

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Aripsiq 0,25 mg tablete
Aripsiq 0,5 mg tablete
Aripsiq 1 mg tablete
Aripsiq 2 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Aripsiq 0,25 mg tablete

Ena tableta vsebuje 0,25 mg alprazolama.

Aripsiq 0,5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 0,5 mg alprazolama.

Aripsiq 1 mg tablete

Ena tableta vsebuje 1 mg alprazolama.

Aripsiq 2 mg tablete

Ena tableta vsebuje 2 mg alprazolama.

Pomožna snov z znanim učinkom:

0,25 mg tablete: ena tableta vsebuje 85,98 mg laktoze.

0,5 mg tablete: ena tableta vsebuje 87,31 mg laktoze.

1 mg tablete: ena tableta vsebuje 89,97 mg laktoze.

2 mg tablete: ena tableta vsebuje 179,94 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

0,25 mg tablete: bele do skoraj bele, okrogle, izbočene tablete s prirezanimi robovi. Tableta ima na eni strani razdelilno zarezo in na drugi strani vtisnjeno oznako 0,25; premer je 7 mm. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

0,5 mg tablete: blede rožnate, marmorirane, okrogle, izbočene tablete s prirezanimi robovi. Tableta ima na eni strani razdelilno zarezo in na drugi strani vtisnjeno oznako 0,5; premer je 7 mm. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

1 mg tablete: blede zelenkasto modre do blede modre, marmorirane, okrogle, izbočene tablete s prirezanimi robovi. Tableta ima na eni strani razdelilno zarezo in na drugi strani vtisnjeno oznako 1; premer je 7 mm. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

2 mg tablete: bele do skoraj bele, okrogle, izbočene tablete s prirezanimi robovi in z razdelilno zarezo na obeh straneh. Tableta ima na obeh straneh (na eni strani zareze) vtisnjeno oznako 2; premer je 9 mm. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kratkotrajno simptomatsko zdravljenje anksioznosti pri odraslih, če je motnja huda, ovira bolnikov način življenja ali mu povzroča hudo stisko.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Trajanje zdravljenja

Aripsiq je treba uporabljati v najmanjšem možnem učinkovitem odmerku, za najkrajši možni čas in največ 2–4 tedne. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je treba pogosto ponovno ocenjevati.

Dolgotrajno zdravljenje ni priporočljivo. Tveganje za odvisnost se lahko poveča z odmerkom in trajanjem zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje je treba začeti z najmanjšim priporočenim odmerkom. Največji priporočeni odmerek se ne sme prekoračiti.

Anksioznost

Začetni odmerek je 0,75–1,5 mg na dan, razdeljen na tri enake odmerke. Vzdrževalni odmerek lahko po potrebi postopno povečujemo do odmerka 4 mg/dan, razdeljenega na več odmerkov.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih in bolnikih, občutljivih na sedativne učinke zdravila, je začetni in vzdrževalni odmerek 0,5–0,75 mg na dan, razdeljen na dva do tri odmerke. Po potrebi lahko odmerek postopno povečujemo.

Okvara jeter

Pri zdravljenju bolnikov z okvaro jeter je priporočljiva previdnost (glejte poglavje 4.4). Odmerek je treba zmanjšati. Alprazolam je kontraindiciran pri hudi okvari jeter (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Pri zdravljenju bolnikov z okvaro ledvic je priporočljiva previdnost (glejte poglavje 4.4). Odmerek je treba zmanjšati.

Pediatrična populacija

Zdravilo *Aripsiq* se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Učinkovitost in varnost nista dokazani.

Prekinitev zdravljenja

Odmerek je treba zmanjševati postopno, da se izognemo pojavu odtegnitvenih simptomov (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje; pogoltniti jih je treba z malo tekočine.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, druge benzodiazepine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- Miastenija gravis.
- Huda respiratorna insuficienca.
- Sindrom apneje v spanju.
- Huda jetrna insuficienca.
- Akutna zastrupitev z alkoholom ali drugimi učinkovinami, ki delujejo zaviralno na osrednje živčevje (npr. hipnotiki, analgetiki, antidepresivi, antipsihotiki).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja mora biti čim krajše in ne daljše od 2–4 tednov (glejte poglavje 4.2). Podaljšanja časa zdravljenja preko tega obdobja se ne sme opraviti brez ponovne ocene stanja.

