

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
КСАНАКС SR 0,5 mg, 1 mg & 2 mg таблетки с удължено освобождаване

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КСАНАКС SR 0,5 mg таблетки с удължено освобождаване
XANAX SR 0,5 mg prolonged release tablets
КСАНАКС SR 1 mg таблетки с удължено освобождаване
XANAX SR 1 mg prolonged release tablets
КСАНАКС SR 2 mg таблетки с удължено освобождаване
XANAX SR 2 mg prolonged release tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>9900226/27/28</u>
Разрешение № <u>13517-9, 18. 09. 2012</u>
Одобрение № /.....

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

КСАНАКС SR таблетки с удължено освобождаване от 0,5 mg, 1 mg и 2 mg
Активното вещество в КСАНАКС SR таблетки с удължено освобождаване е съответно 0,5 mg, 1 mg или 2 mg алпразолам (*alprazolam*).

КСАНАКС SR съдържа лактоза.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

КСАНАКС SR 0,5 mg таблетки с удължено освобождаване: сини кръгли таблетки с удължено освобождаване с надпис "P&U 57" от едната страна.
КСАНАКС SR 1 mg таблетки с удължено освобождаване: бели кръгли таблетки с удължено освобождаване с надпис "P&U 59" от едната страна.
КСАНАКС SR 2 mg таблетки с удължено освобождаване: сини петогълни таблетки с удължено освобождаване с надпис "P&U 66" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Алпразолам е показан за лечение на:
- Тревожност
 - Смесени тревожно-депресивни състояния
 - Тревожност, смесени тревожно-депресивни състояния или депресия, свързана с други функционални или органични заболявания
 - Панически разстройства

4.2 Дозировка и начин на приложение

Алпразолам SR таблетки: Препоръките за дозиране на алпразолам SR таблетки (алпразолам таблетки с удължено освобождаване) се базират на сравнимия фармакокинетичен профил при здрави лица, на които е даден алпразолам таблетки три или четири пъти дневно или алпразолам таблетки с удължено освобождаване два пъти дневно.

Продължителност на лечението: Лечението с алпразолам трябва да бъде възможно най-кратко. Състоянието на пациента трябва да се преоцени не по-късно от 4 седмици след започване на лечението. Общата продължителност на лечение при състояния на тревожност е 8-12 седмици.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
КСАНАКС SR 0,5 mg, 1 mg & 2 mg таблетки с удължено освобождаване

Има данни, подкрепящи употребата до 6 месеца при тревожност и депресия и до 8 месеца при лечение на панически разстройства.

Прекратяване на лечението: За прекратяване на лечението с алпразолам дозировката трябва да бъде намалена постепенно в съответствие с добрата медицинска практика. Препоръчва се дневната дозировка на алпразолам да бъде намалявана с не повече от 0,5 mg на всеки 3 дена. При някои пациенти може да е необходимо дори още по-бавно намаляване на дозировката.

Педиатрична популация: Безопасността и ефективността не са установени при деца под 18-годишна възраст и по тази причина не се препоръчва употребата на алпразолам.

КСАНАКС SR (алпразолам) таблетки с удължено освобождаване		
Показание или популация	Обичайна начална доза (при поява на нежелани реакции дозата трябва да бъде намалена)	Обичаен диапазон на дозиране
Тревожност	1 mg дневно еднократно или разделен в два приема	От 0,5 до 4 mg дневно еднократно или разделени в два приема
Панически разстройства	От 0,5 до 1,0 mg преди лягане или 0,5 mg два пъти дневно	Дозата трябва да бъде съобразена с индивидуалния отговор на пациента, а увеличаването ѝ трябва да става с не повече от 1 mg/ден на всеки 3 до 4 дни. [В клинични проучвания средната поддържаща доза е била между 5 и 6 mg/ден еднократно или разделени в две дози дневно, като отделни пациенти са се нуждаели от максимум 10 mg/ден.]
Гериатрични пациенти	От 0,5 до 1 mg дневно еднократно или разделен в два приема	От 0,5 до 1 mg/ден, при необходимост и добра поносимост дозата може да бъде постепенно увеличена

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към други бензодиазепини.

Бензодиазепините са противопоказани също и при пациенти с миастения гравис, тежка дихателна недостатъчност, синдром на сънна апнея, тежка чернодробна недостатъчност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Необходимо е повишено внимание при лечение на пациенти с нарушена бъбречна функция или лека до умерена чернодробна недостатъчност..

