МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002277-161018
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ОНИРИА

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Онириа

Международное непатентованное наименование: золпидем

Лекарственная форма: капли для приёма внутрь

Состав: 1 мл раствора (25 капель) содержит:

Действующее вещество: золпидема тартрат - 10 мг.

Вспомогательные вещества: лимонной кислоты моногидрат - 20,0 мг, натрия бензоат - 0,25 мг, натрия гидроксид - до pH 4,0, хлористоводородная кислота - до pH 4,0, вода очищенная - до 1 мл.

Описание: прозрачный бесцветный или светло-желтого цвета раствор.

Фармакотерапевтическая группа: снотворное средство

Код АТХ: N05CF02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Золпидем представляет собой снотворное средство, относящееся к группе имидазопиридинов. Отличаясь по структуре от бензодиазепинов, золпидем оказывает седативное действие, при этом анксиолитическое, противосудорожное и центральное миорелаксирующее действие выражено незначительно.

Эффект наступает быстро. Золпидем быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Согласно классификации аллостерические участки комплекса γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), с которыми связываются бензодиазепины, называются ω-модулирующими участками или рецепторами. К настоящему времени было идентифицировано три подтипа: ω_1, ω_2 и ω_3. В отличие от бензодиазепинов, которые неселективно связываются и активируют все три подтипа ω-рецепторов, золпидем селективно связывается с ω_1-рецептором, поэтому седативное действие препарата наблюдается при меньших дозах, чем дозы необходимые для развития миорелаксирующего, противосудорожного и

анксиолитического эффекта.

ω_1-рецепторы в основном находятся в четвертом слое сенсорной коры больших полушарий, в мозжечке, варолиевом мосте и нижних бугорках четверохолмия.

Золпидем показал низкое сродство к ω_2-рецепторам (поясничный отдел позвоночника, гиппокамп) и ω_3-рецепторам (определенные периферические области). Фармакологическое действие золпидема отличается от действия бензодиазепинов. Взаимодействие с ω-рецепторами приводит к открытию нейрональных ионных каналов хлора.

Золпидем укорачивает период засыпания, уменьшает число ночных пробуждений, увеличивает общую продолжительность сна и улучшает его качество. Удлиняет II стадию сна и стадии глубокого сна (III и IV).

Фармакокинетика

После приема дозы 5 мг и 10 мг максимальная концентрация золпидема в плазме крови (C_{max}) составляет соответственно 59 нг/мл и 121 нг/мл, время достижения максимальной концентрации (T_{max}) - от 0,5 до 3 ч (среднее T_{max} - 1,6 ч).

При наличии еды в желудке всасывание золпидема слегка замедляется. Для ускорения наступления сна золпидем не следует принимать одновременно или непосредственно после приема пищи. Фармакокинетика золпидема остается неизменной в течение нескольких недель применения.

Биодоступность золпидема достигает 70 %, связь с белками плазмы - 92 %.

Существует линейная зависимость между дозой препарата и концентрацией золпидема в плазме.

Метаболизируется в печени с образованием трех неактивных метаболитов, которые выводятся почками (около 60%) и через кишечник (около 40%).

Период полувыведения ($T_{1/2}$) золпидема составляет от 0,7 до 3,5 ч (в среднем около 2,4 ч).

Общий клиренс золпидема составляет 0,26 л/ч/кг, объем распределения 0,54 л/кг.

Не индуцирует микросомальные ферменты печени.

У лиц пожилого возраста клиренс в плазме крови может снижаться без существенного увеличения $T_{1/2}$ (в среднем 3 ч), при этом C_{max} увеличивается на 50 %.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью клиренс увеличивается незначительно. У пациентов с печеночной недостаточностью увеличивается биодоступность и $T_{1/2}$ возрастает до 10 ч.

Показания к применению

Лечение преходящей и ситуационной бессонницы у взрослых при клинически значимом (тяжелом) нарушении сна, включая трудности с засыпанием.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к золпидему и вспомогательным компонентам препарата;
- тяжелая острая или хроническая печеночная недостаточность;
- синдром апноэ во сне;
- острая и/или тяжелая дыхательная недостаточность;
- беременность и период грудного вскармливания;
- миастения gravis (myasthenia gravis);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

Печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести, депрессия, алкоголизм, наркомания и другие виды зависимости, дыхательная недостаточность легкой и средней степени, пациенты с психическими заболеваниями.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований по безопасности применения золпидема у беременных женщин не проводилось. По имеющимся данным в исследованиях на животных не выявлено тератогенного и эмбриотоксического действия препарата, однако, препарат *Онириа* не следует назначать во время беременности.

