

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Xanax SR 0,5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Xanax SR 1 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Xanax SR 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem Xanax SR 0,5 mg vsebuje 0,5 mg alprazolama.
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem Xanax SR 1 mg vsebuje 1 mg alprazolama.
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem Xanax SR 2 mg vsebuje 2 mg alprazolama.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem Xanax SR 0,5 mg vsebuje 221,7 mg laktoze monohidrata.
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem Xanax SR 1 mg vsebuje 221,7 mg laktoze monohidrata.
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem Xanax SR 2 mg vsebuje 221,7 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Xanax SR 0,5 mg tablete so modre okrogle tablete z oznako "P&U 57" na eni strani.
Xanax SR 1 mg tablete so bele okrogle tablete z oznako "P&U 59" na eni strani.
Xanax SR 2 mg tablete so petkotne modre tablete z oznako "P&U 66" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xanax SR je indicirano za kratkotrajno simptomatsko zdravljenje anksioznosti pri odraslih.
Zdravilo Xanax SR je indicirano le, če je motnja huda, onesposablajoča ali je posameznik zaradi nje v hudi stiski.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Trajanje zdravljenja: zdravilo Xanax SR 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).

Odmerjanje

Najprimernejši odmerek zdravila Xanax SR je treba določiti za vsakega bolnika posamezno, glede na izrazitost simptomov in njegov odziv. V primeru resnih neželenih učinkov ob začetnem odmerku je treba odmerek zmanjšati.

Večini bolnikov zadošča običajni dnevni odmerek. Redkim bolnikom, ki potrebujejo večji odmerek, je odmerjanje treba prilagoditi polagoma in z večjim odmerkom začeti zvečer, da bi preprečili neželene

učinke. Praviloma potrebujejo bolniki, ki niso nikoli jemali psihotropnih zdravil, manjše odmerke kot kronični alkoholiki oziroma bolniki, ki so se že prej zdravili s pomirjevali, antidepresivi ali hipnotiki. Za preprečitev ataksije in čezmerne sedacije je priporočljivo uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek. To je posebej pomembno pri starejših in/ali oslabeledih bolnikih.

Če zdravilo Xanax SR dajemo enkrat na dan, je zaželeno, da odmerek zdravila uporabimo zjutraj.

Odrasli

Običajni začetni odmerek: 1 mg na dan v enem ali dveh odmerkih.

Običajni odmerek: Odmerjanje je mogoče prilagoditi bolnikovim potrebam, do največjega dnevnega odmerka 4 mg, razdeljenega na en ali dva odmerka.

Starejši ali oslabeledi bolniki

Običajni začetni odmerek: od 0,5 do 1 mg na dan v enem ali dveh odmerkih.

Običajni odmerek: od 0,5 do 1 mg na dan s postopnim povečevanjem, če je treba in glede na prenašanje.

Začetni odmerek je treba zmanjšati, če se pojavijo neželeni učinki.

Prekinitev zdravljenja

Ker gre za simptomatsko zdravljenje, se po njegovi prekinitvi lahko spet pojavijo prvotni simptomi. Odmerek je treba zmanjšati postopoma, da se izognemo odtegnitvenim simptomom.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Xanax SR pri otrocih in mladostnikih starih do 18 let, še nista bili dokazani. Zato uporaba zdravila Xanax SR v tej starostni skupini ni priporočljiva.

Način uporabe

Iz tablet Xanax SR se alprazolam sprošča počasi. Tableto pogoltnite s tekočino. Tablet se ne sme zgristi, ampak jih je treba pogoltniti cele.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na benzodiazepine, alprazolam ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Benzodiazepini so kontraindicirani tudi pri bolnikih z miastenijo gravis, hudo respiratorno insuficienco, sindromom apneje v spanju in hudo jetrno insuficienco.

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

Varnost in učinkovitost zdravila Xanax SR pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista dokazani, zato uporaba pri njih ni priporočljiva.

Pri zdravljenju bolnikov z okvarjenim delovanjem ledvic ali blago do zmerno insuficienco jeter je potrebna previdnost.

