекомендуется проводить соответствующий мониторинг таких новорожденных в постнатальном периоде.

#### *Период грудного вскармливания*

Несмотря на то, что концентрация зопиклона в грудном молоке является очень низкой, кормящие грудью женщины не должны принимать Зопиклон-Лекфарм.

### **Способ применения и дозы**

#### *Общие рекомендации*

Препарат применяется внутрь.

Следует применять наименьшую эффективную дозу. Препарат следует принимать однократно непосредственно перед отходом ко сну и не повторять прием в течение одной и той же ночи.

*Взрослые в возрасте до 65 лет:* по 7,5 мг один раз в день перед отходом ко сну. Не следует превышать дозу 7,5 мг.

*Пациенты в возрасте от 65 лет:* рекомендуемая начальная доза составляет 3,75 мг. В зависимости от эффективности и переносимости доза может быть увеличена при клинической необходимости до 7,5 мг.

#### *Пациенты с дыхательной недостаточностью*

В начале лечения рекомендованная суточная доза составляет 3,75 мг. Суточная доза может быть в дальнейшем увеличена до 7,5 мг.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Накопление зопиклона и его метаболитов не было выявлено при лечении бессонницы у пациентов с почечной недостаточностью. Тем не менее лечение таких пациентов рекомендуется начинать с дозы 3,75 мг. Суточная доза может быть в дальнейшем увеличена до 7,5 мг.

Во всех случаях суточная доза препарата Зопиклон-Лекфарм не должна превышать 7,5 мг.

#### *Продолжительность лечения*

Лечение должно быть по возможности кратковременным, начиная от нескольких дней до 4 недель (максимально), включая период понижения дозы. Продление сроков лечения свыше максимально допустимых проводят только после повторной оценки состояния пациента, поскольку с увеличением продолжительности лечения риск злоупотреблений и развития зависимости возрастает.

### **Побочное действие**

Классификация частоты возникновения побочных реакций:

очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ), включая отдельные сообщения и реакции с неизвестной частотой (не может быть рассчитана на основании доступных данных).

#### *Нарушения со стороны иммунной системы*

*Очень редко:* ангионевротический отек, анафилактические реакции.



### ***Нарушения психики***

*Нечасто:* кошмарные сновидения, агитация.

*Редко:* спутанность сознания, нарушения (снижение) либидо, раздражительность, агрессивность, галлюцинации.

*Частота неизвестна:* беспокойство, бред, гневливость, неадекватное поведение (возможно сочетающиеся с амнезией) и сомнабулизм (хождение во сне) (см. раздел «Особые указания»), зависимость, синдром «отмены» (см. ниже «Физическая и психическая зависимость»), подавленное настроение, депрессивное состояние.

### ***Нарушения со стороны нервной системы***

*Часто:* дисгевзия (горький вкус во рту), остаточная (резидуальная) сонливость после пробуждения.

*Нечасто:* головокружение, головная боль.

*Редко:* антероградная амнезия.

*Частота неизвестна:* атаксия, парестезия, когнитивные нарушения, такие как нарушения памяти, нарушения внимания, нарушения речи, легкое головокружение, нарушение координации движений.

### ***Нарушения со стороны органа зрения***

*Частота неизвестна:* диплопия.

### ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения***

*Редко:* диспноэ (укорочение дыхания, субъективное затруднение или нарушение дыхания) (см. раздел «Особые указания»).

*Частота неизвестна:* угнетение дыхания (см. раздел «Особые указания»).

### ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта***

*Часто:* сухость слизистой оболочки полости рта.

*Нечасто:* тошнота.

*Частота неизвестна:* диспепсия.

### ***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей***

*Очень редко:* повышение активности «печеночных» трансаминаз и/или концентрации щелочной фосфатазы в крови (от слабовыраженного до умеренного).

### ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***

*Редко:* кожная сыпь, кожный зуд.

### ***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани***

*Частота неизвестна:* мышечная слабость.

### ***Общие расстройства и нарушения в месте введения***

*Нечасто:* чувство усталости.



При передозировке лекарственного средства гемодиализ не эффективен в связи с большим объемом распределения зопиклона.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

### *Нерекомендуемые комбинации*

#### *Алкоголь*

При одновременном применении зопиклона с алкоголем усиливается седативный эффект. Следует избегать употребления алкогольных напитков и лекарственных средств, содержащих этиловый спирт (что также влияет на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами).