При първични и вторични депресивни разстройства могат да се наблюдават и панически разстройства, а сред нелекувани пациенти се съобщава за нарастване на случаите на самоубийство. Следователно, при лечение с по-високи дози алпразолам на пациенти с панически разстройства трябва да се прилагат същите предпазни мерки, както при приложение на което и да е психотропно лекарство при лечението на пациенти с депресия или такива, при които има основания да се очакват прикрити суицидни мисли или планове.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
КСАНАКС SR 0,5 mg, 1 mg & 2 mg таблетки с удължено освобождаване

При пациенти с тежка депресия или тревожност, свързана с депресия не бива самостоятелно да се предписват бензодиазепини и бензодиазепинови аналози за лечение на депресия, тъй като те могат да ускорят самоубийството или да увеличат риска от самоубийство. По тази причина алпразолам трябва да се прилага с внимание и предписваната доза трябва да бъде ограничена при пациенти със симптоми на депресивни разстройства или суицидни мисли.

Ефикасността и безопасността на алпразолам не е установена при деца и юноши на възраст под 18 години; по тази причина прилагането му не се препоръчва.

При възрастни и/или изтощени пациенти се препоръчва прилагането на най-ниската ефективна доза, за да се избегне рискът от развитие на атаксия или свръхседация.

Бензодиазепините трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или наркотици (вж. т.4.5).

Зависимост

При употребата на бензодиазепини, включително и алпразолам, може да настъпи привикване и психическа/физическа зависимост. Както и при другите бензодиазепини, рискът от зависимост нараства при по-високи дози и продължителна употреба, и се увеличава допълнително при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или лекарства. Зависимост може да се развие и при терапевтични дози и/или при пациенти без индивидуални рискови фактори. Рискът от развитие на зависимост е повишен при комбиниране на повече от един бензодиазепин, независимо от анксиолитичното или сънотворно показание. Съобщава се и за случаи на злоупотреба.

Симптоми на отнемане:

След като веднъж се е развила физическа зависимост, бързото намаляване или рязкото спиране на лечението с бензодиазепини, включително и алпразолам, ще бъде съпроводено от синдром на отнемане. Симптомите могат да бъдат главоболие, мускулна болка, тревожност, напрежение, безпокойство, объркване, раздразнителност и безсъние. В тежки случаи могат да възникнат следните симптоми: дереализация, деперсонализация, хиперакузис, скованост и изтръпване на крайниците, свръхчувствителност към светлина, шум и физически контакт, халюцинации или епилептични припадъци.

При прекратяване на лечението с алпразолам дозировката трябва да бъде намалявана постепенно в съответствие с изискванията на добрата медицинска практика. Препоръчва се дневната доза на алпразолам да бъде намалявана с не повече от 0,5 mg на всеки три дена. При някои пациенти може да е необходимо дори още по-бавно намаляване на дозата.

Продължителност на лечението

Лечението трябва да продължава възможно най-кратко (вж точка 4.2), в зависимост от конкретната индикация, но не бива да надвишава 8 до 12 седмици за тревожност и депресия и 8 месеца за панически разстройства, включително процеса на понижаване на дозата. Продължителност, надвишаваща посочената не бива да се случва без преоценка на ситуацията.

Препоръчва се да се информират пациентите в началото на лечението, че то ще бъде с ограничена продължителност и да им се обясни как дозата ще бъде прогресивно понижена. Важно е да се обясни на пациента вероятността за рибанд феномен, като по този начин се намали тревожността от тези симптоми, в случай че те се появят при спиране на лечението. Има данни, че при бензодиазепини с кратко действие, симптомите на отнемане могат да се проявят и в интервалите между дозите, особено когато дозите са високи.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
КСАНАКС SR 0,5 mg, 1 mg & 2 mg таблетки с удължено освобождаване

Когато се прилагат бензодиазепини с продължително действие е важно да не се променя терапията към бензодиазепини с кратко действие, тъй като може да се развият симптоми на отнемане.

Амнезия

Бензодиазепините могат да предизвикат антероградна амнезия. Това състояние се проявява по-често няколко часа след поглъщане на продукта.