Starejši bolniki

Benzodiazepine in podobna zdravila je treba pri starejših bolnikih uporabljati previdno, ker lahko povzročijo sedacijo in/ali mišičnoskeletno šibkost, kar lahko poveča tveganje za padce, ki imajo pri tej populaciji pogosto resne posledice.

Pri starejših in/ali oslabeledih bolnikih je priporočljivo uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek, da bi preprečili ataksijo ali čezmerno sedacijo.

Pri predpisovanju benzodiazepinov osebam z anamnezo zlorabe alkohola ali zdravil je potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Benzodiazepinov in benzodiazepinom podobnih zdravil ne smemo dajati samih za zdravljenje depresije, saj lahko povzročijo ali povečajo tveganje za samomor. Zdravilo Xanax SR je treba uporabljati previdno, predpisovanje pa je treba omejiti pri bolnikih z znaki in simptomi depresije ali samomorilnimi težnjami.

Tveganje zaradi sočasne uporabe opioidov

Sočasna uporaba alprazolama in opioidov lahko povzroči globoko sedacijo, respiratorno depresijo, 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, zloraba in odtegnitveni sindrom

Pri uporabi benzodiazepinov se lahko razvija fizična in psihična odvisnost od teh zdravil. Tveganje za odvisnost se poveča z odmerkom in trajanjem zdravljenja; prav tako je večje pri bolnikih z anamnezo zlorabe alkohola ali zdravil. 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 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).

Ko se razvije fizična odvisnost, se ob nenadni prekinitvi zdravljenja pojavijo odtegnitveni simptomi. Med temi so lahko glavoboli, bolečina v mišicah, huda anksioznost, napetost, nemirnost, zmedenost in razdražljivost. V hudih primerih se lahko pojavijo naslednji simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzza, otrplost in ščemenje v okončinah, preobčutljivost na svetlobo, hrup in fizični stik, halucinacije ali epileptični napadi (glejte poglavji 4.2 – Prekinitev zdravljenja in 4.8).

Povratna anksioznost: ob prekinitvi zdravljenja se lahko pojavi prehodni sindrom, za katerega so značilni okrepljeni simptomi, zaradi katerih je bilo sprva uvedeno zdravljenje z benzodiazepini. Sindrom lahko spremljajo druge reakcije, vključno s spremembami razpoloženja, anksioznostjo ali motnjami spanja in nemirom. Ker je tveganje za pojav povratnih znakov večje ob nenadni prekinitvi zdravljenja, je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka.

Pri uporabi benzodiazepinov z dolgotrajnim delovanjem ni priporočljivo preiti na zdravljenje z benzodiazepini s kratkotrajnim delovanjem, saj lahko pride do pojava odtegnitvenih simptomov.

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.

Zdravilo 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

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).

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.

Alkohol

Sočasna uporaba z alkoholom ni priporočljiva. Pri sočasni uporabi benzodiazepinov z alkoholom pride do aditivnih zaviralnih učinkov na osrednje živčevje.

Posebna pazljivost je potrebna pri uporabi zdravil, ki zavirajo dihanje, kot so opioidi (analgetiki, antitusiki, nadomestna zdravila), še zlasti pri starejših bolnikih.

Pri sočasni uporabi alprazolama in zdravil, ki zavirajo jetrne encime CYP3A4, lahko pride do farmakokinetičnega medsebojnega delovanja; posledica je zvečanje plazemske koncentracije alprazolama.

Pri sočasni uporabi alprazolama z močnimi zaviralci CYP3A4, kot so azolni antimikotiki (ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol), zaviralci proteaze ali nekateri makrolidi (eritromicin, klaritromicin, telitromicin), je potrebna previdnost; razmisliti je treba o precejšnjem zmanjšanju odmerka.

Pri uporabi alprazolama so, predvsem pri starejših bolnikih (> 65 let), poročali o povečanih koncentracijah digoksina, zato je treba bolnike, ki prejemajo alprazolam in digoksin, spremljati glede znakov in simptomov, povezanih s toksičnostjo digoksina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

V primeru potrjene nosečnosti, suma nanjo in v obdobju dojenja ni priporočljivo uporabljati benzodiazepinov.

