

**ZOLAREM 0.5**

**ЗОЛАРЕМ 0.5**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**1. Търговско наименование на лекарствения продукт**

Zolarem 0.5

**2. Количествен и качествен състав**

Alprazolam 0.50 mg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВООПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 1-4393/20.11.01

612 / 25.09.01, *Вен*

**3. Лекарствена форма**

Таблетки

**4. Клинични данни**

**4.1. Терапевтични показания**

- състояния на тревожност;
- тревожност, свързана с депресия;
- панически разстройства с или без агорафобия

**4.2. Дозировка и начин на приложение**

При дозиране трябва да се приложи индивидуален подход, за постигане на максимално добри резултати. Обичайните дневни дози, изложени по-долу отговарят на нуждите на повечето пациенти, но при някои хора се налага завишаване на дозите. В тези случаи дозировката трябва да се увеличава внимателно, за да се избегнат неблагоприятни реакции.

*Състояния на тревожност и преходни симптоми на тревожност:* Лечението на пациенти с тревожност трябва да бъде започнато с доза от 0.25 до 0.5 мг приемана три пъти дневно. Тази доза може да бъде увеличена за постигане на максимален терапевтичен ефект, в интервал от три до четири дни, до достигане на максимална доза от 4 мг дневно, разпределена на части. Препоръчва се започване на лечението с минималната ефективна доза, като при това се прави честа преоценка на необходимостта от продължително лечение. Рискът от поява на зависимост нараства с увеличаване на дозите и продължителността на лечението.

При пациенти в напреднала възраст, при такива с напреднало заболяване на черния дроб или при пациенти страдащи от старческа немощ, обичайната начална доза е 0.25 мг, приемана два или три пъти дневно. При нужда и добра поносимост дозата може да бъде увеличавана постепенно. Пациентите в напреднала възраст могат да бъдат особено чувствителни към действието на бензодиазепините.

*Панически разстройства.* Успешното лечение на пациенти, страдащи от паническо разстройство, се нуждае от Золарем в дози, по-високи от 4 мг дневно. При изследвания,



проведени за установяване на ефикасността на Золарем при лечение на панически разстройства, са използвани дози от 1 до 10 мг дневно. Прилаганата средна доза е приблизително 5 до 6 мг дневно. От участвалите в проучването около 1700 пациенти, около 300 са получавали максималната доза Золарем от над 7 мг дневно, включително около 100 пациенти, които са получили максимални дози от над 9 мг дневно. При единични случаи се е наложило дозировка от точно 10 мг. дневно, за постигане на успешен резултат. Преустановяването на лечението със Золарем трябва да става с постепенно намаляване на дозата, за да се избегнат симптоми на отнемане(виж т.4.4.).Препоръчва се дневната доза да бъде намалявана с не повече от 0.5 мг всеки три дни. Някои пациенти се нуждаят дори от по-бавна редукция в дозата.

#### 4.3. Противопоказания

Назначаването на Золарем е противопоказно при пациенти с доказана свръхчувствителност към алпразолам, някоя от съставките на лекарствената форма или други бензодиазепини. Золарем може да бъде прилаган при пациенти с широкоъгълна глаукома, които получават подходящо лечение, но е противопоказан при пациенти с остра тесноъгълна глаукома. Противопоказан е при myasthenia gravis.

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с нарушена чернодробна, бъбречна или белодробна функция трябва да се спазват обичайните в тези случаи предпазни мерки при назначаване на Золарем. Състояния на тревожност и напрегнатост, свързани със стрес в ежедневието, не са показани за лечение с бензодиазепини, включително и със Золарем. Не е установена ефективността на алпразолам за продължително лечение на състояния на тревожност. Лечението със Золарем не трябва да продължава повече от 4 седмици с последваща преценка на клиничното състояние.

Не е доказана ефективността на Золарем при депресия с психотичен характер, биполарни нарушения или при ендогенна депресия. Както и при други психотропни лекарства, е необходимо да се взимат съответни предпазни мерки при лечение на пациенти с панически разстройства, депресия или такива, за които има причина да се очакват прикрити суицидни мисли и намерения.

