

КРАТКА ХАРАКТЕРЕСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Алпразолам Крка 0,25 mg таблетки
Алпразолам Крка 0,5 mg таблетки
Алпразолам Крка 1 mg таблетки
Алпразолам Крка 2 mg таблетки

Alprazolam Krka 0.25 mg tablets
Alprazolam Krka 0.5 mg tablets
Alprazolam Krka 1 mg tablets
Alprazolam Krka 2 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg или 2 mg алпразолам (*alprazolam*).

Помощно вещество с известно действие:

Лактоза монохидрат, изчислена като лактоза:

	таблетка от 0,25 mg	таблетка от 0,5 mg	таблетка от 1 mg	таблетка от 2 mg
лактоза	85,98 mg	87,31 mg	89,97 mg	179,94 mg

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

таблетки от 0,25 mg: бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки със скосени ръбове. Таблетката е с делителна черта от едната страна и с релефно означение 0.25 от другата, диаметър 7 mm. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

таблетки от 0,5 mg: бледорозови, с мозаечна структура, кръгли, двойноизпъкнали таблетки със скосени ръбове. Таблетката е с делителна черта от едната страна и с релефно означение 0.5 от другата, диаметър 7 mm. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

таблетки от 1 mg: бледосиньо-зелени до бледосини, с мозаечна структура, кръгли, двойноизпъкнали таблетки със скосени ръбове. Таблетката е с делителна черта от едната страна и с релефно означение 1 от другата, диаметър 7 mm. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

таблетки от 2 mg: бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки със скосени ръбове и делителна черта от двете страни. Таблетката е с релефно означение 2 от двете страни, разположено встрани от делителната черта, диаметър 9 mm. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Алпразолам е показан при възрастни за краткосрочно симптоматично лечение на тревожност:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20180285/86/87/88
Разрешение №	03-05-2023
ВЗ/МА/МР	62370-3
Одобрение №	



Алпразолам е показан само когато разстройството е тежко, водещо до недееспособност или подлагащо индивида на краен дистрес.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Продължителност на лечението

Алпразолам трябва да се използва във възможно най-ниската ефективна доза, за възможно най-кратко време до максимум 2-4 седмици. Необходимостта от продължаване на лечението трябва да се преоценява често. Не се препоръчва продължително лечение. Рискът от зависимост може да се увеличи с дозата и продължителността на лечението (вж. точка 4.4).

За оптимален ефект дозата трябва да се адаптира индивидуално, вземайки предвид тежестта на симптомите и отговора на пациента.

Необходимо е повишено внимание при пациенти, които се нуждаят от увеличаване на дозата, за да се избегнат възможни нежелани реакции.

Фармакологичната терапия на тревожността винаги трябва да е адювантна.

Ако е възможно, лечението трябва да се започне, проследява и завърши от един и същи лекар.

Тревожно разстройство

Началната доза е от 0,25 до 0,5 mg, 3 пъти дневно. Дозата трябва да се адаптира индивидуално. Поддържащата доза е 0,5 до 3 mg дневно, разделена на няколко дози.

Пациенти в старческа възраст и пациенти, чувствителни към седативните ефекти на алпразолам

Началната доза е 0,25 mg, 2-3 пъти дневно при лечение на тревожно разстройство и при необходимост, може да се увеличава постепенно.

Ако при пациенти в старческа възраст се приложат прекалено високи дози, може да се появи обърканост.

Чернодробно увреждане

Препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.4). Алпразолам е противопоказан при тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

Препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на алпразолам не са установени при деца и юноши на възраст под 18 години; поради това, приложението на алпразолам не се препоръчва.

Прекратяване на лечението

Дозата трябва да се намалява постепенно, за да се избегнат симптомите на отнемане (вж. точка 4.4).

В случаи на рязко спиране на приема на бензодиазепини, могат да се появят парестезия, нарушения на възприятието и деперсонализация за една или повече седмици.

При рязко спиране на приема на бензодиазепини се съобщава и за симптоми на абстиненция под формата на лека дисфория и безсъние, както и стомашни и мускулни спазми, повръщане, изпотяване и тремор. В някои случаи са докладвани и гърчове (вж. точка 4.8).

Начин на приложение



Перорално приложение

Таблетките могат да се приемат със или без храна и трябва да се поглъщат с малко количество течност.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Миастения гравис.
- Тежка дихателна недостатъчност.
- Синдром на сънна апнея.
- Тежка чернодробна недостатъчност.
- Остра интоксикация с алкохол или други депресанти на ЦНС.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-кратка и не повече от 2-4 седмици (вж. точка 4.2). Удължаване на времето за лечение след това не трябва да се прави без преоценка на ситуацията.

Може да е подходящо да информирате пациента при започване на лечението, че лечението е ограничено във времето и да се обясни как точно дозата ще се намалява постепенно. Има доказателства, които предполагат, че симптомите на отнемане могат да се появят в рамките на интервала на дозиране при употреба на краткодействащи бензодиазепини, особено при високи дози. Когато се използват дългодействащи бензодиазепини, е важно да информирате пациента, че той/тя не трябва да преминава към краткодействащ бензодиазепин, тъй като тогава могат да се развият симптоми на отнемане.

