

TƏSDİQ EDİLMİŞDİR
Azərbaycan Respublikası
Səhiyyə Nazirliyi
Farmakoloji və Farmakopeya
Ekspert Şurasının sədri

_____ E.M.Ağayev

“ 22 ” _Iyun_____ 2014-cü il

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

İMOVAN® örtüklü tabletlər
İMOVAN®

Beynəlxalq patentlydirilməmiş adı: Zopiklon

Tərkibi

Təsiredici maddə: 1 tabletin tərkibində 7,5 mq zopiklon vardır.

Köməkçi maddələr: buğda nişastas, kalsium hidrofosfat dihidrat, laktoza monohidrat, karboksimetil-nişasta natrium (A tipi), maqnezium stearat, hipromelloza, titan dioksid (E 171).

Təsviri

Ağ rəngli örtüklü, bir tərəfində bölmə xətti olan oval tabletlər.

Farmakoterapevtik qrupu

Yuxugətirici vasitə.

ATK kodu: N05CF01

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

Preparat NNDK-nın güclü təsiredici maddələrdən ibarət I nömrəli siyahısına aiddir.

Zopiklon siklopirrolon qrupuna aid olub yuxugətirici vasitə hesab edilir. Onun aşağıdakı farmakoloji xüsusiyyətləri vardır: yuxugətirici, sedativ, sakitləşdirici, antikonvulsant və miosakitleşdirici. Zopiklonun bu effektləri QAMK-omeqa makromolekulyar kompleksinə aid olan və xlor üçün neyronal ion kanallarının açılmasını formalaşdıran omeqa reseptorlarına (əvvəllər I və II tipli benzodiazepin reseptorları adı ilə tanınırdı) spesifik aqonistik təsirlərlə bağlıdır.

Zopiklon yuxulamağa qədər olan vaxtı, gecə və erkən ayılmaları azaltmaq, yuxunun davamiyyətini artırmaq, yuxunun və oyanmanın keyfiyyətini yaxşılaşdırmaq xüsusiyyətlərinə malikdir. Təvsiyə edilən dozalarda bu preparatdan istifadənin effekti, benzodiazepin qəbulu zamanı qeydə alınan effektdən fərqli olaraq, xarakterik elektroensefaloqrafik profil ilə uyğunlaşır. Polisomnoqrafiyanın nəticələri göstərir ki, yuxusuzluq xəstəliyindən əziyyət çəkən xəstələrdə zopiklon yuxunun I fazasını qısaldır və II fazasını uzadır, bununla yanaşı dərin yuxu mərhələsini (III və IV) və ya paradoksal

yuxunu (sürətli yuxu) qoruyub saxlayır, yaxud uzadır. Polisomnoqram qeydlərinin köməyi ilə ləğv etmə sindromunun obyektiv şəkildə öyrənilməsi preparatın 28 gün qəbulundan sonra əhəmiyyətli dərəcədə rikoşet yuxusuzluğu aşkara çıxarmamışdır. Digər araşdırmalar preparatın 17 həftəyə qədər qəbulu zamanı yuxugətirici effektin itməsi olmamasını nümayiş etdirmişdir.

Farmakokinetikası

Absorbsiyası

Zopiklon tez sorulur. Yemək qəbulu absorbsiyaya təsir etmir. Qan plazmasında maksimal konsentrasiya 1,5-2 saat ərzində alınır və daxilə 3,75 mq və 7,5 mq Zopiklon qəbul edildikdən sonra plazmada müvafiq olaraq təxminən 30 və 60 nq/ml-ə çatır. Preparatın absorbsiyası cinsdən asılı deyildir.

Paylanması

Qan plazmasının zülalları ilə birləşmə zəif (təxminən 45%) və doymamışdır. Zülal birləşməsi səviyyəsində digər preparatlarla qarşılıqlı əlaqə riski çox zəifdir. Preparat sistem qan dövrənində tez paylanır. Paylanma həcmi 91,8-104,6 litrdir.

Preparatın ana südündə konsentrasiyası plazmadakına bərabərdir. Hesablamalara görə, ananın 24 saat ərzində qəbul etdiyi preparatın ana südü ilə uşaq orqanizminə daxil olan miqdarı dozanın 1%-dən artıq deyildir.

Metabolizm

Preparatın təkrar qəbulundan sonra zopiklonun və onun metabolitlərinin kumulyasiyası baş vermir. Fərdlərarasıl fərqlər nəzərəcarpacaq dərəcədə deyildir.