Ob uvedbi zdravljenja je smiselno bolnika seznaniti s časovno omejitvijo zdravljenja in mu natančno pojasniti, kako se bo odmerek postopoma zmanjševal. Obstajajo dokazi, ki kažejo, da se lahko pri uporabi kratkodelujočih benzodiazepinov pojavijo odtegnitveni simptomi, zlasti pri velikih odmerkih. Pri dolgotrajno delujočih benzodiazepinih je treba bolnika obvestiti, da ne sme preiti na kratkodelujoči benzodiazepin, saj se lahko nato razvijejo odtegnitveni simptomi.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost alprazolama pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista dokazani, zato se alprazolam pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

Okvara ledvic in jeter

Pri zdravljenju bolnikov z okvarjenim delovanjem ledvic ali blago do zmerno jetrno insuficienco je potrebna previdnost. Alprazolam se ne sme uporabljati za zdravljenje bolnikov s hudo jetrno insuficienco, ker lahko benzodiazepini sprožijo nastanek encefalopatije (glejte poglavje 4.3).

Starejši in oslabei bolniki

Benzodiazepine in podobna zdravila je treba pri starejših bolnikih uporabljati previdno, ker lahko povzročijo sedacijo in/ali mišično-skeletno šibkost, kar lahko poveča tveganje za padce, ki imajo pri tej populaciji pogosto resne posledice. Pri starejših in/ali oslabeledih bolnikih (v slabem splošnem stanju) je priporočljivo uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek, da bi preprečili ataksijo ali čezmerno sedacijo.

Alprazolam lahko povzroči šibkost mišic, zato je pri bolnikih s spinalno ali cerebelarno ataksijo potrebna posebna previdnost.

Kronična respiratorna insuficienca

Pri bolnikih s kronično respiratorno insuficienco je treba uporabiti manjši odmerek, ker lahko pride do depresije dihanja.

Zloraba alkohola ali drog v anamnezi

Pri bolnikih, ki so v preteklosti zlorabljali alkohol ali droge, je treba benzodiazepine uporabljati izjemno previdno (glejte poglavje 4.5).

Depresija/samomorilno vedenje

Benzodiazepini ali benzodiazepinom podobna zdravila ne smejo uporabljati samostojno za zdravljenje depresije, saj lahko povzročijo ali povečajo tveganje za samomor. Pri bolnikih z znaki in simptomi depresivne motnje ali s samomorilnimi težnjami je treba Aripsiq uporabljati previdno in jim predpisati primerno manjše pakiranje.

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri občutljivih posameznikih se lahko med uporabo benzodiazepinov pokaže depresija, ki je bila pred tem neopažena.

V povezavi z uporabo alprazolama pri bolnikih z depresijo so poročali o epizodah hipomanije in manije.

Psihoze

Benzodiazepini niso učinkoviti za primarno zdravljenje psihoz.

Akutni glavkom z ozkim zakotjem

Zaradi morebitnih antiholinergičnih neželenih učinkov je treba benzodiazepine uporabljati zelo previdno pri bolnikih z akutnim glavkomom z ozkim zakotjem in pri bolnikih, ki so morda nagnjeni k tej bolezni.

Tveganje zaradi sočasne uporabe opioidov

Sočasna uporaba alprazolama in opioidov lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj se sedativna zdravila, kot so benzodiazepini, ali sorodna zdravila, kot je alprazolam, lahko sočasno predpisujejo z opioidi le pri bolnikih, pri katerih ni drugih možnosti zdravljenja. Pri odločitvi, da se alprazolam predpiše sočasno z opioidi, je treba uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti kar se da kratko (glejte tudi splošna priporočila za odmerjanje v poglavju 4.2).

Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojava znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. Zelo priporočljivo je tudi naročiti bolnikom in (kjer je to smiselno) njihovim skrbnikom, naj bodo pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

Toleranca

Po nekajtedenski zaporedni uporabi lahko nastopi zmanjšanje hipnotičnega učinka benzodiazepinov.

Odvisnost

Pri uporabi benzodiazepinov se lahko razvijeta fizična in psihična odvisnost od teh zdravil. Tveganje za odvisnost se poveča z odmerkom in trajanjem zdravljenja; prav tako je večje pri bolnikih z zlorabo alkohola ali drog v anamnezi. Do odvisnosti od zdravila lahko pride pri terapevtskih odmerkih in/ali pri bolnikih brez individualnih dejavnikov tveganja. Pri sočasni uporabi več benzodiazepinov je tveganje za odvisnost od zdravila večje, ne glede na to, ali se uporabljajo kot anksiolitiki ali hipnotiki.