Женщин репродуктивного возраста, принимающих препарат, следует предупредить о необходимости обратиться к врачу в случае планируемой или наступившей беременности, а во время лечения препаратом *Онириа* пациентки должны применять надежные методы контрацепции.

В случае приема золпидема по неотложным медицинским показаниям в конце беременности или во время родов возможно развитие у новорожденного гипотермии, преходящего угнетения дыхания или апноэ, аксиальной гипотонии, снижения артериального давления, а также нарушений сосания.

Кроме того, у детей, рожденных матерями, которые в конце беременности длительно принимали седативные/снотворные препараты, может сформироваться физическая зависимость и имеется риск развития синдрома «отмены» в постнатальном периоде.

Золпидем проникает в грудное молоко, поэтому противопоказан к применению в период грудного вскармливания. При необходимости применения препарата *Онириа* в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Препарат предназначен для приема внутрь.

Капли для приема внутрь следует принимать вместе с жидкостью (водой) непосредственно перед сном.

Флакон снабжен капельницей. 1 мл соответствует 25 каплям, что эквивалентно 10 мг золпидема.

Длительное применение золпидема, как и других снотворных препаратов, не рекомендуется.

Продолжительность лечения преходящей и ситуационной бессонницы у взрослых при клинически значимом (тяжелом) нарушении сна, включая трудности с засыпанием должна быть как можно короче. В среднем, она должна составлять от нескольких дней до двух недель и не должна превышать 4 недели, включая период отмены. Отмена должна проходить с учетом индивидуальных особенностей пациента.

В некоторых случаях может потребоваться продление лечения свыше максимально допустимых сроков, но только после повторной оценки состояния пациента. В случае длительного приема препарата для снижения возможности развития “рикошетной” бессонницы отмена золпидема должна проводиться постепенно (сначала снижение суточной дозы и затем отмена препарата).

Взрослые

Рекомендуемая доза для взрослых не должна превышать 10 мг в сутки. Лекарственные препараты золпидема следует принимать один раз в сутки перед сном и не повторять прием в течение ночи. Каждому пациенту необходимо назначение наиболее эффективной минимальной дозы.

Пациенты пожилого возраста

Максимальная доза для пожилых пациентов (>65 лет), а также для пациентов с нарушениями функции печени не должна превышать 5 мг. У взрослых пациентов (<65 лет) при недостаточной клинической эффективности и хорошей переносимости препарата доза может быть увеличена до 10 мг.

Побочные действия

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), редко (≥1/10000 до <1/1000) и очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения; частота неизвестна - на основании доступных данных определение частоты возникновения невозможно.

Частота развития большинства побочных эффектов зависит от дозы. Побочные эффекты чаще отмечаются у женщин, чем у мужчин.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Частота неизвестна: ангионевротический отек.

Нарушения психики:

Часто: галлюцинации, ажитация, «кошмарные» сновидения.

Нечасто: спутанность сознания, раздражительность.

Частота неизвестна: беспокойство, эйфорическое настроение, агрессивность, бред, гневливость, психоз, поведенческие отклонения от нормы, сомнамбулизм, лекарственная зависимость (может развиться в том числе и при приеме терапевтических доз), при отмене препарата - синдром «отмены» или «рикошетная» бессонница, снижение либидо, депрессия.

Большинство этих побочных эффектов со стороны психики относятся к парадоксальным реакциям (см. раздел «Особые указания»).

Со стороны нервной системы:

Часто: сонливость, головная боль, головокружение, усиление бессонницы, когнитивные нарушения, такие как антероградная амнезия (эффекты амнезии могут ассоциироваться с поведенческими реакциями), риск развития которой увеличивается пропорционально дозе.

Нечасто: парестезии, тремор.

Частота неизвестна: снижение уровня сознания, расстройство внимания, нарушение речи.

Со стороны пищеварительной системы:

Часто: диарея, тошнота, рвота, абдоминальные боли.

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

Частота неизвестна: повышение активности «печеночных» ферментов в крови, гепатоцеллюлярное, холестатическое или смешанное поражение печени.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

Часто: боль в спине.

Нечасто: артралгия, миалгия, мышечные спазмы, боль в шее.

Частота неизвестна: мышечная слабость.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки:

Частота неизвестна: сыпь, зуд, крапивница, повышенная потливость.

Со стороны органа зрения:

Нечасто: диплопия, нечеткость зрения.

Очень редко: нарушения зрения.

Со стороны органов дыхания:

Частота неизвестна: угнетение дыхания (см. раздел «С осторожностью» и «Особые указания»).