Психични и парадоксални реакции

При употребата на бензодиазепини се наблюдават реакции като безпокойство, агитация, раздразнителност, агресивност, видения, ярост, кошмари, халюцинации, психози, неадекватно поведение и други нежелани поведенчески реакции. При проявяване на някоя от тези реакции, прилагането на лекарствения продукт трябва да бъде прекратено. По-вероятно е тези реакции да настъпят при деца и хора в старческа възраст.

Поносимост

След продължителна употреба на бензодиазепини в рамките на няколко седмици може да се наблюдава известна загуба на сънотворния ефект.

КСАНАКС SR съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lарр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Алпразолам се отпуска по специално лекарско предписание.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Бензодиазепините имат адитивен потискащ ефект върху ЦНС при едновременно приложение с алкохол или други лекарства, потискащи ЦНС. Едновременен прием с алкохол не е препоръчителен. Алпразолам трябва да се прилага с внимание при комбиниране с потискащи ЦНС лекарства. При едновременно прилагане с антипсихотици (невролептици), сънотворни, анксиолитици/седативни лекарства, антидепресанти, наркотични аналгетици, антиепилептични продукти, анестетици и седативни антихистамини може да се наблюдава усилване на потискащите ефекти върху ЦНС. В случай на прилагане на наркотични аналгетици, може да се наблюдава усилен еуфория, която да доведе и до повишена психическа зависимост.

При едновременно приложение на алпразолам и лекарства, повлияващи неговия метаболизъм, могат да настъпят фармакокинетични взаимодействия.

СУРЗА инхибитори

Вещества, които инхибират определени чернодробни ензими (по-специално цитохром Р4503А4), могат да повишат концентрацията на алпразолам и да засилят неговото действие. Данни от клинични проучвания с алпразолам, *in vitro* проучвания с алпразолам и клинични проучвания с лекарства, които се метаболизират подобно на алпразолам, дават доказателства за различни степени на взаимодействие и възможно взаимодействие на алпразолам с редица лекарства. Въз основа на степента на взаимодействие и вида на наличните данни се дават следните препоръки:

- Не се препоръчва едновременното приложение на алпразолам и кетоназол, итраконазол или други азолови антимиотични средства.
- Препоръчва се повишено внимание и евентуално намаление на дозата при едновременно приложение на алпразолам с нефазодон, флувоксамин и циметидин.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
КСАНАКС SR 0,5 mg, 1 mg & 2 mg таблетки с удължено освобождаване

- Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение на алпразолам и флуоксетин, пропоксифен, перорални контрацептиви, дилтиазем, или макролидни антибиотици като еритромицин и тролеандомицин.

СУРЗА4 индуктори

Тъй като алпразолам се метаболизира от СУРЗА4, индуктори на този ензим могат да повишат метаболизма на алпразолам.

Взаимодействията между инхибитори на HIV-протеазата (напр. ритонавир) и алпразолам са сложни и време-зависими. Ниски дози ритонавир водят до голямо нарушение на клирънса на алпразолам, удължаване на неговото време на полуелиминиране и засилени клинични ефекти. При продължителната експозиция на ритонавир, обаче, индукцията на СУРЗА4 противодейства на тази инхибиция. Това взаимодействие налага съобразяване на дозата или спиране на алпразолам.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните относно тератогенността и ефектите върху послеродовото развитие и поведение след лечение с бензодиазепини са противоречиви.

Голямо количество данни, основани на кохортни проучвания показват, че експозиция на бензодиазепини през първия триместър на бременността не е свързана с повишен риск от значими малформации. Въпреки това някои ранни епидемиологични проучвания случай – контрола са установили двукратно увеличение на риска от цепки на устните и небцето.

Лечението с високи дози бензодиазепини по време на втория и/или третия триместър на бременността показва понижени фетални активни движения и вариабилност на феталния сърдечен ритъм.

Когато трябва да се започне лечение по медицински причини по време на последните етапи от бременността, дори и в ниски дози, може да се наблюдава "floppy infant" синдром (синдром на отпуснатото кърмаче), включващ аксиална хипотония и проблеми със сученето, които могат да доведат до недостатъчно наддаване на тегло. Тези симптоми са обратими, но могат да продължат от 1 до 3 седмици, в зависимост от полуживота на продукта. При високи дози при новородените могат да се наблюдават подтискане на дишането или апнеа и хипотермия. В допълнение няколко дни след раждането могат да се наблюдават симптоми на отнемане при новороденото със свръхвъзбудимост, агитация и тремор, дори ако не е наблюдаван синдром на отпуснатото кърмаче. Появата на симптомите на отнемане след раждането зависи от полуживота на субстанцията.