Zloraba

Zloraba je znano tveganje za alprazolam in ostale benzodiazepine zato je potrebno med zdravljenjem bolnike ustrezno spremljati. Poročali so o smrtnih primerih povezanih s prevelikim odmerjanjem, ko je bil alprazolam zlorabljen z drugimi zaviralci centralnega živčnega sistema, vključno z opioidi, ostalimi benzodiazepini in alkoholom. Ta tveganja se mora upoštevati ob predpisovanju in izdaji alprazolama. Da bi zmanjšali tveganje za zlorabo se mora uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek, bolnikom pa svetovati glede pravilnega shranjevanja in odstranjevanja neuporabljenega zdravila (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 4.9).

Odtegnitveni simptomi

Ko se razvije fizična odvisnost, se ob nenadni prekinitvi zdravljenja pojavijo odtegnitveni simptomi. Med temi so lahko glavoboli, bolečina v mišicah, huda anksioznost, napetost, motnje spanja, nemirnost, zmedenost, razdražljivost. V hudih primerih se lahko pojavijo naslednji simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuza, otrplost in ščemenje v okončinah, preobčutljivost na svetlobo, hrup in fizični stik, halucinacije, tremor ali epileptični napadi. Odtegnitveni simptomi se lahko pojavijo več dni po končanem zdravljenju.

Povratna nespečnost in anksioznost

Ob prekinitvi zdravljenja se lahko pojavi prehodni sindrom, za katerega so značilni okrepljeni

PI_Text066646_1	- Updated:	Page 4 of 13
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

simptomi, zaradi katerih je bilo sprva uvedeno zdravljenje z benzodiazepinom. Sindrom lahko spremljajo druge reakcije, vključno s spremembami razpoloženja, anksioznostjo ali motnjami spanja, nespečnostjo in nemirom. Ker je tveganje za pojav odtegnitvenih/povratnih znakov večje ob hitrem zmanjšanju odmerka ali nenadni prekinitvi zdravljenja, je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka.

Prav tako je pomembno, da se bolnik zaveda možnosti pojava povratnega učinka v procesu prekinitve zdravljenja, ker na ta način zmanjšamo anksioznost, ki bi lahko nastala ob pojavu tega učinka.

Psihiatrične in paradokсне reakcije

Znano je, da se pri uporabi benzodiazepinov pojavijo reakcije, kot so nemirnost, agitacija, razdražljivost, agresivnost, blodnje, bes, nočne more, halucinacije, psihoze, neprimerno vedenje in drugi negativni učinki na vedenje. Če se pojavijo tovrstne reakcije, je treba z uporabo zdravila prekiniti. Bolj verjetno je, da se pojavijo pri otrocih in starejših bolnikih.

Amnezija

Benzodiazepini lahko povzročijo anterogradno amnezijo. Najpogosteje do tega pojava pride nekaj ur po zaužitju zdravila, zato morajo za zmanjšanje tveganja bolniki poskrbeti za to, da bodo imeli možnost neprekinjeno spati 7 do 8 ur. Anterogradna amnezija se lahko pojavi ob uporabi terapevtskih odmerkov, pri čemer se tveganje zanjo povečuje z večjimi odmerki. Amnestični učinki so lahko povezani z neprimernim vedenjem (glejte poglavje 4.8).

Posebna opozorila o pomožnih snoveh

Zdravilo Aripisq vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Psihotropna zdravila

Alprazolam je treba uporabljati previdno v kombinaciji z drugimi zaviralci osrednjega živčevja, kot so antipsihotiki (nevroleptiki), hipnotiki, anksiolitiki/sedativi, nekateri antidepresivi, narkotični analgetiki, antiepileptiki, anestetiki in sedativni antihistaminiki, ker lahko pride do okrepitev zaviralnega učinka na osrednje živčevje. Pri sočasni uporabi narkotičnih analgetikov lahko pride do okrepitev evforije, kar lahko privede do povečanja psihične odvisnosti od zdravila.

Alkohol

Sočasnemu uživanju alkohola se je treba izogibati. Sočasna uporaba z alkoholom poveča sedativen učinek alprazolama.