Специфични групи пациенти

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на алпразолам не са установени при деца и юноши на възраст под 18 години; поради това, приложението на алпразолам не се препоръчва.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с увредена бъбречна функция или с лека до умерена чернодробна недостатъчност. Алпразолам е противопоказан за лечение на пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, тъй като бензодиазепините могат да повишат риска от развитие на енцефалопатия.

Пациенти в старческа възраст и изтощени пациенти

Бензодиазепините и свързаните с тях продукти трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти в старческа възраст поради риск от седация и/или мускулно-скелетна слабост, които могат да повишат риска от падания, често пъти с тежки последствия при тази популация. При пациенти в старческа възраст и/или изтощени пациенти се препоръчва да се следва общият принцип за приложение на най-ниската ефективна доза, за да се предотврати развитието на атаксия или свръхседирание (вж. точка 4.2).

Дихателна недостатъчност

При пациенти с хронична дихателна недостатъчност също се препоръчват по-ниски дози, поради риск от респираторна депресия.

Анамнеза за злоупотреба с алкохол или лекарства

Бензодиазепините трябва да се използват с изключително внимание при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или лекарства (вж. точка 4.5).



Депресия/суицидно поведение

Бензодиазепините и бензодиазепиноподобните средства не трябва да се прилагат самостоятелно за лечението на депресията, тъй като те могат да ускорят или да увеличат риска от самоубийство. Поради това алпразолам трябва да се прилага с повишено внимание, а броят на лекарските предписания трябва да бъде ограничен при пациентите с признаци и симптоми на депресивно разстройство или суицидни тенденции.

Има съобщения за епизоди на хипомания и мания във връзка с употребата на алпразолам при пациенти с депресия.

Психози

Бензодиазепините не се препоръчват за първично лечение на психотични заболявания.

Риск при съпътстващо приложение на опиоиди

Едновременното приложение на алпразолам и опиоиди може да доведе до седация, респираторна депресия, кома и смърт. Поради тези рискове, едновременното предписване на седативни лекарства, като бензодиазепините или свързаните с тях лекарства като алпразолам, с опиоиди трябва да се ограничи до пациенти, за които не са възможни алтернативни възможности за лечение. Ако се вземе решение за едновременно предписване на алпразолам с опиоиди, трябва да се използва най-ниската ефективна доза, а продължителността на лечението трябва да е възможно най-кратка (вижте също общата препоръка за дозиране в точка 4.2). Пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на респираторна депресия и седация. В тази връзка силно се препоръчва информирането на пациентите и обгрижващите ги лица (където е приложимо), за да бъдат наясно с тези симптоми (вж. точка 4.5).

Поносимост

След многократно приложение в продължение на няколко седмици може да се развие известна загуба на резултатността от хипнотичните ефекти на бензодиазепините.

Зависимост

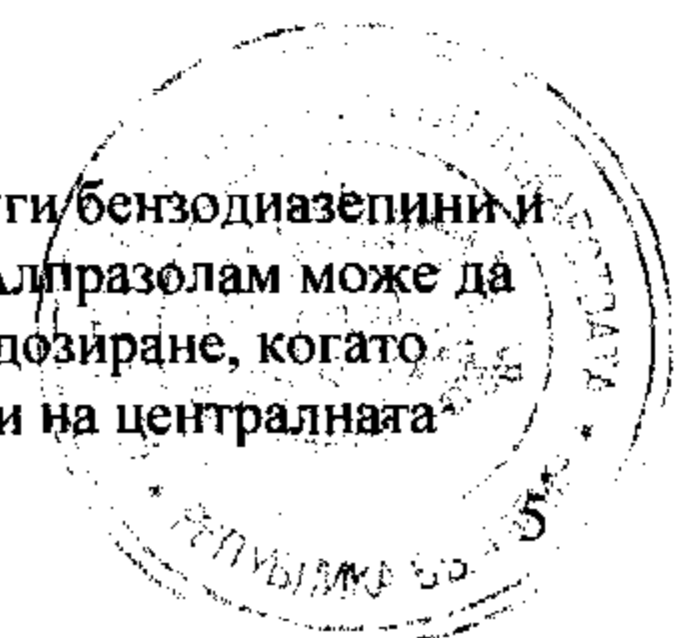
Употребата на бензодиазепини може да доведе до развитие на физическа и психическа зависимост от тези продукти. Рискът от зависимост се повишава с увеличаването на дозата и продължителността на лечението; той е по-голям и при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или лекарства. Фармакологична зависимост може да възникне при терапевтични дози и/или при пациенти без индивидуален рисков фактор. Има повишен риск от фармакологична зависимост при комбинирано приложение на няколко бензодиазепина, независимо от анксиолитичното или хипнотичното показание.

Симптоми на отнемане

След развитие на физическата зависимост, рязкото преустановяване на лечението се придружава от симптоми на отнемане. Те могат да включват главоболие, мускулна болка, изключителна тревожност, напрежение, безпокойство, обърканост, инсомния, раздразнителност, дисфория. В тежки случаи могат да се появят следните симптоми: дереализация, деперсонализация, хиперакузис, скованост и изтръпване на крайниците, мускулни и коремни спазми, повръщане, потене, тремор, свръхчувствителност към светлина, шум и физически контакт, халюцинации или епилептични припадъци. Симптомите на отнемане могат да се появят няколко дни след преустановяване на лечението. При прекратяване на лечението с алпразолам дозата трябва да се намалява постепенно.