### *Взаимодействия, которые следует принимать во внимание*

*Одновременное применение с лекарственными средствами, угнетающими ЦНС:* нейролептики, барбитураты, снотворные препараты, транквилизаторы, седативные препараты, антидепрессанты с седативным эффектом (амитриптилин, доксепин, миансерин, миртазапин, тримипрамин), наркотические анальгетики и противокашлевые препараты (кроме бупренорфина, взаимодействие с бупренорфином описано ниже), противоэпилептические препараты, анестетики, блокаторы H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов с седативным эффектом, гипотензивные препараты центрального действия, баклофен, талидомид, пизотифен.

При совместном применении этих препаратов с зопиклоном возможно усиление угнетающего действия на центральную нервную систему, включая угнетение дыхания (особенно при применении производных морфина и барбитуратов).

При одновременном применении наркотических анальгетиков может происходить усиление эйфории, что ведет к увеличению психической зависимости.

#### *С тримипрамином*

Кроме вышесказанного, зопиклон снижает концентрацию тримипрамина в плазме и его эффект.

#### *С бупренорфином*

Повышенный риск угнетения дыхания, вплоть до летального исхода.

*С ингибиторами изофермента CYP3A4 (эритромицин, кларитромицин, кетоконазол, итраконазол, ритонавир)*

Так как зопиклон метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4, то ингибиторы изофермента CYP3A4 могут повышать плазменные концентрации зопиклона. При их одновременном назначении может потребоваться снижение дозы зопиклона.



Влияние эритромицина на фармакокинетику зопиклона было изучено у 10 здоровых добровольцев. Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» зопиклона увеличивалась на 80% в присутствии эритромицина.

*С индукторами изофермента CYP3A4 (рифампицин, карбамазетин, фенобарбитал, фенитоин, препараты зверобоя продырявленного)*

Так как зопиклон метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4, то индукторы изофермента CYP3A4 могут снижать плазменные концентрации зопиклона. При их одновременном назначении может потребоваться увеличение дозы зопиклона.

*С опиоидами*

Одновременное применение бензодиазепинов, включая зопиклон, и опиоидов увеличивает риск развития седации, угнетения дыхания, комы и летального исхода, в связи с аддитивным угнетающим эффектом на ЦНС. Следует ограничивать продолжительность одновременного применения бензодиазепинов и опиоидов и их дозы (см. раздел «Особые указания»).

### **Особые указания**

С состав лекарственного препарата входит лактозы моногидрат, поэтому пациентам с редкой врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом Lapp лактазы и мальабсорбцией глюкозы-галактозы нельзя назначать данное лекарство.

Применение седативных (снотворных) препаратов, таких как зопиклон, может привести к развитию физической и психической зависимости или злоупотреблению препаратом.

Риск развития зависимости или злоупотребления возрастает:

- при увеличении дозы и длительном лечении;
- при указании в анамнезе на наличие алкогольной, наркотической или лекарственной зависимости;
- при злоупотреблении алкоголем (этанол) и/или другими лекарственными препаратами;

При возникновении физической зависимости резкое прекращение лечения может вызвать развитие синдрома «отмены» (см. раздел «Побочное действие»).

*«Рикошетная» бессонница*

В ответ на отмену лечения снотворными препаратами может развиваться временный синдром, когда симптомы, приведшие к необходимости назначения седативных (снотворных) препаратов, возникают с возросшей силой.

Поскольку риск развития этого феномена выше в случае резкой отмены зопиклона, особенно после продолжительного лечения, необходимо снижать дозу препарата постепенно и проинформировать пациентов о возможности возникновения и мерах предупреждения развития «рикошетной» бессонницы.

### *Ускользание эффекта*

При применении бензодиазепинов и их производных после многократного применения в течение нескольких недель возможна некоторая потеря эффективности. У пациентов, принимавших зопиклон не более 4 недель, случаи привыкания не отмечены. При развитии толерантности нельзя увеличивать дозу лекарственного средства.

### *Амнезия*

Редко может встречаться антеградная амнезия, особенно при прерывании сна или после длительного промежутка времени между приемом таблетки и отходом ко сну. Для снижения риска появления антеградной амнезии следует принимать зопиклон непосредственно перед сном и обеспечить условия для 7-8 часового непрерывного сна.

### *Суицидальное поведение и депрессия*

Бензодиазепины и бензодиазепиноподобные лекарственные средства нельзя применять в монотерапии депрессии и лечении тревоги, вызванной депрессией, так как они могут побуждать к суициду. Причинно-следственная связь не установлена.

Применение препарата Зопиклон-Лекфарм, как и других препаратов с седативным/снотворным действием, у пациентов с симптомами депрессии требует соблюдения осторожности. Так как у таких пациентов может иметь место склонность к суициду, им следует выдавать минимально необходимое количество зопиклона, чтобы избежать возможности его преднамеренной передозировки пациентом.