İnsan orqanizmində zopiklon əsasən iki metabolit səviyyəsinə qədər intensiv şəkildə metabolizə edilir: N-oksid zopiklon və N-demetil zopiklon. *In vitro* araşdırmalar göstərir ki, P450 (CYP) 3A4 sitoxromu başlıca izofermentdir ki, bunun vasitəsilə zopiklonun metabolizmi və hər iki metabolitin yaranması baş verir. Bundan savayı, zopiklonun metabolizmində CYP2C8 fermenti iştirak edir ki, bunun vasitəsilə ikinci metabolit (N-demetil zopiklon) formalaşır. Sidiklə ifraz olunmanın nəticələrinə əsasən bu metabolitlərin yarım-ifrazat müddəti təxminən 4,5 və 7,4 saatdır.

İfraz olunması

Tövsiyə edilən dozalarda dəyişilməmiş zopiklonun yarım-ifrazat müddəti təxminən 5 saata bərabərdir. Dəyişilməmiş zopiklonun plazma klirensinin göstəriciləri (232 ml/dəq) ilə müqayisədə böyrək klirensinin aşağı olması (8,4 ml/dəq), onu göstərir ki, zopiklon klirensi əsasən metabolikdir. Zopiklon sərbəst metabolitlər şəklində (N-oksid və N-demetilin törəmələri) əsasən sidiklə (təxminən 80%) və nəcislə (təxminən 16%) ifraz olunur.

Xəstələrin xüsusi qrupları

- Yaşlı xəstələr

Qaraciyərdə metabolizmin cüzi azalmasına və yarım-ifrazat müddətinin təxminən 7 saata qədər uzanmasına baxmayaraq, hətta dəfələrlə təyin olunsa belə preparatın orqanizmdə kumulyasiyası müşahidə edilməmişdir.

- Böyrək çatışmazlığı olan xəstələr

Hətta uzunmüddətli istifadədən sonra belə zopiklon və onun metabolitlərinin kumulyasiyasına rast gəlinməmişdir. Zopiklonun dializ membranından daxil olmasına baxmayaraq, onun geniş paylanma həcminə görə doza həddinin aşılması zamanı hemodilaizlə müalicə az effektivdir.

- Qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələr

Qaraciyər sirrozu olan xəstələrdə zopiklon klirensi demetilləşmə prosesinin zəifləməsi ilə əlaqədar təxminən 40%-ə qədər azalır. Buna görə də bu cür xəstələrdə preparatın dozası dəyişdirilməlidir.

İstifadəsinə göstərişlər

Böyüklərdə keçici, situasiyadan asılı və xroniki yuxusuzluğun müalicəsi (gecə və erkən oyanmalar da daxil olmaqla, çətin yuxuya getmə).

Əks göstərişlər

- Zopiklona və ya preparatın digər komponentlərindən hər hansı birinə qarşı hiperhəssaslıq.
- Ağır psevdoparalitik miasteniya (myasthenia gravis).
- Kəskin tənəffüs çatışmazlığı.
- Ağır qaraciyər çatışmazlığı (kəskin və xroniki) (ensefalopatiyanın inkişaf etmə riski).
- Yuxuda ağır apnoe sindromu.
- 18 yaşa qədər yaş dövrü.
- Preparatın tərkibində buğda nişastasası olduğundan qlütenə qarşı hiperhəssaslıq və ya dözümsüzlük.
- Qalaktozaya dözümsüzlük, laktaza çatışmazlığı və ya qlükoza-qalaktoza malabsorbsiyası.

Ehtiyatla istifadə olunur

Anamnezində alkoqol, narkotik və ya dərman asılılığı olan şəxslərdə; eyni vaxtda alkoqol, yaxud digər psixotrop maddələr və ya preparatlar qəbul edən xəstələrdə (asılılığın inkişafı və ya sui-istifadə riskinin yüksək olması).

Hamiləlik və laktasiya dövrü dövründə istifadəsi

Preparatın hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi tövsiyə olunmur.

Zopiklondan hamiləliyin üçüncü trimestrində və ya doğuş vaxtı istifadə edilərsə, onda preparatın farmakoloji effektləri ilə əlaqədar yeni doğulmuşda hipotermiyanın, hipotoniyanın və tənəffüsün zəifləməsinin yaranmasını gözləmək olar.