Зависимост и синдром на отнемане, включително припадъци: Някои нежелани, в това число и животозастрашаващи клинични прояви, са пряка последица от физическа зависимост към Золарем. Те включват спектър от симптоми на синдрома на отнемане, най-важен от които е припадъкът. Дори при сравнително краткотрайно приложение на дозите, препоръчани за лечение на преходна тревожност и състояния на тревожност (т.е. 0.75 до 4.0 мг дневно), съществува риск от поява на зависимост. Данните от постмаркетинговите проучвания сочат, че рискът от пристрастяване и степента на неговата сериозност са по-големи при пациенти, лекувани със сравнително високи дози (над 4 мг дневно) и за по-продължителни периоди от време (над 8 - 12 седмици).

Тъй като лечението на паническото разстройство често налага назначаването на средни дневни дози от Золарем над 4 мг, то рискът от поява на зависимост при пациенти с паническо разстройство може да бъде по-голям от тези, с по-лека форма на тревожност. Опитът от проучвания, направени върху произволно плацебо-контролирано прекъсване на лекарството при пациенти с паническо разстройство, сочи висока степен на възвръщане на симптомите и симптоми на отнемане при пациенти, лекувани със Золарем в сравнение с такива, лекувани с плацебо.



При контролирани клинични изпитвания 63 произволно избрани пациенти са били лекувани със Золарем и са били наблюдавани специално симптомите на отнемане. Проявили са се следните симптоми на отнемане:

Повишена сензорна перцепция, затруднена концентрация, дизосмия, замъглено съзнание, парестезии, мускулни крампи и потрепвания, диария, замъглено зрение, намаляване на апетита и загуба на тегло. Други симптоми като безпокойство и инсомния са били често наблюдавани при прекратяване приема на лекарството, но не може да бъде определено дали те са в резултат на възобновяване на болестта, или на синдрома на отнемане.

Появата на припадъци, свързани със Золарем, са наблюдавани след спиране на лекарството или намаляване на дозата при 8 от 1980 пациенти с паническо разстройство или при пациенти, участвали в клинични изпитвания, където дозите на Золарем са били по-високи от 4 мг. дневно в продължение на повече от три месеца.

Золарем трябва да се предписва особено внимателно на пациенти, които имат склонност към злоупотреба с лекарства (като алкохолици и токсикомани), поради тяхното предразположение към привикване и зависимост.

*Приложение в педиатрията:* Безопасността и ефективността при деца на възраст под 18 години не са доказани.

#### **4.5. Лекарствени взаимодействия**

Бензодиазепините, включително и алпразолам, упражняват допълнителен депресивен ефект върху централната нервна система, когато се прилагат едновременно с други психотропни медикаменти, антиконвулсивни средства, антихистамини, алкохол и други лекарства, които сами по себе си действат депресивно върху централната нервна система.

Равновесните плазмени концентрации на имипрамин и дезипрамин са се увеличили съответно с 31% и 20%, след като са били прилагани едновременно със Золарем на таблетки, в дози до 4 мг дневно. Клиничното значение на тези промени е неизяснено.

Проучени са фармакокинетичните взаимодействия на бензодиазепините с други лекарства. Например, клирънсът на алпразолам може да бъде забавен и от съвместното приемане на перорални контрацептиви и симетидин. Клиничното значение на тези взаимодействия е неизяснено.

#### **4.6. Бременност и лактация**

*Бременност:* Тератогенни ефекти: Бременност категория D. Бензодиазепините са потенциални причинители на ембрионални аномалии, ако се прилагат по време на бременност. Ако Золарем се приема по време на бременност или пациентката забременее по време на лечението с това лекарство, тя трябва да бъде уведомена за потенциалния риск за ембриона. Поради натрупания опит с останалите лекарства от класа на бензодиазепините се приема, че Золарем е в състояние да увеличи риска от подобни аномалии, когато се прилага при бременни жени в първото тримесечие от бременността. Тъй като употребата на тези лекарства обикновено не се налага по спешност, тяхното приложение по време на първото тримесечие от бременността трябва почти винаги да се избягва. Трябва да се има предвид възможността една жена в детеродна възраст да е бременна по време на назначаване на терапията. Пациентите трябва да се съветват, че при възникнала бременност по време на терапията или при намерение да се забременее, те трябва да обсъдят със своя лекар възможността за спиране на лекарството.