Алпразолам не бива да бъде прилаган по време на бременността, освен ако това не се налага от клиничното състояние на жената. Ако алпразолам се прилага по време на бременност или ако пациентката забременее, докато приема алпразолам, трябва да и бъде разяснена потенциалната опасност за плода.

Ако лечението с алпразолам е необходимо по време на последните етапи от бременността, трябва да се избягват високите дози и новороденото да се проследи за симптоми на отнемане или синдром на отпуснатото кърмаче.

Кърмене

Алпразолам се екскретира в ниска степен в кърмата. Въпреки това, по време на употреба на алпразолам не следва да се кърми.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КСАНАКС SR 0,5 mg, 1 mg & 2 mg таблетки с удължено освобождаване

Седация, амнезия, влошена концентрация и нарушена мускулна функция може негативно да повлияят способността за шофиране и работа с машини. При недостиг на сън, вероятността за нарушаване на концентрацията може да се повиши (вж. точка 4.5).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани и докладвани по време на лечението с алпразолам, със следните честоти: (много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10), нечести (> 1/1 000, <1/100) и редки (<1/1 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на ендокринната система	Нечести	Хиперпролактинемия
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Понижен апетит
Психични нарушения	Чести	Объркване, депресия,
	Нечести	Халюцинации, ярост, агресивно поведение, враждебно поведение, тревожност, ажитация, промени в либидото, безсъние, абнормно мислене, нервност, психомоторна хиперактивност
Нарушения на нервната система	Много чести	Седация, сънливост
	Чести	Атаксия, нарушения в координацията, паметови нарушения, дизартрия, нарушена способност за концентрация, замаяност, главоболие, световъртеж
	Нечести	Амнезия, дистония, тремор
	С неизвестна честота	Вегетативни прояви
Нарушения на очите	Чести	Замъглено зрение
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Констипация, гадене
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Нарушена чернодробна функция, жълтеница
	С неизвестна честота	Хепатит



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
КСАНАКС SR 0,5 mg, 1 mg & 2 mg таблетки с удължено освобождаване

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Дерматит
	С неизвестна честота	Ангиедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Мускулна слабост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Инконтиненция, задръжка на урината
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Сексуални нарушения, нередовна менструация
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора, раздразнителност
	С неизвестна честота	Периферен оток
Изследвания	Нечести	Промяна в телото, повишено вътреочно налягане

4.9 Предозиране

Както и при другите бензодиазепини, предозирането не би следвало да представлява заплаха за живота, освен ако не е в комбинация с други вещества, потискащи ЦНС (включително алкохол). При овладяване на свръхдозата, трябва да се има предвид, че може да са приети повече от един агенти.

След предозиране с перорални бензодиазепини трябва да се индуцира повръщане (в рамките на час) ако пациентът е в съзнание или стомашна промивка със защита на дихателните пътища ако пациентът е в безсъзнание. Ако няма полза от изпразване на стомаха, трябва да се приложи активен въглен за намаляване на абсорбцията. Специално внимание трябва да се обърне на дихателните и сърдечно-съдови функции при интензивна грижа.

Симптомите на предозиране с перорални бензодиазепини обикновено се проявяват като степени на потискане на централната нервна система, вариращи от замаяност до кома. В леки случаи, симптомите включват замаяност, объркване и сънливост, а в по-тежките могат да включват атаксия, хипотония, потискане на дишането, в редки случаи кома и в много редки смърт.

Флумазенил може да бъде полезен като антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Производни на бензодиазепина, АТС код: N05BA 12



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
КСАНАКС SR 0,5 mg, 1 mg & 2 mg таблетки с удължено освобождаване

КСАНАКС SR съдържа триазолобензодиазепин. Всички бензодиазепини имат качествено сходни свойства: анксиолитично, хипноседиращо, миорелаксантно и антиконвулсивно действие. Въпреки това, съществуват количествени фармакокинетични различия, които са довели до различни области на приложение. По принцип е прието, че действието на бензодиазепините се базира на засилване на невронната инхибиция, опосредствена от гама-аминомаслената киселина.