Злоупотреба с лекарствен продукт

Злоупотребата с лекарствен продукт е известен риск за алпразолам и за други бензодиазепини и пациентите трябва да бъдат под наблюдение, когато приемат алпразолам. Алпразолам може да бъде обект на диверсия. Има съобщения за смъртни случаи, свързани с предозиране, когато злоупотребата с алпразолам е с съпътствана с употреба на други депресанти на централната



нервна система (ЦНС), включително опиоиди, други бензодиазепини и алкохол. Тези рискове трябва да се имат предвид при предписване или отпускане на алпразолам. За да се намалят тези рискове, трябва да се използва най-ниската ефективна доза и пациентите да бъдат информирани за правилното съхранение и изхвърляне на неизползвания лекарствен продукт (вж. точки 4.2, 4.8 и 4.9).

Ребаунд феномен на тревожност и инсомния

При преустановяване на лечението може да настъпи преходен синдром, при който симптомите, довели до лечението с бензодиазепин, се появяват отново в усилена форма. Той може да се придружава от други реакции, включително промени в настроението, тревожност или нарушения на съня и безпокойство. Тъй като рискът от феномени на отнемане/ребаунд феномени е по-голям след рязко прекратяване на лечението, се препоръчва постепенно намаляване на дозата.

Важно е да информирате пациента, че при прекратяване на лечението могат да се появят симптоми на отнемането, за да се сведе до минимум чувството на дискомфорт на пациента, доколкото е възможно. При рязко спиране на приема на бензодиазепини могат да настъпят парестезия, промени в възприятието и свръхчувствителност за една или повече седмици. В някои случаи се съобщава за конвулсии.

Психични и парадоксални реакции

Известно е, че при употреба на бензодиазепини, могат да се появят реакции като безпокойство, възбуда, раздразнителност, агресивност, заблуда, изблици на ярост, кошмари, халюцинации, психози, неподходящо поведение и други нежелани поведенчески ефекти. Ако това се случи, употребата на лекарствения продукт трябва да се преустанови. Появата им е по-вероятна при деца и пациенти в старческа възраст. Препоръчва се повишено внимание при предписване на бензодиазепини на пациенти с гранично или антисоциално личностно разстройство.

Амнезия

Бензодиазепините могат да индуцират антероградна амнезия. Състоянието се проявява най-често няколко часа след поглъщането на лекарствения продукт и поради това, за да се намали риска, е необходимо пациентът да има 7-8 часа продължителен сън (вж. точка 4.8).

Декстропропоксифен

Едновременното лечение с декстропропоксифен трябва да се избягва поради риск от респираторна депресия.

Специални предупреждения за помощните вещества

Алпразолам Крка съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

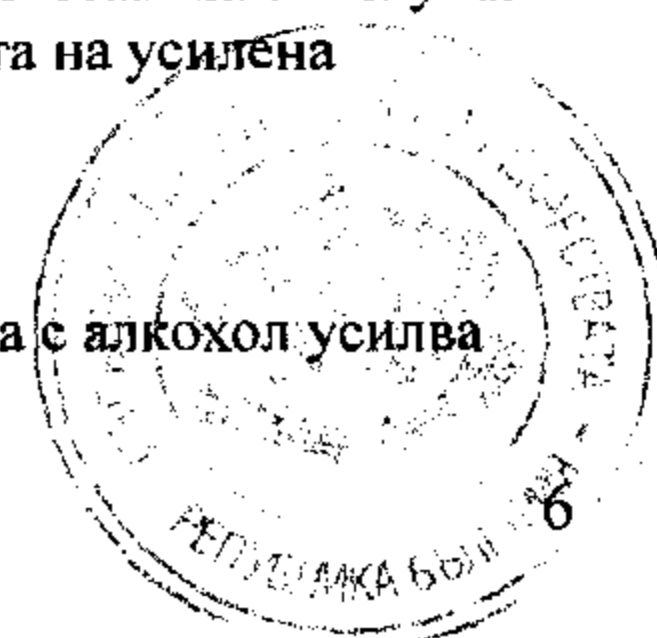
Фармакодинамични взаимодействия

Психотропни лекарства

Поради възможна поява на усиляне на централния депресивен ефект, алпразолам трябва да се прилага с повишено внимание, когато се комбинира с други депресанти на ЦНС, като антипсихотици (невролептици), хипнотици, седативи, някои антидепресанти, наркотични аналгетици, противоепилептични лекарства, анестетици и седативни антихистамини. В случай на едновременно приложение с наркотични аналгетици е възможна появата на усилена еуфория, което може да доведе до повишена психична зависимост.

Алкохол

Не се препоръчва съпътстващ прием на алкохол. Едновременната употреба с алкохол усилва седативния ефект на алпразолам.



Опиоиди

Едновременното приложение на седативни лекарства, като бензодиазепините или свързаните с тях лекарства като алпразолам, с опиоиди повишава риска от седация, респираторна депресия, кома и смърт поради адитивния ефект на депресиране на ЦНС. Дозировката и продължителността на едновременното приложение трябва да бъдат ограничени (вж. точка 4.4).

Клозапин

Едновременното приложение с клозапин може да доведе до повишен риск от респираторен и/или сърдечен арест.