Инфекционные и паразитарные заболевания:

Часто: инфекции верхних отделов дыхательных путей, инфекции нижних отделов дыхательных путей.

Нарушения со стороны обмена веществ:

Нечасто: нарушения аппетита.

Прочие:

Часто: чувство усталости.

Частота неизвестна: нарушение походки, привыкание к препарату, падения (главным образом у пациентов пожилого возраста и при несоблюдении предписанных рекомендаций по приему).

При появлении любых нежелательных явлений, не перечисленных в настоящей инструкции по применению, следует обратиться к врачу.

Передозировка

При передозировке одного золпидема или золпидема в сочетании с другими веществами, угнетающими центральную нервную систему (включая алкоголь) возможно нарушение сознания вплоть до комы и летального исхода.

Имеется сообщение о полном восстановлении после приема 400 мг золпидема (в 40 раз превышает максимально допустимую рекомендуемую дозу для человека).

Лечение: если после приема чрезмерной дозы прошло менее 1 ч и пациент находится в сознании, следует попытаться вызвать рвоту. При невозможности вызвать рвоту или в случае бессознательного состояния пациента рекомендуется проведение промывания желудка. Если после случайного или преднамеренного приема чрезмерной дозы препарата, прошло более 1 ч, пациенту следует дать принять внутрь или ввести через зонд

(при бессознательном состоянии) активированный уголь для уменьшения абсорбции золпидема.

При передозировке проводится симптоматическая терапия (в условиях стационара) и лечение, направленное на поддержание основных функций организма, в частности функций дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Седативные лекарственные средства не следует применять после передозировки золпидемом, даже при возникновении ажитации.

В случае тяжелой передозировки для дифференциальной диагностики и/или лечения следует рассмотреть вопрос о введении флумазенила в условиях стационара (антагонист бензодиазепиновых рецепторов), однако следует помнить, что подавление бензодиазепиновых рецепторов может вызвать неврологические нарушения (судороги), особенно у больных эпилепсией. Золпидем не выводится с помощью гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Перед приемом препарата пациент должен сообщить врачу обо всех лекарственных препаратах, которые он принимает, включая отпускаемые без рецепта.

Не рекомендуемые комбинации: этанол усиливает седативное действие золпидема.

Комбинации, требующие осторожности при применении: лекарственные средства (ЛС), угнетающие ЦНС (нейролептики, барбитураты, др. снотворные средства, анксиолитики/седативные средства, антидепрессанты с седативным действием, наркотические анальгетики, противокашлевые средства центрального действия), противоэпилептические средства, ЛС для общей анестезии, блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов с седативным эффектом, гипотензивные средства центрального действия; баклофен; талидомид; пизотифен - усиление угнетающего действия на ЦНС и риск угнетения дыхания, сонливость, нарушение психомоторных функций, в т.ч. нарушение способности к управлению транспортными средствами. Также сообщалось об отдельных случаях возникновения зрительных галлюцинаций при одновременном применении с антидепрессантами (бупропион, дезипрамин, флуоксетин, сертралин, венлафаксин). Одновременное применение с флувоксамином, ципрофлоксацином не рекомендуется из-за увеличения концентрации золпидема в плазме крови.

Бупренорфин - риск угнетения дыхания.

Кетоконазол (мощный ингибитор изофермента CYP3A4) в дозе 200 мг 2 раза в сутки увеличивают $T_{1/2}$, площадь под кривой «концентрация-время» и снижает клиренс золпидема (возможно усиление седативного действия золпидема).

Итраконазол (ингибитор изофермента CYP3A4) - незначительное, клинически незначимое изменение фармакокинетики и фармакодинамики золпидема.

Взаимодействия, которые следует принимать во внимание:

Рифампицин (индуктор изофермента CYP3A4) ускоряет метаболизм, снижает концентрацию и, как следствие, эффективность золпидема.

Флумазенил устраняет снотворное действие золпидема.

Взаимодействие с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, варфарином, дигоксином, ранитидином, циметидином не является клинически значимыми.

Особые указания

Во всех случаях перед назначением снотворного следует устанавливать причину нарушений сна и проводить коррекцию (в том числе и медикаментозную) лежащих в их основе причин. Сохранение бессонницы в течение 7-14 дней лечения указывает на наличие первичных психических расстройств и/или нарушений со стороны нервной системы. Поэтому для выявления этих нарушений необходимо регулярно проводить переоценку состояния пациента.

Пациентов следует всегда предупреждать о рекомендованной продолжительности лечения, которая определяется видом бессонницы.