5.2 Фармакокинетични свойства

КСАНАКС SR таблетки с удължено освобождаване

Бионаличността на алпразолам след прием на КСАНАКС SR таблетки с удължено освобождаване или КСАНАКС таблетки е еднаква. Алпразолам, обаче, се резорбира по-бавно при прием на КСАНАКС SR таблетки с удължено освобождаване. В резултат, максималната плазмена концентрация е около половината на тази след прием на същата доза КСАНАКС таблетки. Максимални плазмени концентрации на алпразолам се достигат между 5 и 11 часа след прием. Това се дължи на факта, че плазмената концентрация на алпразолам е относително постоянна през този период. Фармакокинетиката е линейна при дози до 10 mg. Плазменият полуживот и концентрацията на метаболитите са приблизително еднакви за двата вида таблетки, което показва, че метаболизмът и елиминирането и на двата вида таблетки са еднакви. След прием на КСАНАКС SR таблетки с удължено освобождаване на всеки 12 часа или прием на КСАНАКС таблетки в същата доза, разделена на 4 приема дневно, максималните и минимални равновесни концентрации са еднакви.

АЛПРАЗОЛАМ

Плазменият полуживот на алпразолам е между 12 и 15 часа, и е средно 16 часа при пациенти в старческа възраст.

Алпразолам се подлага главно на окисление. Основните метаболити на алпразолам са алфа-хидрокси-алпразолам и производно на бензофеон. Плазмените концентрации на тези метаболити са изключително ниски. Биологичната активност на алфа-хидрокси-алпразолам е около половината от тази на алпразолам. Техният полуживот е от същия порядък, като този на алпразолам.

Производното на бензофеон е почти неактивно.

Алпразолам и неговите метаболити се елиминират главно с урината.

In vitro, 80% от алпразолам е свързан със серумните белтъци.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Мутагенеза, карциногенеза, фертилитет и очни ефекти

Алпразолам не е показал мутагенен потенциал при *in vitro* тест на Ames. Алпразолам не води до хромозомни аберации при *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове, при най-високата изпитвана доза от 100 mg/kg, което е 500 пъти повече от максималната препоръчителна дневна доза при хора от 10 mg/day.

По време на 2-годишни биологични проучвания при плъхове в дози до 30 mg/kg/ден (160 пъти максималната препоръчителна дневна доза при хора от 10 mg/ден) и при мишки в дози до



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КСАНАКС SR 0,5 mg, 1 mg & 2 mg таблетки с удължено освобождаване

10 mg/kg/ден (50 пъти максималната препоръчителна дневна доза при хора от 10 mg/ден) няма данни за карциногенен потенциал.

Алпразолам не уврежда фертилитета при плъхове при най-високите изпитвани дози от 5 mg/kg/ден, което е 25 пъти максималната препоръчителна дневна доза при хора от 10 mg/day.

При перорално прилагане на алпразолам при плъхове в дози от 3, 10, и 30 mg/kg/ден (15 до 150 пъти максималната препоръчителна дневна доза при хора от 10 mg/ден) за 2 години е наблюдавана тенденция за дозозависимо повишаване на броя на катарактите (при женски животни) и корнеалната васкуларизация (при мъжки животни). Тези лезии се появяват след около 11 месечно лечение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза, метилхидроксипропилцелулоза, силициев диоксид, колоиден безводен и магнезиев стеарат

Освен това сините таблетки от 0,5 mg и 2 mg съдържат оцветителя лак алуминиев индиготин дисулфонат натрий (E132).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Картонени опаковки, съдържащи 30 таблетки в блистери.

- сини кръгли таблетки, съдържащи 0,5 mg: в опаковки от 30 таблетки
- бели кръгли таблетки, съдържащи 1,0 mg: в опаковки от 30 таблетки
- сини петогълни таблетки, съдържащи 2,0 mg: в опаковки от 30 таблетки

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Enterprises SARL
Rond-point du Kirchberg, 51, Avenue J.F. Kennedy,



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
КСАНАКС SR 0,5 mg, 1 mg & 2 mg таблетки с удължено освобождаване

L-1855 Luxembourg
Люксембург

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

КСАНАКС SR 0,5 mg таблетки с удължено освобождаване – 9900226
КСАНАКС SR 1 mg таблетки с удължено освобождаване – 9900227
КСАНАКС SR 2 mg таблетки с удължено освобождаване – 9900228

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

26/07/1999

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