Фармакокинетични взаимодействия

Инхибитори на CYP3A4

Тъй като алпразолам се метаболизира от чернодробния ензим CYP3A4, инхибиторите на този ензим могат да усилят активността на алпразолам и да повишат неговата концентрация. Алпразолам трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, приемащи инхибитори на ензима CYP3A4 и трябва да се обмисли намаляване на дозата.

Данните от клинични проучвания с алпразолам, *in vitro* проучвания и проучвания с лекарства, които се метаболизират със същите ензими, доказват различни етапи на взаимодействията и възможните взаимодействия на алпразолам с голям брой лекарства.

Итраконазол, мощен инхибитор на CYP3A4, повишава бионаличността и удължава елиминационния полуживот на алпразолам. Данните от клинично проучване при здрави доброволци, които получават 200 mg итраконазол на ден с 0,8 mg алпразолам, показват, че бионаличността се увеличава 2 до 3 пъти, при удължаване на елиминационния полуживот до около 40 часа. Забелязани са промени в психомоторните функции, причинени от алпразолам. Итраконазол може да усили ефекта на алпразолам върху депресирането на ЦНС, така че след преустановяването на лечението с итраконазол, ефектът на алпразолам може да се намали.

Не се препоръчва едновременното приложение на алпразолам с мощни инхибитори на CYP3A4, като итраконазол, кетоназол, вориконазол и инхибитори на HIV-протеазата. Ако е необходимо едновременно приложение на алпразолам и мощен инхибитор на CYP3A4, дозата на алпразолам трябва да се намали наполовина или до една трета.

Флувоксамин удължава полуживота на алпразолам от 20 до 34 часа и удвоява концентрациите на алпразолам в плазмата. При едновременно приложение с алпразолам, дозата на алпразолам трябва да се намали наполовина.

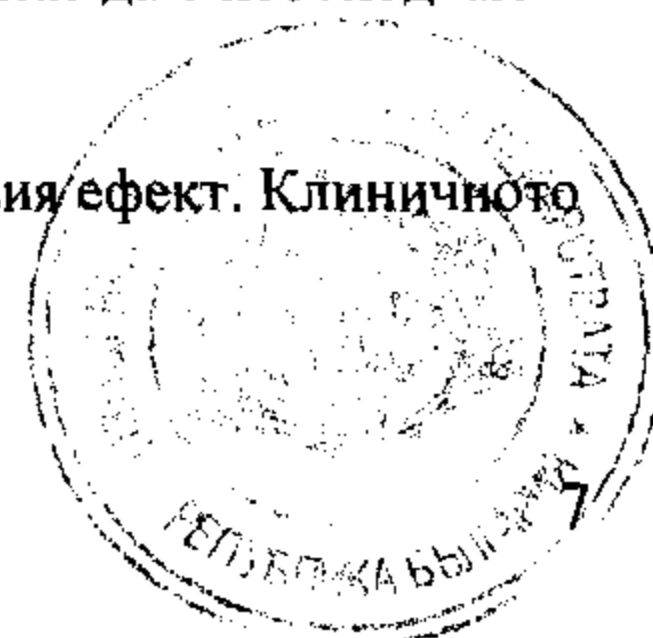
Флуоксетин има умерен ефект върху метаболизма на алпразолам, което води до повишаване на концентрацията му в плазмата. Ако се прилага едновременно с алпразолам, той усилва психомоторните ефекти на алпразолам, което може да доведе до необходимост от коригиране на дозата.

Еритромицин инхибира метаболизма на алпразолам и повишава концентрациите му в плазмата с около 50%, което може да доведе до необходимост от коригиране на дозата.

Други инхибитори на CYP3A4, които могат да повишат концентрациите на алпразолам в плазмата, са: кларитромицин, телитромицин, дилтиазем и флуконазол. Може да е необходимо коригиране на дозата.

Циметидин намалява клирънса на алпразолам, което може да усили неговия ефект. Клиничното значение на това взаимодействие все още не е определено.

Индуктори на CYP3A4



Тъй като алпразолам се метаболизира от CYP3A4, индукторите на този ензим могат да усилят метаболизма на алпразолам.

Взаимодействията, които включват HIV-протеазен инхибитор (ритонавир) и алпразолам, са комплексни и зависими от времето. Ниските дози ритонавир водят до по-голямо намаляване на клирънса на алпразолам чрез удължаване на елиминационния полуживот и усилен клиничен ефект, когато ритонавир се прилага за кратко време. Въпреки това, след продължително приложение на ритонавир, индуцирането на CYP3A балансира това инхибиране. Това взаимодействие може да наложи коригиране на дозата или прекратяване на лечението с алпразолам.

Пациентите, които използват алпразолам и теофилин едновременно, имат значително по-ниски концентрации на алпразолам в плазмата, в сравнение с пациентите, приемащи алпразолам като монотерапия, вероятно причинени от индуциране на метаболизма. Клиничното значение на това взаимодействие все още не е определено.

Данните показват, че карбамазепин индуцира метаболизма на алпразолам, което води до намаляване на неговия ефект. Клиничното значение на това взаимодействие все още не е определено. Подобни ефекти могат да възникнат и когато се прилагат рифампицин или жълт кантарион.