Reproduktiv yaşda olan qadınlara İmovan® preparatının təyin edilməsi zamanı onları xəbərdar etmək lazımdır ki, hamiləliyi planlaşdırarkən, yaxud hamiləlik ehtimalı olduqda, onlar öz həkimləri ilə preparatın qəbulunun dayandırılması ilə bağlı məsləhətləşməlidirlər.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

- *Alkoqol ilə*
Alkoqol zopiklonun sedativ təsirini gücləndirə bilər. Zopiklonun və alkoqolun sinxron qəbulu məsləhət görülmür.
- *Mərkəzi sinir sisteminə zəiflədici təsir göstərən preparatlarla: neyroleptiklər, barbituratlar, yuxugətirici vasitələr, sakitləşdiricilər, sedativ effektiv antidepressantlar (amitriptilin, doksepin, mianserin, mirtazapin, trimiparin), narkotik analgetiklər və öskürək əleyhinə vasitələr (buprenorfindən başqa, buprenorfin ilə qarşılıqlı təsiri aşağıda verilmişdir), antiepileptik preparatlar, anestetiklər, sedativ effektiv antihistamin preparatları, mərkəzi təsirli hipotenziv vasitələr, baklofenlər, talidomidlər, pizotifenlər.*

Bu preparatların zopiklon ilə birgə qəbulu, tənəffüsün zəifləməsi də daxil olmaqla mərkəzi sinir sisteminə zəiflədici təsiri artırır (xüsusilə də morfin və barbituratların törəmələrinin qəbulu zamanı).

- *Trimipramin ilə*

Yuxarıda deyilənlərdən başqa zopiklon trimipraminin plazmada konsentrasiyasını və onun təsirini azaldır.

- *Bupenorfin ilə*

Tənəffüsün zəifləməsi riskinin yüksək olması, habelə ölümlə nəticələnmə.

- *Eritromisin, klaritromisin, ketokonazol, itrakonazol və ritonavir kimi CYP3A4 inhibitorları ilə*

Zopiklon CYP3A4-ün köməyi ilə metabolizə olunduğundan, CYP3A4 inhibitorları zopiklonun plazma konsentrasiyasını artırır. Onların sinxron qəbulu təyin edilərkən zopiklonun dozasının aşağı salınması tələb oluna bilər.

Eritromisinin zopiklonun farmakokinetikasına təsiri 10 nəfər könüllü sağlam şəxs üzərində tədqiq edilmişdir. Zopiklonun farmakokinetik əyrinin altında olan sahəsi (konsentrasiya-zaman) eritromisinin təyini ilə 80% artmışdır.

- *CYP3A4 induktorları: rifampisin, karbamazepin, fenobarbital, daziotu.*

Zopiklon CYP3A4-ün köməyi ilə metabolizə olunduğundan, CYP3A4 induktorları zopiklonun plazma konsentrasiyasını azalda bilər. Onların sinxron qəbulu təyin edilərkən zopiklonun dozasının artırılması tələb oluna bilər.

Xüsusi göstərişlər

Zopiklon kimi sedativ (yuxugətirici) vasitələrin qəbulu fiziki və psixoloji asılılıq və sui-istifadə vəziyyətinin yaranmasına gətirib çıxara bilər.

Asılılıq və ya sui-istifadə riski bu hallarda artır:

- Dozanın artırılması və müalicənin uzunmüddətli olması;
- Alkoqoldan və ya digər maddələrdən, yaxud dərman preparatlarından sui-istifadə;
- Alkoqol və digər psixotrop maddələrlə birgə istifadə;
- Həyəcanın olması.

Fiziki asılılıq yarandıqda müalicənin birdən kəsilməsi “ləğv etmə” sindromuna səbəb ola bilər (bax “Əks göstərişlər”).

Rikoşet yuxusuzluq

Yuxugətirici preparatlarla müalicənin dayandırılmasına cavab olaraq, sedativ (yuxugətirici) vasitələrin təyin olunması zərurətini yaratmış simptomların müvəqqəti olaraq güclənməsi sindromu yarana bilər.

Bu fenomenin yaranma riski zopiklon qəbulunun qəfil dayandırılması halında yüksək olduğundan, preparatın dozasını tədricən azaltmaq və xəstəni rikoşet yuxusuzluğun yaranma mümkünüyü və ehtiyat tədbirləri haqqında məlumatlandırmaq lazımdır.