Манифестация раннее существовавшей депрессии возможна во время применения препарата Зопиклон-Лекфарм. В связи с тем, что бессонница может быть симптомом депрессии, то, в случае сохранения бессонницы, следует проводить повторную оценку состояния пациента с целью выявления возможной депрессии.

### *Применение у детей*

Безопасная и эффективная доза зопиклона у детей и подростков до 18 лет не установлена.

### *Другие психические и парадоксальные реакции*

При лечении зопиклоном у некоторых пациентов, преимущественно пожилого возраста, были зарегистрированы парадоксальные реакции: усиление бессонницы, ночные кошмары, беспокойство, возбуждение, раздражительность, агрессивность, приступы гнева, делирий, галлюцинации, онирический делирий, спутанность сознания, психотические симптомы, неадекватное поведение и другие поведенческие расстройства. При возникновении таких реакций лекарственное средство следует отменить.

### *Сомнамбулизм и связанное с ним поведение*

У пациентов, принявших зопиклон и не полностью проснувшихся, отмечены случаи хождения во сне и связанного с ним поведения (например, приготовление и прием пищи,

разговоры по телефону, управление автомобилем) с последующей амнезией. Одновременное применение с зопиклоном лекарственных средств, угнетающих ЦНС, употребление алкоголя, превышение рекомендуемых доз повышает риск развития данного нарушения. Пациентам, которые сообщают о таком расстройстве поведения, лекарственное средство следует отменить.

#### *Пациенты с нарушениями дыхательной функции*

Так как снотворные препараты обладают способностью угнетать активность дыхательного центра мозга, следует соблюдать осторожность при применении зопиклона у пациентов с нарушениями дыхательной функции (см. раздел «Побочное действие»).

#### *Риски при одновременном применении с опиоидами*

Одновременное применение опиоидов и бензодиазепинов, включая зопиклон, может приводить к седации, угнетению дыхания, коме и летальному исходу. В связи с этими рисками одновременное применение опиоидов и бензодиазепинов возможно только у пациентов, у которых неэффективно альтернативное лечение.

Если принимается решение об одновременном применении зопиклона и опиоидов, то следует применять наименьшие эффективные дозы с минимальной продолжительностью одновременного применения, тщательно контролировать состояние пациента на предмет развития признаков и симптомов угнетения дыхания и седации (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### *Психомоторные нарушения*

Как и другие седативные/снотворные средства, зопиклон обладает угнетающим действием на ЦНС. Риск развития психомоторных нарушений, включая нарушения способности управлять транспортными средствами, увеличивается:

- если зопиклон принимается в течение 12 ч до выполнения действий, требующих концентрации внимания и скорости психомоторных реакций;
- при применении зопиклона в дозах, превышающих рекомендованные;
- при совместном применении зопиклона с другими средствами, угнетающими ЦНС, алкоголем или лекарственными средствами, увеличивающими концентрацию зопиклона в крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

После приема зопиклона и, в особенности, в течение первых 12 ч после его приема пациентам следует воздерживаться от занятий опасными видами деятельности, требующими концентрации внимания или скорости психомоторных реакций (такими как работа с механизмами или управление транспортными средствами).

## Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Из-за своих фармакологических свойств и эффектов на центральную нервную систему зопиклон может оказывать неблагоприятное влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности (см. раздел «Особые указания», подраздел «Психомоторные нарушения»).

## Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 7,5 мг.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По одной или три контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

## Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Препарат относится к списку сильнодействующих веществ «Перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету».

## Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

## Условия отпуска

По рецепту.

## Производитель

Совместное общество с ограниченной ответственностью «Лекфарм»

(СООО «Лекфарм»), Республика Беларусь,

Минская область, г. Логойск, ул. Минская, 2а/4.

E-mail: office@lekpharm.by.

## Претензии по качеству препарата направлять по адресу:

Совместное общество с ограниченной ответственностью «Лекфарм»

(СООО «Лекфарм»), Республика Беларусь, 223141, Минская область,

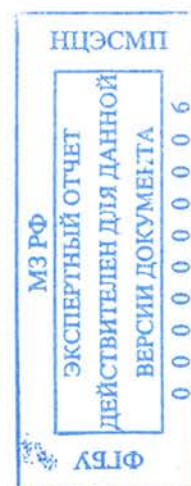
г. Логойск, ул. Минская, д. 2а, комната 301.

Тел/факс: +375 1774 53 801;

+375 44 7188771 (включая Viber, WhatsApp)

E-mail: office@lekpharm.by.

Директор СООО «Лекфарм»



А.В. Потапович