Ефект на алпразолам върху фармакокинетиката на други лекарства

Има съобщения за повишени концентрации на дигоксин при приложение 1 mg алпразолам, особено при пациенти в старческа възраст (>65 години). Пациентите, които приемат алпразолам и дигоксин, трябва следователно да се наблюдават за признаци и симптоми, свързани с отравяне с дигоксин.

Необходимо е да се информират пациентите за усилената активност на мускулния релаксant (риск от падане), когато се прилага едновременно с алпразолам, особено в началото на лечението.

Лекарствени комбинации, които трябва да се избягват

Декстропропоксифен може да инхибира метаболизма или да намали клирънса на алпразолам, което води до повишаване на плазмените концентрации на алпразолам, усилвайки по този начин неговия ефект. Едновременното приложение с декстропропоксифен трябва да се избягва.

Лекарствени комбинации, които може да налагат коригиране на дозата

В началото на лечението с алпразолам, имипрамин и неговият метаболит дезметилимипрамин могат да достигнат до 30% по-високи концентрации в плазмата поради инхибиране на метаболизма.

Нефазодон инхибира окислението на алпразолам чрез системата CYP3A4, който удвоява концентрациите си в плазмата и усилва ефекта си. Това трябва да се има предвид, за да се намали наполовина дозата на алпразолам.

Взаимодействия, които трябва да се имат предвид при коригиране на дозата

Контрацептиви: Контрацептивите могат да инхибират метаболизма на бензодиазепините и окислението на алпразолам, което води до по-високи дози на алпразолам в плазмата и усилва неговия ефект.

Омепразол може да инхибира метаболизма на алпразолам, което повишава концентрациите на алпразолам в плазмата и неговия ефект.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност



Голям обем данни, основани на кохортни проучвания, показват, че експозицията на бензодиазепин през първия триместър не е свързана с повишаване на риска от големи малформации. Въпреки това, някои ранни епидемиологични проучвания от типа случай-контрола установяват повишен риск от орални цепки. Данните показват, че рискът от раждане на дете с орална цепка след експозиция на бензодиазепин при майката е по-малък от 2/1 000 в сравнение с очакваната честота от приблизително 1/1 000 такива дефекти в общата популация. Лечението с бензодиазепин във високи дози през втория и/или третия триместър на бременността показва намаляване на активните движения на фетуса и вариабилност на феталния сърдечен ритъм. Когато по медицински причини лечението трябва да се приложи през последния етап на бременността, дори и при ниски дози, може да се наблюдава „флопи бейби синдром“ (синдром на отпуснатото бебе), с прояви като аксиална хипотония, проблеми със сукането, водещи до слабо наддаване на тегло. Тези признаци са обратими, но те могат да продължат от 1 до 3 седмици, в зависимост от полуживота на лекарствения продукт. При високи дози може да се появи респираторна депресия или апнея и хипотермия при новороденото. Освен това, няколко дни след раждането могат да се наблюдават симптоми на неонатално отнемане с хипервъзбудимост, възбуда и тремор, дори и да не се наблюдава флопи бейби синдром. Появата на симптоми на отнемане след раждането зависи от полуживота на веществото.

Вземайки предвид тези данни, употребата на алпразолам може да се обмисли по време на бременност, ако терапевтичните показания и дозировката се спазват стриктно и лечението е от съществено значение. Лекарите, които предписват алпразолам на жени в репродуктивна възраст, трябва да ги посъветват да преустановят лечението, ако са бременни или планират бременност. Имайки предвид фармакологичния му ефект, алпразолам може да доведе до хипотермия, хипотония и умерена респираторна депресия при новороденото. Ето защо, лечението с алпразолам по време на бременност се препоръчва само при критично показание. Освен това, децата на майки, които са приемали бензодиазепин по време на последния етап от бременността, могат да проявят симптоми на отнемане в следродилния период.

Ако е необходимо лечение с алпразолам по време на последния етап от бременността, трябва да се избягват високите дози и да се проследява за симптоми на отнемане и/или флопи бейби синдром при новороденото.

Ако алпразолам е приеман по време на бременността или пациентката е бременна по време на лечението с алпразолам, тя трябва да бъде предупредена за възможни нежелани ефекти върху новороденото.

Кърмене

Алпразолам се екскретира в малка степен в кърмата. Въпреки това, употребата на алпразолам не се препоръчва през периода на кърмене. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/ограничи терапията с алпразолам, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Алпразолам Крка повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Седацията, амнезията, нарушената концентрация и нарушената мускулна функция могат да повлияят неблагоприятно способността за шофиране или работа с машини. При недостатъчна продължителност на съня може да се увеличи вероятността от нарушена бдителност. Пациентите трябва да бъдат предупредени за тази опасност и да бъдат посъветвани да не шофират или да не работят с машини по време на лечението. Тези ефекти се потенцират от алкохола (вж. точка 4.5).