Amneziya

Xüsusilə də yuxu yarımçıq kəsildikdə və ya preparatın qəbulundan sonra yatmağa getmə vaxtına qədər böyük zaman kəsiyi keçdikdə anteroqrad amneziya baş verə bilər. Anteroqrad amneziyanın baş vermə riskinin azaldılması məqsədilə bunları etmək lazımdır:

- tableti bilavasitə gecə yatmadan əvvəl qəbul etmək;
- minimum 6 saat fasiləsiz yuxunu təmin etmək.

Depressiya

Preparat depressiyanın müalicəsi üçün nəzərdə tutulmamışdır və hətta onun simptomlarını gizlədə bilər.

Uşaqlarda istifadəsi

Uşaqlar və 18 yaşına qədər gənclər üçün zopiklonun təhlükəsiz və effektiv dozası müəyyən edilməmişdir.

Digər psixi və paradoksal reaksiyalar

Somnambulizm və onunla əlaqədar davranış: yuxuda gəzmə və digər əlaqədar davranışlar, məsələn yuxuda ikən “avtomobil sürmək”, yemək hazırlamaq və yemək, telefonla danışmaq və bütün bu hallarla bağlı amneziya zopiklon qəbul edən və tam oyanmamış xəstələrdə qeydə alınmışdır. Alkoqol və ya MSS-ni daraldan digər dərman preparatlarının zopiklonla bərabər qəbulu qeyd edilən pozulmanın yaranma riskini artırır, belə ki, bu, zopiklonun maksimal sutkalıq dozadan artıq qəbul edilməsi zamanı baş verən hala uyğun gəlir. Davranışın bu cür pozulması halında preparatın qəbulunun dayandırılması tələb oluna bilər.

Nəqliyyat vasitələrini sürmə və idarə etmə qabiliyyətinə təsiri

Farmakoloji xüsusiyyətlərinə görə zopiklon nəqliyyat vasitələrini sürmə və idarə etmə qabiliyyətinə mənfi təsir göstərə bilər. Buna görə də müalicə müddətində bundan çəkinmək lazımdır.

İstifadə qaydası və dozası

Daxilə qəbul edilir.

Müalicə imkan daxilində qısamüddətli olmalıdır və dozanın azaldılması mərhələsi də daxil olmaqla dörd həftədən artıq olmamalıdır. Müalicənin maksimal icazə verilən müddətdən artıq uzadılması xəstənin təkrar yoxlanmasından sonra təyin edilir. Müalicəni adətən ən aşağı effektiv doza ilə başlamaq və maksimal dozanı aşmamaq lazımdır. Preparatı bilavasitə gecə yuxusuna hazırlaşmazdan öncə qəbul edirlər.

Müalicənin davam etmə müddəti

- Keçici yuxusuzluq: 2 gündən 5 günə qədər (məsələn, səyahət zamanı yer dəyişikliyi ilə əlaqədar);
- Situasiyadan asılı yuxusuzluq: 2 həftədən 3 həftəyə qədər;
- Xroniki yuxusuzluq: mütəxəssislə məsləhətləşmədən sonra uzunmüddətli müalicə təyin edilir.

Təvsiyə edilən dozalar

- Böyüklər üçün (65 yaşdan aşağı): təvsiyə edilən sutkalıq doza 7,5 mq-dır.
- Yaşlı xəstələr üçün (65 yaşdan yuxarı), qaraciyər funksiyası pozulmuş və ya orta dərəcəli tənəffüs çatışmazlığı olan xəstələr üçün: təvsiyə edilən sutkalıq doza 3,75 mq-dır. Yalnız müstəsna hallarda sutkalıq doza 7,5 mq-a qədər artırıla bilər.
- Böyrək çatışmazlığı olan xəstələr üçün: böyrək çatışmazlığı zamanı preparatın yaxud onun metabolitlərinin kumulyasiyası müşahidə edilməsə də, böyrək çatışmazlığı olan xəstələrin müalicəsini sutkalıq 3,75 mq doza ilə başlamaq lazımdır.

Bütün hallarda İmovan® preparatının sutkalıq dozası 7,5 mq-dan yuxarı olmamalıdır.

