

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Helex SR – Хелекс СР таблети со модифицирано ослободување од 0,5 mg
Helex SR – Хелекс СР таблети со модифицирано ослободување од 1 mg
Helex SR – Хелекс СР таблети со модифицирано ослободување од 2 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета со модифицирано ослободување содржи 0,5 mg, 1 mg или 2 mg алпразолам.

Екципиенс: лактоза монохидрат

	таблети од 0,5 mg	таблети од 1 mg	таблети од 2 mg
Лактоза	183,74 mg	183,68 mg	182,92 mg

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета со модифицирано ослободување.

Таблети од 0,5 mg: зеленкасто-жолти, округли, благо биконвексни.

Таблети од 1 mg: бели, округли, благо биконвексни.

Таблети од 2 mg: светло сини, округли, благо биконвексни.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

- Симптоматски третман на патолошка анксиозност и стрес, како и панични нарушувања со или без фобија.
- Превенција или терапија на панични напади и фобии кај пациенти со агорафобија асоцирана со панични напади.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Оптималното дозирање на Хелекс СР треба да се одреди поединечно за секој пациент врз основа на тежината на симптомите и одговорот на пациентот. Ако се појават сериозни несакани дејства веќе по почетната доза, дозата треба да се намали.

Препорачаните дози се доволни кај повеќето пациенти. Во ретки случаи, кога овие дози не се доволни, тие треба постепено да се зголемуваат. Прво треба да се зголеми вечерната доза со цел да се одбегне појава на несакани дејства. Вообичаено, кај пациентите кои никогаш не земале психоактивни лекови ќе бидат потребни пониски дози, отколку кај алкохоличарите или оние кои претходно земале седативи, антидепресиви или хипнотици. Во согласност со препораките,



1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

треба да се користи најниската ефикасна доза за да се избегне појава на атаксија или прекумерна седација, особено кај постари и/или ослабени пациенти.

Терапија на анксиозност:

Препорачана почетна доза: 1 mg дневно, администрирана во една или две дози.

Препорачана доза: Дозирањето може да се прилагоди во зависност од потребите на пациентот; максимална дневна доза е 4 mg администрирана во една или две дози.

Постари пациенти и пациенти со хепатални и/или ренални нарушувања:

Препорачана почетна доза: 0,5 mg до 1 mg дневно, администрирана во една или две дози.

Препорачана доза: 0,5 mg до 1 mg дневно. Ако е потребно, дозата може постепено да се зголемува, во зависност од одговорот на пациентот. Ако се појават несакани дејства веќе по почетната дози, дозата треба да се намали (погледнете во 4.4).

Терапија на панични нарушувања:

Препорачана почетна доза: 0,5 до 1 mg, пред спиење.

Препорачана доза: 3 mg до 6 mg дневно, администрирана во две дози. Дозирањето треба да се прилагоди во согласност со одговорот на пациентот и може да се зголемува за најмногу 1 mg на секои три до четири часа. Максималната дневна доза од 10 mg била употребувана само при поединечни случаи за време на клинички студии.

Постари пациенти и пациенти со хепатални и/или ренални нарушувања:

Препорачана почетна доза: 0,5 mg до 1 mg дневно, администрирана во една или две дози.

Препорачана доза: 0,5 mg до 1 mg дневно. Ако е потребно, дозата може постепено да се зголемува, во зависност од одговорот на пациентот. Ако се појават несакани дејства веќе по почетната дози, дозата треба да се намали (погледнете во 4.4).

Прекин на терапијата

Бидејќи се работи за симптоматски третман, по прекин на терапијата може симптомите повторно да се вратат (rebound) или да се појават симптоми на повлекување. Дневната доза на Хелекс СР треба постепено да се намалува за не повеќе од 0,5 mg на секои три дена. Кај некои пациенти, потребно е дури и поспоро намалување на дозата. Во случај на појава на типични симптоми на повлекување, треба повторно да се администрира претходниот дозен режим се додека не се постигне стабилизирање на пациентот и потоа да се започне со попостепено намалување на дневните дози.