Психические заболевания

Снотворные, такие как золпидем, не рекомендуются в качестве основного лечения при психических заболеваниях.

Дыхательная недостаточность

Снотворные обладают способностью угнетать дыхательный центр, следует соблюдать осторожность в случае применения препарата у пациентов с нарушениями функции дыхания.

Печеночная недостаточность

Золпидем противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, т.к. может способствовать развитию печеночной энцефалопатии.

Депрессия

Применение золпидема у пациентов с симптомами депрессии, как и других препаратов с седативным/снотворным действием, требует соблюдения особой осторожности. Таким пациентам должно проводиться лечение депрессии и не следует назначать бензодиазепины и близкие им по эффектам препараты в монотерапии в связи с тем, что

эти препараты могут маскировать симптомы депрессии, которая на их фоне может продолжать развиваться с сохранением или усилением суицидальных тенденций. В связи с возможностью преднамеренной передозировки, таким пациентам следует выдавать наименьшую дозу лекарственного средства, которая является эффективной.

В связи с тем, что причиной бессонницы может быть депрессия, то в случае сохранения упорной бессонницы следует проводить повторную оценку психического состояния пациента с целью выявления возможной депрессии.

Амнезия

Седативные/снотворные препараты, такие как золпидем, могут вызвать антероградную амнезию. Это состояние наиболее часто наблюдается через несколько часов после приема препарата и поэтому для снижения риска его развития, пациенты должны иметь условия для непрерывного 8-часового сна.

Психические и «парадоксальные» реакции

Как известно при применении седативных/снотворных препаратов, в т.ч. и золпидема, могут возникать следующие состояния: усиление бессонницы, ночные кошмары, ажитация, нервозность, бред, галлюцинации, спутанность сознания и ониризм, психотические симптомы, расторможенность с импульсивностью, эйфория, повышенная возбудимость, антероградная амнезия, повышенная внушаемость, агрессивность.

Эти реакции могут сопровождаться следующими потенциально опасными для пациента или окружающих поведенческими расстройствами: необычным для пациента поведением с явлениями автоматизма, аутоагрессией или агрессией по отношению к окружающим, с последующей амнезией.

При возникновении этих эффектов прием золпидема должен быть прекращен.

Сомнамбулизм и связанное с ним сложное поведение

У некоторых лиц бензодиазепины и близкие им препараты могут вызывать синдром комбинированных расстройств сознания, поведения и памяти разной степени выраженности. У пациентов, принимающих золпидем, наблюдалось хождение во сне и другое связанное с ним сложное поведение: управление автомобилем в полусонном состоянии, приготовление и прием пищи, звонки по телефону, совершение полового акта при неполном пробуждении с амнезией этих действий. Прием алкоголя и других препаратов с угнетающим ЦНС действием совместно с золпидемом, а также прием золпидема в дозах, превышающих рекомендованную дозу, по-видимому, увеличивает риск возникновения такого поведения. Если пациент сообщает о эпизоде(ах) такого поведения прием препарата *Онириа* следует прекратить.

Пациентам следует рекомендовать исключить одновременное применение алкогольсодержащих напитков и психоактивных препаратов с препаратом *Онириа*.

Привыкание

После курсового приема в течение нескольких недель седативных/снотворных препаратов, подобных золпидему, возможно некоторое снижение их седативного и снотворного эффектов.

Формирование зависимости

Применение бензодиазепинов и близких им по эффектам препаратов, особенно продолжительное, может привести к формированию физической и/или психической зависимости. Риск возникновения зависимости увеличивается при увеличении дозы препарата и продолжительности лечения; он также выше у пациентов с алкоголизмом или злоупотреблением другими лекарственными препаратами и нелекарственными веществами в анамнезе. Такие пациенты при получении снотворных должны находиться под особенно тщательным наблюдением.

Однако зависимость может возникать и при применении терапевтических доз и/или у пациентов без индивидуальных факторов риска.

При применении препарата *Онириа* в терапевтических дозах зависимость от препарата наблюдается крайне редко.

В случае возникновения зависимости от препарата *Онириа* при прекращении его приема возможно развитие синдрома «отмены», часто встречающимися симптомами которого являются: бессонница, головная боль и миалгия, дисфория, тревога, напряженность мышц и раздражительность. Реже (в более тяжелых случаях синдрома «отмены») наблюдаются ажитация или даже эпизоды спутанности сознания, дереализация, деперсонализация, онемение и парестезия конечностей, чрезмерная чувствительность к свету, шуму, физическому контакту, галлюцинации и судороги.