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 dvakrat povečano tveganje za razcepljeno nebo. Podatki kažejo, da je tveganje za pojav razcepljenega neba pri novorojenčku po izpostavljenosti matere benzodiazepinom manj kot 2/1.000, v primerjavi s pričakovanim tveganjem pri splošni populaciji, ki je za take okvare približno 1/1.000.

Med zdravljenjem z benzodiazepini v velikih odmerkih med drugim in/ali tretjim trimesečjem nosečnosti so opazili zmanjšanje aktivnih gibov in variabilnost srčnega ritma pri plodu.

Če je zdravljenje v zadnjem delu 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 do 3 tednov, skladno z razpolovnim časom zdravila. Pri velikih odmerkih se lahko pri novorojenčku pojavijo respiratorna depresija 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.

Če je zdravljenje z alprazolamom potrebno v zadnjem delu nosečnosti, se je treba izogibati velikim odmerkom in novorojenčka opazovati glede 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. V preizkusih na podganah alprazolam ni imel negativnega vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Pri zdravljenju z alprazolamom so poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki so navedeni po naslednjih kategorijah pogostosti: 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).

Neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z alprazolamom pri bolnikih v nadzorovanih kliničnih študijah in obdobju trženja zdravila, so naslednji:

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*
Bolezni živčevja	zelo pogosti	sedacija, somnolenca, ataksija, poslabšanje spomina, disartrija, omotica, glavobol
	pogosti	motnja ravnotežja, nenormalna koordinacija, motnja pozornosti, hipersomnija, letargija, tremor
	občasni	amnezija
	neznana	neravnovesje avtonomnega živčevja*, distonija*
Očesne bolezni	pogosti	zamegljen vid
Bolezni prebavil	zelo pogosti	zaprtje, suha usta
	pogosti	navzea
	neznana	motnje prebavil*
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
	občasni	odtegnitveni sindrom*
	neznana	periferni edem*
Preiskave	pogosti	zmanjšanje telesne mase, zvečanje telesne mase
	neznana	zvišan očesni tlak*

* Neželeni učinki zdravila, ugotovljeni v obdobju trženja.

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 kateremkoli 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
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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 kateregakoli zdravila je treba upoštevati možnost, da je bolnik zaužil več različnih snovi oziroma zdravil.

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 izpraznenje želodca ne predstavlja nobene prednosti, je treba dati medicinsko oglje za zmanjšanje absorpcije. Posebno pozornost je v intenzivni negi treba nameniti dihalni in srčnožilni funkciji.

Preveliko odmerjanje benzodiazepinov se običajno 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, respiratorno depresijo, v redkih primerih koma in v zelo redkih primerih smrt.

Kot antidot se lahko uporabi flumazenil.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: anksiolitiki, benzodiazepini
oznaka ATC: N05BA12

Mehanizem delovanja

Zdravilo Xanax SR vsebuje triazolobenzodiazepin. Vsi benzodiazepini imajo podobne kvalitativne lastnosti: zmanjšajo anksioznost, povzročijo hipnotično sedacijo, sprostijo mišice in delujejo antikonvulzivno. Imajo pa različne kvantitativne farmakokinetične lastnosti, zaradi česar se uporabljajo na različnih področjih.

Na splošno velja, da temelji delovanje benzodiazepinov na stopnjevanju živčnega zaviranja, ki ga povzroča gamaaminobutanojska kislina.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Biološka uporabnost alprazolama je po zaužitju tablet Xanax in Xanax SR enaka, vendar se alprazolam iz tablet Xanax SR absorbira počasneje. Zaradi tega je največja koncentracija v plazmi po teh tabletah približno pol manjša kot po enakem odmerku tablet Xanax. Alprazolam doseže največjo koncentracijo v plazmi od 5 do 11 ur po zaužitju. To je posledica dejstva, da ostane njegova koncentracija v plazmi med tem časom razmeroma stabilna. Farmakokinetika je do odmerka 10 mg linearna. Razpolovni čas in koncentracije presnovkov so pri obeh vrstah tablet skoraj enaki, kar kaže, da pri obeh potekata enaka presnova in izločanje. Po zaužitju tablet Xanax SR na 12 ur in po zaužitju enakega odmerka tablet Xanax, razdeljenega na 4 dele čez dan, sta največja in najmanjša koncentracija v ravnovesnem stanju v obeh primerih enaki.