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Следните нежелани реакции са наблюдавани и съобщавани по време на лечението с алпрозолам със следните честоти:

- Много чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)
- Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
- Много редки ($< 1/10\ 000$)
- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на ендокринната система	С неизвестна честота	Хиперпролактинемия*
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Понижен апетит
	С неизвестна честота	Анорексия, повишен апетит
Психични нарушения	Много чести	Депресия
	Чести	Обърканост, дезориентация, понижено либидо, тревожност, инсомния, нервност, повишено либидо*
	Нечести	Мания* (вж. точка 4.4), халюцинации*, ярост*, възбуда*, зависимост от лекарствен продукт
	С неизвестна честота	Хипомания*, агресия*, враждебност*, заблуда*, психомоторна хиперактивност*, злоупотреба с лекарствен продукт*
Нарушения на нервната система	Много чести	Седация, сомнолентност, атаксия, нарушение на паметта, дизартрия, замаяност, главоболие, световъртеж
	Чести	Нарушение на равновесието, нарушение на координацията, затруднения в концентрацията, хиперсомния, летаргия, тремор, ступор
	Нечести	Амнезия
	С неизвестна честота	Нарушен баланс на автономната нервна система*, дистония*
Нарушения на очите	Чести	Замъглено зрение
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Констипация, сухота в устата
	Чести	Гадене
	Нечести	Повръщане, диария
	С неизвестна честота	Стомашно-чревно нарушение*, дисфагия
Хепатобилиарни нарушения	С неизвестна честота	Хепатит*, нарушена чернодробна функция*, жълтеница*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Дерматит*
	С неизвестна честота	Ангиедем*, реакция на фоточувствителност*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Мускулна слабост
Нарушения на бъбреците и	Нечести	Инконтиненция*



Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелани реакции
пикочните пътища	С неизвестна честота	Задържане на урина*
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Нарушена сексуална функция*
	Нечести	Нередовен менструален цикъл*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора, раздразнителност
	С неизвестна честота	Периферен оток*
Изследвания	Чести	Понижено тегло, повишено тегло
	С неизвестна честота	Повишено вътреочно налягане*

*нежелани реакции, регистрирани в постмаркетинговия период

Депресия

По време на лечението с бензодиазепини предшестващата депресия при предразположени индивиди може да стане явна.

Психични и „парадоксални“ реакции

Известно е, че по време на лечението с бензодиазепини могат да се появят реакции като безпокойство, възбуда, раздразнителност, безчувственост, заблуда, изблици на ярост, кошмари, халюцинации, психози, неподходящо поведение и други поведенчески ефекти, особено при пациенти в старческа възраст.

Зависимост

Употребата (дори при терапевтични дози) може да доведе до развитие на физическа зависимост: преустановяването на терапията може да доведе до феномени на отнемане или ребаунд (повторно завръщане) (вж. точка 4.4). Може да възникне психическа зависимост. Съобщава се за злоупотреба с бензодиазепини.

Амнезия

Може да възникне антероградна амнезия, когато се използват терапевтични дози, като рискът се увеличава при по-високи дози. Амнестичните ефекти могат да бъдат свързани с неподходящо поведение (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

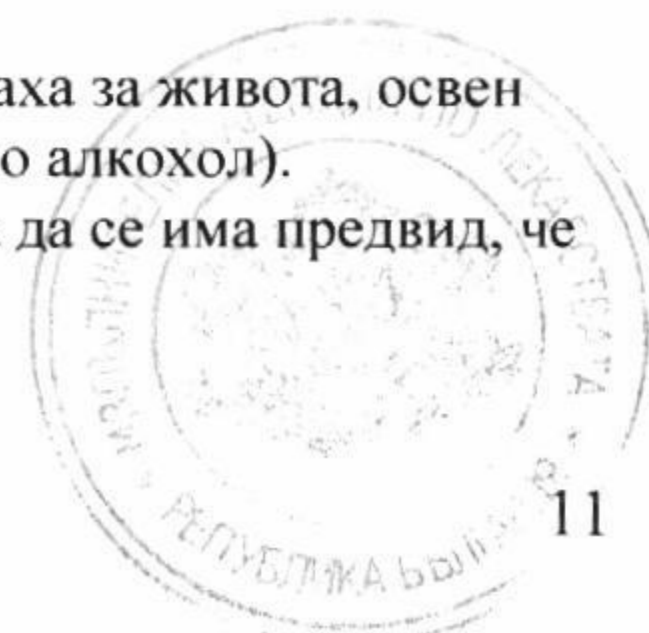
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Както при другите бензодиазепини, предозирането не представлява заплаха за живота, освен ако не е комбинирано с прием на други депресанти на ЦНС (включително алкохол).

При лечението на предозиране с който и да е лекарствен продукт, трябва да се има предвид, че може да са приети много на брой лекарствени средства.

Симптоми



Предозирането на бензодиазепините обикновено се проявява чрез степените на депресиране на централната нервна система, вариращи от сънливост до кома. При леки случаи симптомите включват сънливост, умствено объркване и летаргия, при по-тежки случаи симптомите могат да включват атаксия, замаяност, дизартрия, мускулна слабост, понижен мускулен тонус, хипотония, респираторна депресия, парадоксални реакции като възбуда, агресия и халюцинации. Може да възникнат мидриазис и миоза. В редки случаи може да настъпи кома, а фаталните последици са много редки.

Тревожността и халюцинациите са по-чести при лечението с алпразолам, в сравнение с други бензодиазепини. Високите дози алпразолам могат да причинят респираторна депресия и хипотония. Алпразолам може да причини гърчове и сърдечни ефекти като тахикардия. Може да възникнат и хипотермия, гадене и повръщане.