Синдром «отмены» может наблюдаться в течение нескольких дней после прекращения лечения препаратом *Онириа.* При приеме золпидема (как и других бензодиазепинов короткого действия) возможно возникновения симптомов синдрома «отмены» в интервале между двумя приемами, особенно в высоких дозах.

Вне зависимости от показаний к применению комбинация золпидема с бензодиазепинами увеличивает риск развития зависимости.

Имеются сообщения о случаях злоупотребления препаратом.

«Рикошетная» бессонница

Преходящий синдром при отмене лечения снотворными в виде возвращения бессонницы

в усиленной форме. Он может сочетаться с другими реакциями, включая изменения настроения, беспокойство и дисфорию. Важно, чтобы пациент был предупрежден о возможности феномена «рикошета», что уменьшит тревогу по поводу возникновения таких симптомов при прекращении приема препарата.

Риск кумуляции

Бензодиазепины и родственные соединения остаются в организме в течение приблизительно пяти периодов полувыведения. У пациентов пожилого возраста или у пациентов с недостаточностью функции печени возможно значительное увеличение периода полувыведения, что может приводить к кумуляции золпидема при его повторном приеме. Исходя из особенностей фармакокинетики золпидема, при почечной недостаточности кумуляция не ожидается.

Применение у пациентов пожилого возраста

При назначении бензодиазепинов и родственных им соединений пациентам пожилого возраста необходимо соблюдать осторожность в связи с опасностью развития седативного и/или миорелаксирующего эффектов, которые могут привести к падениям с серьезными последствиями.

Психомоторные нарушения

Риск развития психомоторного возбуждения на следующий день после приема, в том числе нарушение способности управлять автотранспортом, растет в следующих случаях:

- применение золпидема менее чем за 8 часов до выполнения действий, которые требуют умственной активности;
- прием дозы, превышающей рекомендованную;
- одновременное применение золпидема с другими препаратами, угнетающими ЦНС или другими лекарственными средствами, повышающими уровень золпидема в крови, алкоголем или запрещенными лекарственными средствами.

Онириа следует принимать однократно непосредственно перед сном и не повторять прием в течение той же ночи.

Влияние на способность управлять автотранспортными средствами, механизмами

В период лечения препаратом *Онириа* необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Если после приема препарата *Онириа* продолжительность сна не была достаточной, то

возрастает риск нарушений психомоторных реакций, что может представлять дополнительную опасность при управлении транспортом и занятии другими потенциально опасными видами деятельности. Для минимизации этого риска рекомендуется обеспечить непрерывный сон в течение не менее 8 часов после приема препарата.

Форма выпуска

Капли для приёма внутрь 10 мг/мл. По 30 мл препарата во флакон оранжевого стекла типа III, снабженный капельницей из полиэтилена низкого давления и пластиковой крышкой с защитой от вскрытия детьми. По одному флакону вместе с инструкцией по применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в защищенном от света месте.

Хранить 60 суток после первого вскрытия флакона.

Хранить в недоступном для детей месте.

Препарат относится к Перечню лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Препарат относится к Перечню лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету.

Производитель:

Италфармако С.А., Испания

28108, Алькобендас, Мадрид, Сан Рафаель, 3.

Владелец регистрационного удостоверения:

Италфармако С.п.А., Италия

20126, Милан, Вьяле Фульвио Тести, 330.

Организация, принимающая претензии потребителя:

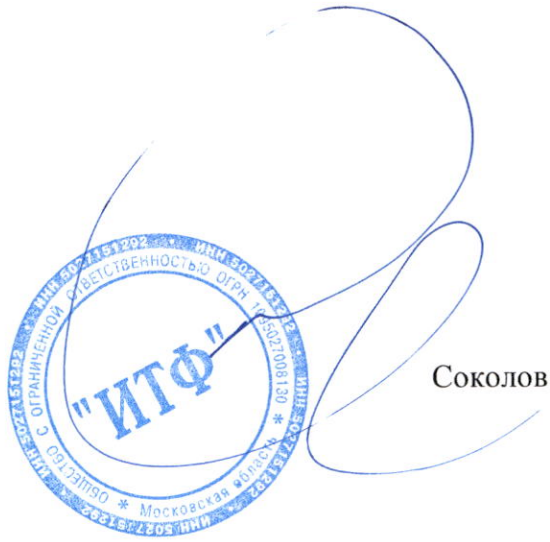
ООО «ИТФ»

115432, г. Москва, Проспект Андропова, дом 18, корпус 6, офис 4-01.

Тел.: (495) 933-14-58

Факс: (495) 626-56-58

www.italfarmaco.ru

Директор по регистрации  Соколов А.И.