Нетератогенни ефекти: Трябва да се има предвид, че дете, родено от майка, приемаща бензодиазепини, е подложено на риск от появата на симптоми на отнемане през постнаталния период. В допълнение на това, се наблюдават неонатална слабост или отпуснатост и респираторни проблеми при деца родени от майки, лекувани с бензодиазепини.

*Родилни болки и раждане:* Золарем няма доказана употреба по време на родилни болки и раждане.

*Кърмене:* Доказано е, че бензодиазепините се отделят в майчиното мляко. Следователно може да приемем, че същото важи и за алпразолам. Постоянното приемане на диазепам от кърмачки прави децата сънливи и води до загуба на тегло. По правило не бива да се кърми по време на лечение със Золарем.

#### **4.7. Влияние върху способността да се шофира и борави с машини**

Докато пациентът не изпита влиянието на лекарството върху себе си, той не бива да шофира и да борави с потенциално опасни машини.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите лекарствени реакции, които може да настъпят при прилагането на Золарем обикновено се наблюдават в началото на терапията и отзвучават при продължаване на лечението. В общия случай, най-често срещаните нежелани реакции са последица от фармакологичната активност на алпразолам, т.е. сънливост и световъртеж.

Данните, изложени по-долу, са получени въз основа на честотата на нежеланите клинични прояви сред пациенти, участвали при следните условия: сравнително кратко продължили (т.е. 4 седмици) плацебо-контролирани клинични изпитвания при дози достигащи до 4 мг дневно Золарем (при лечение на състояния на тревожност или за краткотрайно облекчаване на симптоми на тревожност) и краткосрочни (до 10 седмици) плацебоконтролирани клинични изпитвания при дози достигащи до 10 мг дневно Золарем при пациенти с паническо разстройство, придружено или не от агорафобия.

Централна нервна система: Сънливост; Замаяност; Депресия; Главоболие; Обърканост; Инсомния; Нервност; Синкоп; Световъртеж; Акатизия; Умора/Сънливост, нарушения в паметта, понижено либидо, нарушена координация.

Стомашно-чревни: Сухота в устата; Запек; Диария; Гадене/Повръщане; Увеличено слюноотделяне.

Сърдечно-съдови: Тахикардия/Палпитации; Хипотония.

Сетивни: Замъглено зрение, Тинитус

Мускулно-скелетни: Скованост; Тремор.

Кожни: Дерматит; Алергия.



Други:

Назална конгестия; Увеличаване на теллото;

Намаляване на теллото; Менструални смущения, инконтиненция, ретенция на урина; нарушена чернодробна функция.

#### 4.9. Предозиране

Симптоматиката на предозиране на Золарем включва: сомнолентност, обърканост, нарушена координация, забавени рефлексии и кома. Доказано е, че предозирането на Золарем може да доведе до смърт, както е и при останалите бензодиазепини. В допълнение на това, случаи с фатален изход са регистрирани при пациенти, комбинирали прием на бензодиазепин, включително алпразолам, и алкохол. Нивото на алкохола при някои от тези пациенти е било по-ниско от смятаното за смъртоносно.

*Общи мерки при предозиране:* Регистрирани са малко случаи на предозиране със Золарем таблетки. Както при всички случаи на предозиране на лекарства, трябва да се следят дишането, пулсът и кръвното налягане. Заедно с промивка на стомаха се предприемат общоприетите интензивни мерки като: обдишване, интравенозно вливане на течности. При силно понижаване на кръвното налягане, може да се приложат вазопресори. Диализата е с ограничен ефект. Както и при всички случаи на преднамерено свръхдозироване на лекарства, трябва да се има предвид, че може да са погълнати множество лекарствени продукти.

### 5. Фармакологични свойства

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Предполага се, че агентите на централната нервна система от класа на 1,4 бензодиазепините упражняват своето влияние като се свързват на няколко места с пространствено-специфични рецептори вътре в централната нервна система. Точният им механизъм на действие е неизвестен. Клинично изразено, всички бензодиазепини причиняват дозо-зависимо сънливopodobно депресивно влияние върху централната нервна система, вариращо от леко затруднение при изпълнение на задачи, до хипноза.