Токсичност

25 – 50 mg алпразолам в комбинация с алкохол (2% в кръвта) причинява летална интоксикация при възрастни. 0,3 mg/kg алпразолам причинява умерена интоксикация при 8-годишни, както и 10 mg алпразолам при 13-годишни. Доза от 15 mg (с алкохол) причинява тежка интоксикация, докато доза от 20 – 40 mg причинява умерена интоксикация при възрастни.

Лечение

Пациентите с леки симптоми на отравяне трябва да заспиват под лекарски контрол. При тежка интоксикация с перорални бензодиазепини, трябва да се направи стомашна промивка със защита на дихателните пътища, ако пациентът е в безсъзнание. Ако пациентът е в съзнание, трябва да се предизвика повръщане (в рамките на един час). Трябва да се приложи активен въглен, за да се намали абсорбцията, както и поддържащи мерки, за дихателните и сърдечно-съдови функции.

При лечение на тежка интоксикация трябва да се обмисли прием на антагонисти на бензодиазепина (флумазенил), заедно с продължителна инфузия, имайки предвид продължителната активност на бензодиазепините (вижте КХП на флумазенил за подробности относно дозировката). Флумазинил може да увеличи риска от конвулсии. Принудителната диуреза и хемодиализата нямат ефект.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: анксиолитици, производни на бензодиазепина,
АТС код: N05BA12

Механизъм на действие

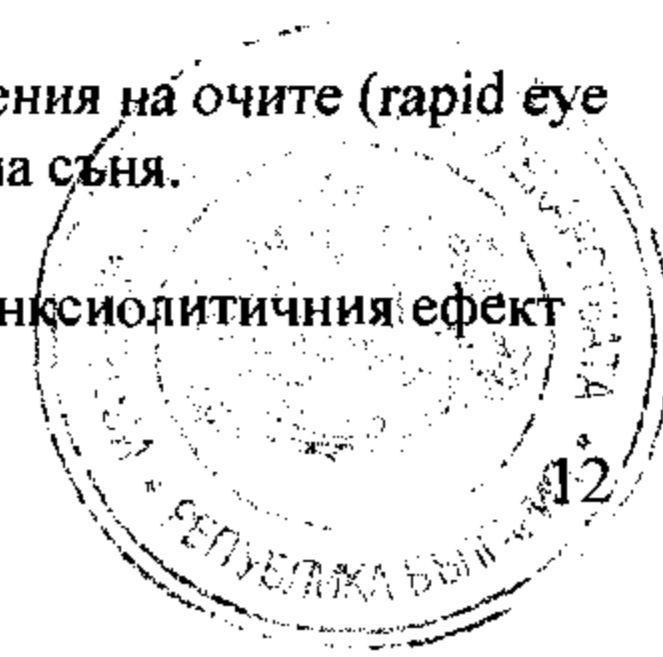
Алпразолам е бензодиазепин с триазолов пръстен, добавен към структурата. Алпразолам се свързва с бензодиазепиновите рецептори и по този начин предизвиква потенциране на GABA системата.

Клинична ефикасност и безопасност

Алпразолам има бърз начален ефект върху обичайните симптоми на тревожност, като възбуда, безпокойство и напрежение. Сънливост се наблюдава нечесто, когато алпразолам се прилага в терапевтични дози. При анксиолитични дози обикновено не предизвиква или причинява само слабо изразена мускулна слабост.

Алпразолам причинява дозо-зависимо скъсяване на фазата с бързи движения на очите (rapid eye movement, REM) на съня и удължаване на латентността на REM-фазата на съня.

Развитие на толерантност се наблюдава за седативния ефект, но не и за анксиолитичния ефект на алпразолам.



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Бионаличността на алпразолам е приблизително 90%. Приемът на алпразолам с храна забавя абсорбцията на алпразолам, без да се отразява върху абсорбираната концентрация. След перорално приложение максималната концентрация в плазмата настъпва след 1-2 часа. Плазмената концентрация на алпразолам е пропорционална на приложената доза.

Разпределение

70% от алпразолам се свързва със серумните протеини. Клирънсът е приблизително 1 ml/min/kg и обемът на разпределение е около 1 l/kg.

Биотрансформация

Алпразолам не предизвиква индуциране на ензими или може да причини лекостепенна ензимна индукция. Алпразолам се метаболизира екстензивно в черния дроб, предимно до хидроксилираните метаболити алфа-хидрокси-алпразолам и 4-хидрокси-алпразолам, които се глюкуронидират преди да се отделят в урината.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на алпразолам е приблизително 12 часа. Метаболитите на алпразолам са биологично активни. Елиминационният им полуживот е подобен на този на алпразолам, но поради ниските си концентрации в плазмата, те не допринасят за фармакологичния ефект.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Генотоксичност и мутагенеза

Алпразолам не е мутагенен в *in vitro* теста на Ames. Алпразолам не предизвиква хромозомни аберации в *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове до най-високата тествана доза от 100 mg/kg, която е 500 пъти по-висока от максималната препоръчителна дневна доза от 10 mg/ден при хора.