Opioidi

Sočasna uporaba sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini, ali sorodnih zdravil, kot je alprazolam, z opioidi poveča tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt zaradi aditivnega zaviralnega učinka na osrednje živčevje. Odmerek in trajanje sočasnega zdravljenja morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

Klozapin

Pri sočasni uporabi s klozapinom lahko pride do povečanega tveganja za zastoj dihanja in/ali srčni zastoj.

Mišični relaksanti

Bolnike je treba obvestiti o okrepljenem delovanju mišičnih relaksantov (tveganje za padce) pri sočasni uporabi z alprazolamom, zlasti na začetku zdravljenja.

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Farmakokinetične interakcije

Zaviralci CYP3A4

Ker se alprazolam presnavlja preko jetrnega encima CYP3A4, lahko zaviralci tega encima povečajo delovanje alprazolama in njegovo koncentracijo. Alprazolam je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce CYP3A4, kot so fluoksetin, propoksifen, peroralni kontraceptivi, sertralin ali diltiazem; razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka.

Podatki iz kliničnih študij z alprazolamom, študij *in vitro* in študij z zdravili, ki se presnavljajo preko enakih encimov, so pokazali različne stopnje interakcij in možne interakcije alprazolama s številnimi zdravili.

Itrakonazol, močan zaviralec CYP3A4, poveča biološko uporabnost in podaljša razpolovni čas izločanja alprazolama. Podatki iz klinične študije pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli 200 mg itrakonazola na dan z 0,8 mg alprazolama, so pokazali 2- do 3-kratno povečanje biološke uporabnosti in podaljšanje razpolovnega časa izločanja na približno 40 ur. Opazili so spremembe psihomotoričnih funkcij, ki jih je povzročil alprazolam. Itrakonazol lahko poveča zaviralni učinek alprazolama na osrednje živčevje, zato se lahko po prekinitvi zdravljenja z itrakonazolom učinek alprazolama zmanjša.

Sočasna uporaba alprazolama z močnimi zaviralci CYP3A4, kot so itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol in zaviralci proteaze HIV, ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba alprazolama in močnih zaviralcev CYP3A4 nujna, je treba odmerek alprazolama zmanjšati na polovico ali tretjino.

Fluvoksamin podaljša razpolovni čas alprazolama za 20 do 34 ur in podvoji njegovo koncentracijo v plazmi. Pri sočasni uporabi je treba odmerek alprazolama razpoloviti.

Fluoksetin ima zmeren vpliv na presnovo alprazolama, zaradi česar se poveča njegova koncentracija v plazmi. Pri sočasni uporabi z alprazolamom poveča njegove psihomotorične učinke, zaradi česar je lahko potrebna prilagoditev odmerka.

Eritromicin zavira presnovo alprazolama in poveča njegovo koncentracijo v plazmi za približno 50 %, zaradi česar je lahko potrebna prilagoditev odmerka.

Drugi zaviralci CYP3A4, ki lahko povečajo koncentracijo alprazolama v plazmi, so: klaritromicin, telitromicin, diltiazem in flukonazol. Lahko je potrebna prilagoditev odmerka.

Cimetidin zmanjša očistek alprazolama, zaradi česar se lahko poveča njegov učinek. Klinični pomen te interakcije še ni bil določen.

Induktorji CYP3A4

Ker se alprazolam presnavlja preko CYP3A4, lahko induktorji tega encima povečajo njegovo presnovo.

Interakcije med zaviralcem proteaze HIV (ritonavirjem) in alprazolamom so zapletene in odvisne od trajanja zdravljenja. Pri kratkotrajni uporabi majhni odmerki ritonavirja povzročijo večje zmanjšanje očistka alprazolama (s podaljšanjem njegovega razpolovnega časa izločanja) in povečan klinični učinek. Vendar pa po dolgotrajni uporabi ritonavirja indukcija CYP3A uravnesi to zaviranje. Pri tej interakciji je lahko potrebna prilagoditev odmerka ali prekinitve zdravljenja z alprazolamom.

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolniki, ki sočasno uporabljajo alprazolam in teofilin, imajo v plazmi znatno nižje koncentracije alprazolama v primerjavi z bolniki, ki jemljejo alprazolam kot monoterapijo, kar je verjetno posledica indukcije presnove. Klinični pomen te interakcije še ni bil določen.