Əlavə təsirləri

- Ağızda acı tam (zopiklonun təyini zamanı ən çox rast gəlinən əlavə təsir).
- Baş gicəllənməsi, baş ağrısı, oyanmadan sonra qalıq yuxululuq; əzələ hipotoniyası, asteniya, libidonun aşağı düşməsi, diplopiya.
- Həzm sistemi pozulması: dispepsiya, ürəkbulanma, ağızda quruluq.

- Allergik dəri reaksiyaları: qaşınma və səpgilər, çox nadir hallarda angionevrotik ödemlərə və anafilaktik reaksiyalara rast gəlinir.
- Anteroqrad amneziya
Anteroqrad amneziyaya da rast gəlmək olur (onun yaranma riski dozaya mütənasib şəkildə artır).
- Psixi və paradoksal reaksiyalar
Nadir hallarda: gecə qarabasmaları, qıcıqlanmalar, çaşqınlıq, hallüsinasiya, aqressivlik, əhvalın pozulması, hərəkətlərin koordinasiyasının pozulması, depressiya vəziyyəti, amneziya ilə bağlı ola biləcək qeyri-adekvat davranış, yuxuda gəzmə.
- Fiziki və psixi asılılıq (hətta terapevtik dozalarda qəbul zamanı)
“Ləğvetmə” sindromu – müalicə bitdikdən sonra müşahidə edilmişdir (həmçinin bax “Xüsusi göstərişlər”). Onun simptomları müxtəlifdir və rikoşet yuxusuzluq, narahatlıq, tremor, güclü tərləmə, həyəcan, çaşqınlıq, baş ağrıları, ürək döyünmələri, taxikardiya, delirium, gecə qarabasmaları, hallüsinasiya və qıcıqlanmalar formasında əmələ gələ bilər. Çox nadir hallarda qıcolma tutmalarının baş verməsi mümkündür.
- “Qaraciyər” fermentlərinin artması
Tək-tək hallarda transaminazaların və/və ya qələvi fosfatazanın plazma konsentrasiyalarının əhəmiyyətsiz dərəcədə artması qeydə alınmışdır.

Doza həddinin aşılması

Əlamətləri və simptomları

Doza həddinin aşılması, adətən qəbul edilmiş preparatın miqdarından asılı olaraq, yuxululuqdan komaya qədər mərkəzi sinir sisteminə müxtəlif dərəcədə təsirin simptomları şəklində özünü göstərir. Yüngül hallarda simptomlar yuxululuq, şüurun qarışması və apatiya şəklində müşahidə edilir. Daha ciddi hallarda ataksiya, letargiya, hipotoniya, tənəffüsün zəifləməsi və koma kimi simptomlar ola bilər. Nadir hallarda atriointrikulyar blokadaya rast gəlinir. Preparat mərkəzi sinir sisteminə təsir edən (alkoqol daxil olmaqla) digər vasitələrlə birgə qəbul edilmədikdə doza həddinin aşılması həyat üçün təhlükə törətmir. Yanaşı xəstəlik və xəstənin zəifləmiş vəziyyəti kimi digər risk faktorları simptomları gücləndirə və hətta (çox nadir hallarda) ölümə gətirib çıxara bilər.

Müalicəsi

Zərurət yarandıqda stasionar şəraitdə simptomatik və dəstəkləyici terapiya tövsiyə olunur. Tənəffüs və ürək-damar funksiyalarına xüsusi önəm vermək lazımdır. Mədənin yuyulması və ya aktivləşdirilmiş kömürün qəbulu preparatın qəbulundan qısa müddət sonra aparıldıqda effektivdir. Zopiklonun geniş paylanma həcminə görə hemodializin az əhəmiyyəti vardır. Flumazenil antidot kimi istifadə edilə bilər.

Buraxılış forması

Örtüklü tabletlər - 7,5 mq

10 tablet, PVC/alüminium folqadan hazırlanmış blisterdə. 2 blister içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

20 tablet, PVC/alüminium folqadan hazırlanmış blisterdə. İstifadə üzrə təlimatla birlikdə 1 blister içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti

30°C-dən yüksək olmayan temperaturda, quru və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır. NNDK-nın güclü təsiredici maddələrdən ibarət 1 nömrəli siyahısı.

Yararlılıq müddəti

3 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı

Sanofi Vintrop İndastri, Fransa

De Şuazi le Bak küç. 56

60205 Kompyen, Fransa.

Qeydiyyat şəhadətnaməsinin sahibi

Sanofi-Aventis Fransa

1-13, bulvar Romen Rollan 75014 Paris, Fransa