Razpolovni čas alprazolama je med 12 in 15 ur, s povprečjem 16 ur pri starejših. Alprazolam se večinoma oksidira. Najpomembnejša presnovka alprazolama sta alfa-hidroksialprazolam in

benzofenonski derivat. Njuna koncentracija v plazmi je izredno majhna. Biološka aktivnost alfa-hidroksialprazolama je približno pol tolikšna kot pri alprazolamu. Njuna razpolovna časa sta približno enaka kot razpolovni čas alprazolama. Benzofenonski derivat je neaktiven.

Alprazolam in njegovi presnovki se izločajo predvsem z urinom. *In vitro* je alprazolam vezan (80-odstotno) na beljakovine v serumu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutni smrtni odmerek alprazolama znaša 648 mg/kg pri miših in 331 do 2.171 mg/kg pri podganah. Sedativni učinek je bil glavni klinični znak. Toksičnost pri ponovljenih odmerkih 100 mg/kg peroralno v času 3 mesecev je pri podganah vključevala podaljšano depresijo, ataksijo, slabo telesno stanje, zmanjšano pridobivanje telesne mase, spremembe krvne slike, erozije in želodčne razjede.

Pri podganah alprazolam ni negativno vplival na plodnost v odmerkih do 5 mg/kg/dan, kar je 25-krat večji odmerek od najvišjega priporočenega odmerka 10 mg/dan pri ljudeh.

V odmerkih do 10 mg/kg/dan pri podganah in kuncih alprazolam ni imel teratogenega ali embriotoksičnega učinka. Pri podganah je nastopil teratogeni in embriotoksični učinek pri odmerkih 100 mg/kg/dan.

Alprazolam v poskusih na živalih ni bil mutagen pri *in vitro* Ames testu. Alprazolam v poskusih na živalih ni bil genotoksičen. Alprazolam ni povzročal poškodb na kromosomih pri *in vivo* mikrojedrnem testu na podganah do najvišjih preskušanih odmerkov 100 mg/kg, ki so 500-krat večji od najvišjega priporočenega odmerka 10 mg/dan pri ljudeh.

V 2-letnem biološkem preskušanju na podganah z odmerki do 30 mg/kg/dan (150-krat večji odmerek od najvišjega priporočenega odmerka 10 mg/dan pri ljudeh) in na miših z odmerki do 10 mg/kg/dan (50-krat večji odmerek od najvišjega priporočenega odmerka 10 mg/dan pri ljudeh) niso odkrili kancerogenega potenciala alprazolama.

Ko so podganam 2 leti peroralno dajali 3, 10 in 30 mg/kg/dan (15- do 150-krat večji odmerek od najvišjega 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 po 11 mesecih zdravljenja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- laktoza monohidrat
- hipromeloza (E464)
- silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (E551)
- magnezijev stearat (E470b)
- indigotin (E132) - v 0,5 mg in 2 mg tabletah

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Xanax SR 0,5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem: škatla s 30 tabletami (3 x 10 tablet v pretisnem omotu iz poliamida/aluminijske folije).

Xanax SR 1 mg tablete s podaljšanim sproščanjem: škatla s 30 tabletami (3 x 10 tablet v pretisnem omotu iz poliamida/aluminijske folije).

Xanax SR 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem: škatla s 30 tabletami (3 x 10 tablet v pretisnem omotu iz poliamida/aluminijske folije).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Nizozemska

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

H/92/01672/004-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17.07.1992

Datum zadnjega podaljšanja: 16.06.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08.10.2021