Podatki so pokazali, da karbamazepin inducira presnovo alprazolama, zaradi česar se zmanjša njegov učinek. Klinični pomen te interakcije še ni bil določen. Podobni učinki se lahko pojavijo pri uporabi rifampicina ali šentjanževke.

Učinek alprazolama na farmakokinetiko drugih zdravil

Pri odmerku 1 mg alprazolama so poročali o povečani koncentraciji digoksina, zlasti pri starejših bolnikih (> 65 let). Bolnike, ki prejemajo alprazolam in digoksin, je zato treba spremljati zaradi možnosti pojava znakov in simptomov zastrupitve z digoksinom.

Kombinacije zdravil, ki se jim je treba izogibati

Dekstropropoksifen lahko zavira presnovo ali zmanjša očistek alprazolama, zaradi česar pride do povečanja koncentracije alprazolama v plazmi, kar lahko okrepi njegov učinek. Sočasni uporabi z dekstropropoksifinom se je treba izogibati.

Kombinacije zdravil, pri katerih je lahko potrebna prilagoditev odmerka

Na začetku zdravljenja z alprazolamom je lahko zaradi zaviranja presnove plazemska koncentracija imipramina in njegovega presnovka desmetil-imipramina za 30 % večja.

Nefazodon zavira oksidacijo alprazolama preko sistema CYP3A4, zaradi česar se podvoji koncentracija alprazolama v plazmi in okrepi njegov učinek. Razmisliti je treba o razpolovitvi odmerka alprazolama.

Interakcije, ki jih je treba upoštevati med prilagajanjem odmerka

Kontraceptivi: Kontraceptivi lahko zavirajo presnovo benzodiazepinov in oksidacijo alprazolama, zaradi česar se poveča količina alprazolama v plazmi in okrepi njegov učinek.

Omeprazol lahko zavira presnovo alprazolama, zaradi česar se poveča koncentracija alprazolama v plazmi in njegov učinek.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Velika količina podatkov iz kohortnih študij kaže, da izpostavljenost benzodiazepinom v prvem trimesečju nosečnosti ni povezana s povečanim tveganjem za večje malformacije. Vendar pa so nekatere zgodnje epidemiološke študije primerov in kontrol pokazale povečano tveganje za razcepljeno nebo. Podatki kažejo, da je tveganje za pojav razcepljenega neba pri novorojenčku po izpostavljenosti matere benzodiazepinom manj kot 2/1000, v primerjavi s pričakovanim tveganjem pri splošni populaciji, ki je za take okvare približno 1/1000.

Med zdravljenjem z benzodiazepini v velikih odmerkih v drugem in/ali tretjem trimesečju nosečnosti so opazili zmanjšanje aktivnih gibov in variabilnost srčnega ritma pri plodu.

Če je zdravljenje v zadnjem obdobju nosečnosti iz medicinskih razlogov nujno potrebno, tudi če le z majhnimi odmerki, se lahko pri otroku pojavi hipotonični sindrom (aksialna hipotonija, težave pri sesanju, ki povzročijo počasnejše pridobivanje telesne mase). Ti znaki so reverzibilni, vendar pa lahko trajajo od 1 tedna do 3 tednov, skladno z razpolovnim časom zdravila. Pri velikih odmerkih se lahko pri novorojenčku pojavijo depresija dihanja ali apneja in hipotermija. Poleg tega lahko pri novorojenčku nekaj dni po porodu opazimo odtegnitvene simptome, vključno s hiperekscitabilnostjo, agitacijo in tremorjem; le-ti se lahko pojavijo, tudi če ni opaziti hipotoničnega sindroma. Pojav odtegnitvenih simptomov po rojstvu je odvisen od razpolovnega časa učinkovine.

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Ob upoštevanju teh podatkov uporaba alprazolama med nosečnostjo lahko pride v poštev, če se strogo upoštevajo terapevtske indikacije in odmerjanje zdravila.

Če je zdravljenje z alprazolamom nujno v zadnjem obdobju nosečnosti, se je treba izogibati velikim odmerkom in novorojenčka spremljati zaradi možnosti pojava odtegnitvenih simptomov in/ali hipotoničnega sindroma.

Dojenje

Alprazolam se v materino mleko izloča v majhnih količinah. Kljub temu pa uporaba alprazolama med dojenjem ni priporočljiva.