#### 5.2. Фармакокинетични свойства

При перорално приложение, алпразолам се абсорбира бързо. Максимални плазмени концентрации се достигат от един до два часа след приема. Плазмените нива са пропорционални на приетата доза; при доза варираща от 0.5 до 3.0 мг., се наблюдават плазмени нива от 8.0 до 37 нг/мл. Количественият анализ показва, че средният плазмен полуживот на алпразолам е около 11.2 часа ( вариращ между 6.3 - 26.9 часа) при здрави възрастни.

Количествено преобладават два метаболитни продукта:  $\alpha$ -хидрокси-алпразолам и бензофенон. Биологичната активност на  $\alpha$ -хидрокси-алпразолам е приблизително 50% от тази на алпразолам. Бензофенонът е практически неактивен. Плазмените нива на тези метаболитни продукти са изключително ниски, което изключва възможността за точно фармакокинетично описание. Все пак, техният полуживот се оказва със същата величина като тази на алпразолам. Алпразолам и неговите метаболитни продукти се екскретират предимно с урината.



Все още не е уточнена способността на алпразолам да стимулира човешката чернодробна ензимна система. Все пак, това не е типично за бензодиазепините като цяло. Нещо повече, алпразолам не е повлиял върху плазмените нива на варфарина или протромбин при мъже доброволци, приемали варфарин перорално.

In vitro алпразолам се в свързва 80% със серумните протеини.

При различни болестни състояния, в това число алкохолизъм, нарушена функция на черния дроб и нарушена функция на бъбреците се наблюдават изменения в абсорбцията, разпределението, метаболизма и екскрецията на бензодиазепините. Изменения се наблюдават и при по-възрастните пациенти. Изследван е средният полуживот от 16.3 часа на алпразолам при здрави по-възрастни хора (с обхват: 9.0-26.9 часа, n=16), в сравнение с този от 11.0 часа (с обхват: 6.3-15.8 часа, n=16) при здрави възрастни индивиди. Едновременният прием на перорални контрацептиви от здрави жени е увеличил полуживотът на алпразолам в сравнение с този при здрави жени (средно: 12.4 часа, n=11 срещу 9.6 часа, n=9). Наблюдава се удължаване на средния полуживот на алпразолам от 12.4 часа (с обхват: 7.2-18.4 часа, n=9) на 16.6 часа (с обхват: 10.0-24.3 часа, n=9) при едновременен прием на циметидин от същите здрави хора. При пациенти с дисфункция на черния дроб при алкохолизъм, полуживотът на алпразолам варира между 5.8 и 65.3 часа (средно: 19,7 часа, n=17), в сравнение с 6.3 и 26.9 часа (средно =11.4 часа, n=17) при здрави хора. При хора с наднормено тегло алпразолам има полуживот с продължителност между 9.9 и 40.4 часа (средно=21.8 часа, n=12), в сравнение с: между 6.3 и 15.8 часа (средно=10.6 часа, n=12) при здрави хора.

Поради сходството му с останалите бензодиазепини, се приема, че алпразолам преминава през плацентата и в майчиното мляко.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Въз основа на предклиничните данни, цитирани в точка 5 от Фармакологичната оценка на лекарството Золарем (Алпразолам) може да се заключи, че не съществува вероятност за нежелани токсични реакции при хора, тъй като известните промени, наблюдавани при животни са резултат от прилагането на дози от няколко стотин до хиляда пъти по-големи от максималната дневна доза при хора.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1 Списък на ексципиентите**

Docusate sodium, Microcrystalline cellulose, Lactose, Magnesium stearate, Polyvidone, Potato Starch, Talc, Chloroform\*, Methanol\*, Purified water\*.  
(\* Тези съставки не присъстват в окончателния продукт).

### **6.2. Несъвместимости**

Няма

### **6.3. Срок на годност** Пет години



**6.4. Предпазни мерки при съхранение**

Да се съхранява на хладно, сухо и защитено от светлина място.

**6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Шише от тъмно стъкло, с HDPE капачка.  
Картонена кутия с данните на производителя с 30 таблетки.

**6.6 Инструкции за употреба**

Няма

**7. Притежател на разрешението за употреба.**

Aegis Ltd  
P.O. Box 28629  
2081 Nicosia  
CYPRUS

**8. Номер на търговската регистрация**

14655

**9. Дата на първоначално/подновено разрешение за употреба.**

28/03/1994

**10. Дата на последната редакция на текста**

08.05.01