Хронична токсичност и канцерогенеза

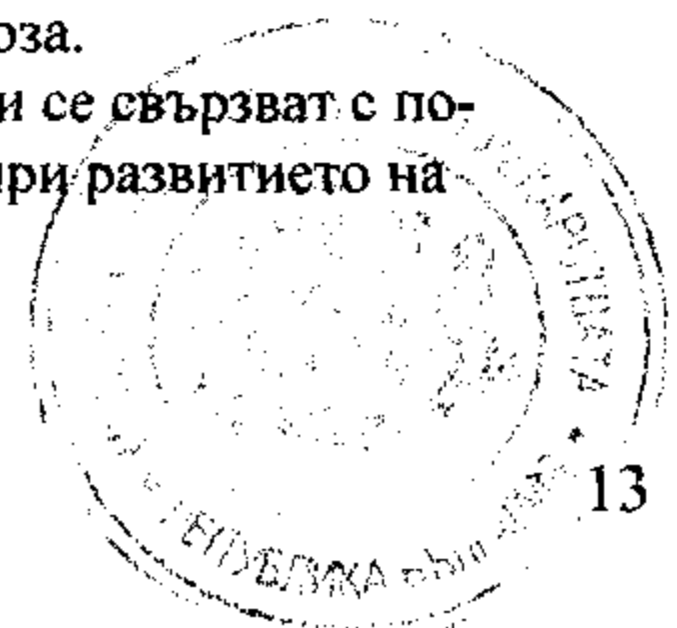
Не са наблюдавани доказателства за канцерогенен потенциал по време на двугодишните проучвания с биологичен анализ на алпразолам при плъхове при дози до 30 mg/kg/ден (150 пъти по-високи от максималната препоръчителна дневна доза от 10 mg/ден при хора) и при мишки при дози до 10 mg/kg/ден (50 пъти по-високи от максималната препоръчителна дневна доза от 10 mg/ден при хора).

Когато плъховете са третирани през устата с алпразолам в дози 3, 10 и 30 mg/kg/ден (15 до 150 пъти по-високи от максималната препоръчителна дневна доза от 10 mg/ден при хора) за период от 2 години, се наблюдава тенденция към дозо-зависимо увеличаване на броя на катарактите (женски плъхове) и на васкуларизацията на роговицата (мъжки плъхове). Тези лезии не се появяват до 11 месец от лечението.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Алпразолам не нарушава фертилитета при плъхове до най-високата тествана доза от 5 mg/kg/ден, която е 25 пъти по-висока от максималната препоръчителна дневна доза от 10 mg/ден при хора. Наблюдавано е леко увеличение на оцеляването на поколението в следродилния период, когато женски плъхове са изложени на същата доза.

Много високите дози алпразолам при бременни женски плъхове и зайци се свързват с по-висока честота на фетална смърт, скелетни малформации и трудности при развитието на потомството.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Всяка таблетка от 0,25 mg съдържа:

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Кросповидон (тип А)
Повидон К 25
Магнезиев стеарат (Е470b)
Полисорбат 80

Всяка таблетка от 0,5 mg съдържа:

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Кросповидон (тип А)
Повидон К 25
Кармини (Е120)
Магнезиев стеарат (Е470b)
Полисорбат 80

Всяка таблетка от 1 mg съдържа:

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Кросповидон (тип А)
Повидон К 25
Патентно синьо V (Е131)
Магнезиев стеарат (Е470b)
Полисорбат 80

Всяка таблетка от 2 mg съдържа:

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Кросповидон (тип А)
Повидон К 25
Магнезиев стеарат (Е470b)
Полисорбат 80

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

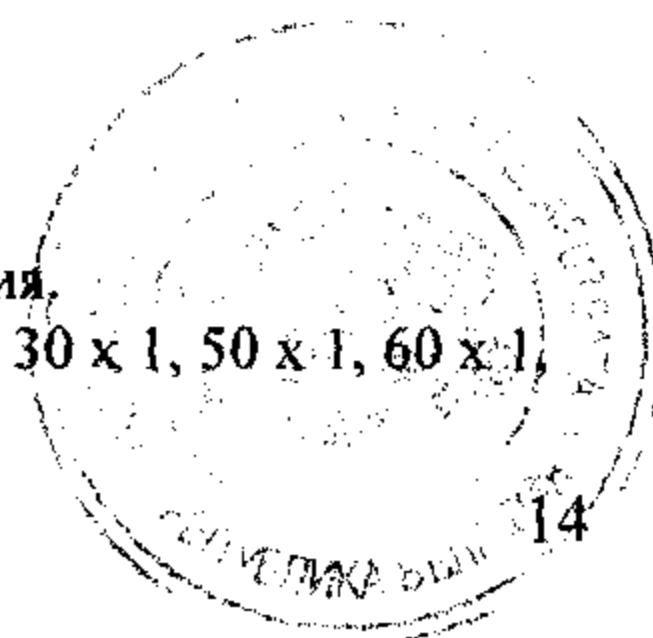
Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер (PVC/PE/PVDC//Al фолио): 10, 20, 30, 50, 60, 100 таблетки, в кутия.

Перфориран еднодозов блистер (PVC/PE/PVDC//Al фолио): 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1,
100 x 1 таблетки, в кутия.



Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20180285 - Алпразолам Крка 0,25 mg

Reg. № 20180286 - Алпразолам Крка 0,5 mg

Reg. № 20180287 - Алпразолам Крка 1 mg

Reg. № 20180288 - Алпразолам Крка 2 mg

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 02.10.2018

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

19 Октомври 2022

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