Plodnost

Podatkov o vplivu alprazolama na plodnost pri človeku ni na voljo. Alprazolam ni imel negativnega vpliva na plodnost pri podganah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Aripisq ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Sedacija, amnezija, zmanjšana sposobnost koncentracije in poslabšana funkcija mišic imajo lahko negativen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Verjetnost za zmanjšanje pozornosti je lahko večja pri nezadostni količini spanca (glejte poglavje 4.5).

Bolnike je treba opozoriti na to nevarnost in jim svetovati, naj med zdravljenjem ne vozijo ali upravljajo strojev. Alkohol te učinke okrepi (glejte poglavje 4.5).

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z alprazolamom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni endokrinega sistema	neznana	hiperprolaktinemija*
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšanje apetita
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	depresija
	pogosti	zmedenost, dezorientiranost, zmanjšan libido, anksioznost, nespečnost, živčnost, povečan libido*
	občasni	manija*, halucinacije*, bes*, agitacija*, odvisnost od zdravila
	neznana	hipomanija*, agresija*, sovražnost*, nenormalno razmišljanje*, psihomotorična hiperaktivnost*, zloraba zdravila*

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni živčevja	zelo pogosti	sedacija, somnolenca, ataksija, poslabšanje spomina, disartrija, omotica, glavobol
	pogosti	motnje ravnotežja, motnje koordinacije, težave s koncentracijo, hipersomnija, letargija, tremor
	občasni	amnezija
	neznana	motnje avtonomnega živčevja*, distonija*
Očesne bolezni	pogosti	zamegljen vid
Bolezni prebavil	zelo pogosti	zaprtje, suha usta
	pogosti	navzea
	občasni	bruhanje
	neznana	prebavne motnje*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	neznana	hepatitis*, nenormalno delovanje jeter*, zlatenica*
Bolezni kože in podkožja	pogosti	dermatitis*
	neznana	angioedem*, fotosenzitivnostna reakcija*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	mišična šibkost
Bolezni sečil	občasni	inkontinenca*
	neznana	retencija urina*
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	motnje spolnosti*
	občasni	neredna menstruacija*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost, razdražljivost
	neznana	periferni edem*
Preiskave	pogosti	zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase
	neznana	zvišan očesni tlak*

*neželeni učinki zdravila, ugotovljeni v obdobju trženja

Uporaba (tudi v terapevtskih odmerkih) lahko vodi do fizične odvisnosti: prekinitve jemanja lahko povzroči odtegnitvene ali povratne simptome. Lahko pride tudi do psihične odvisnosti. Poročali so tudi o zlorabi benzodiazepinov (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Kot pri drugih benzodiazepinih preveliko odmerjanje ne bi smelo biti smrtno nevarno, razen če je bolnik zaužil tudi druge snovi, ki delujejo zaviralno na osrednje živčevje (vključno z alkoholom). Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja katerega koli zdravila je treba upoštevati možnost, da je bolnik zaužil več različnih snovi oziroma zdravil.

Preveliko odmerjanje benzodiazepinov se po navadi kaže z različnimi stopnjami zaviranja osrednjega živčevja, ki lahko segajo od zaspanosti do kome. V blagih primerih simptomi vključujejo zaspanost, zmedenost in letargijo, v resnejših primerih pa simptomi lahko vključujejo ataksijo, hipotonijo, hipotenzijo, depresijo dihanja, v redkih primerih komo in v zelo redkih primerih smrt.

Zdravljenje

Po prevelikem odmerjanju peroralnih benzodiazepinov je treba spodbuditi bruhanje (v roku 1 ure), če je bolnik pri zavesti, oziroma izprati želodec ter pri tem paziti na zaščito dihalnih poti, če je bolnik nezavesten. Če izpraznjenje želodca ne predstavlja nobene prednosti, je treba dati medicinsko oglje za zmanjšanje absorpcije. Posebno pozornost je v intenzivni negi treba nameniti dihalni in srčno-žilni funkciji.

Kot antidot se lahko uporabi flumazenil.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, benzodiazepini, oznaka ATC: N05BA12.

Mehanizem delovanja

Tako kot drugi benzodiazepini ima tudi alprazolam visoko afiniteto za mesto vezave benzodiazepinov v možganih. Benzodiazepini povečujejo aktivnost zaviralnega nevrottransmiterja gama-aminomaslene kisline (GABA).

Farmakodinamični učinki

Tako kot drugi benzodiazepini ima tudi alprazolam poleg anksiolitičnih lastnosti tudi sedativne, hipnotične, mišično relaksantne in antikonvulzivne lastnosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Biološka uporabnost alprazolama je približno 90 %. Pri uporabi alprazolama s hrano je absorpcija odložena, koncentracija absorbiranega alprazolama pa ostane nespremenjena. Največja koncentracija v plazmi je dosežena v eni do dveh urah po zaužitju. Plazemska koncentracija alprazolama je sorazmerna z danim odmerkom.

Porazdelitev

In vitro je 70 % alprazolama vezanega na beljakovine v serumu. Očistek je približno 1 ml/min/kg, volumen razporeditve pa približno 1 l/kg.

Biotransformacija

Alprazolam ne inducira encimov ali jih le rahlo inducira. Alprazolam se obsežno presnavlja v jetrih,

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

predvsem v hidrosilirana presnovka alfa-hidroksialprazolam in 4-hidroksialprazolam, ki se glukuronidira, preden se izločita z urinom.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja alprazolama je približno 12 ur. Presnovki alprazolama so biološko aktivni. Njihov razpolovni čas je podoben razpolovnemu času alprazolama, vendar zaradi majhnih plazemskih koncentracij ne prispevajo k farmakološkemu učinku.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih je srednji razpolovni čas izločanja lahko podaljšan (približno 16 ur).

Okvara jeter in ledvic

Pri okvarjenem delovanju jeter in/ali ledvic je srednji razpolovni čas izločanja podaljšan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ko so podganam 2 leti peroralno dajali 3, 10 in 30 mg/kg/dan (15- do 150-krat večji odmerek od največjega priporočenega odmerka 10 mg/dan pri ljudeh), se je pokazala, glede na povečevanje odmerka, nagnjenost k povečanemu številu katarakt (pri samičkah) in k vaskularizaciji roženice (pri samcih). Te lezije so se pojavile šele po 11 mesecih zdravljenja. Pri psih, ki so jim 12 mesecev dajali velike peroralne odmerke alprazolama, so opazili konvulzije, včasih s smrtnim izidom. Pomen za človeka ni znan.

In vitro alprazolam ni imel genotoksičnega potenciala. Alprazolam ni povzročal poškodb na kromosomih v mikrojedrnem testu *in vivo* na podganah v odmerkih do največjega preskušeneega odmerka 100 mg/kg, ki je 500-krat večji od največjega priporočenega odmerka 10 mg/dan pri ljudeh.

V dveletnem biološkem preskušanju na podganah z odmerki do 30 mg/kg/dan (150-krat večji odmerek od največjega priporočenega odmerka 10 mg/dan pri ljudeh) in na miših z odmerki do 10 mg/kg/dan (50-krat večji odmerek od največjega priporočenega odmerka 10 mg/dan pri ljudeh) niso odkrili kancerogenega potenciala alprazolama.

Pri podganah alprazolam ni negativno vplival na plodnost v odmerkih do največjega preskušeneega odmerka 5 mg/kg/dan, kar je 25-krat večji odmerek od največjega priporočenega odmerka 10 mg/dan pri ljudeh. V študijah embriofetalnega razvoja so veliki odmerki alprazolama povečali število prirojjenih okvar in smrti plodu pri podganah in zajcih. Prednatalna izpostavljenost benzodiazepinom, vključno z alprazolamom, pri miših in podganah je bila povezana z vedenjskimi spremembami pri mladičih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

0,25 mg tableta:

laktoza monohidrat
koruzni škrob
krosповidon (vrsta A)
povidon K 25
magnezijev stearat (E470b)
polisorbat 80

0,5 mg tableta:

PI_Text066646_1	- Updated:	Page 11 of 13
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

laktoza monohidrat
koruzni škrob
krospovidon (vrsta A)
povidon K 25
karmini (E120)
magnezijev stearat (E470b)
polisorbat 80

1 mg tableta:

laktoza monohidrat
koruzni škrob
krospovidon (vrsta A)
povidon K 25
patentno modro V (E131)
magnezijev stearat (E470b)
polisorbat 80

2 mg tableta:

laktoza monohidrat
koruzni škrob
krospovidon (vrsta A)
povidon K 25
magnezijev stearat (E470b)
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC//Al folija): 10, 20, 30, 50, 100 tablet, v škatli.
Perforiran pretisni omot za enkratni odmerek (PVC/PE/PVDC//Al folija): 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 100 x 1 tableta, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02526/001-040

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. 1. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 11. 10. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 3. 2024