Ефикасноста на алпразолам при употреба подолга од 6 месеци за анксиозност, не беше утврдена при клиничките испитувања. Терапијата на пациентите со панични напади и слични нарушувања беше ефикасна во траење од 8 месеци.

Лекарот треба повремено да врши проценка на потребата од терапијата со Хелекс СР кај секој пациент поединечно.

Педијатриска популација

Не се препорачува употреба на Хелекс СР кај деца и адолесценти помлади од 18 години поради недостаток на податоци за неговата безбедност и ефикасност кај оваа популација.

Начин на администрација

Алпразолам споро се ослободува од Хелекс СР таблетите. Таблетите треба да се голтаат цели со течност и не треба да се цвакаат или кршат.



1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на алпразолам или на некој од екципиентите.
- Хиперсензитивност на други бензодиазепини.
- Тешка респираторна инсуфициенција.
- Миастенија гравис.

Не е проучувана ефикасноста и безбедноста на овој лек кај пациенти до 18 годишна возраст. Не се препорачува давање на алпразолам кај деца до 6 годишна возраст.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Толеранција

Долготрајната употреба на бензодиазепини може да доведе до развој на толеранција. Појавата на толеранција, а како последица на тоа и потребата за зголемување на дозите, е ретка при употребата на алпразолам. Беше докажана толеранција на неговото седативно дејство, но не и на неговото анксиолитично дејство.

Зависност

Долготрајната употреба на бензодиазепини, вклучувајќи го и алпразолам, може да доведе до развој на ментална и физичка зависност. Потребна е посебна претпазливост кај пациенти за кои е познато дека се склони кон употреба на алкохол, психоактивни супстанции и злоупотреба на лекови или зависност.

Симптоми на повлекување

Брзото намалување на дозите или наглото прекинување на терапијата со бензодиазепини, вклучувајќи го и алпразолам, може да предизвика појава на симптоми на повлекување; па затоа, потребно е постепено намалување на дозите (погледнете во 4.2), особено кај пациентите со епилепсија.

Симптомите на повлекување, особено тешките, се почести кај пациентите кои подолго време земаат високи дози. Поблаги симптоми на повлекување (дисфорија, несоница) по нагло прекинување на терапијата, беа исто така забележани и кај пациенти кои земале терапевтски дози на бензодиазепини во период од неколку месеци.

Кај пациентите со панични напади или слични нарушувања, повторното враќање (rebound) на симптомите често пати е слично со појавата на симптоми на повлекување.

Посебни популации на пациенти

Кај постари и/или ослабени пациенти, се препорачува употреба на најниската ефикасна доза со цел да се спречи развој на атаксија или прекумерна седација (погледнете во 4.2).

Потребна е претпазливост кај пациенти со хепатална или ренална инсуфициенција (погледнете во 4.2).

Кога Хелекс СР се употребува истовремено со алкохол, други хипнотици или седативи, треба да се земе во предвид дека е можно потенцирање на нивните ефекти.

Кај пациентите со акутен глауком од тесен агол, треба да се превземат потребните мерки на претпазливост.

Кај пациентите со тешки форми на депресија, кои вклучуваат и суицидни мисли, треба да се превземат потребните мерки на претпазливост и да се препишат соодветни количини.

Посебни мерки на претпазливост кај пациенти со панични нарушувања



1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Паничните напади и слични на нив нарушувања, беа поврзани со примарни и секундарни големи депресивни нарушувања и зголемени извештаи за самоубиство помеѓу нетретираните пациенти.

При терапија на депресивни пациенти или на оние кај кои постои причина да се очекува постоење на суицидни идеи или намери, треба да се превземат истите мерки на претпазливост како и при употреба на било кој друг психотропен лек.

Лекот Хелекс СР содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на галактозна интолеранција, Ларр лактаза дефициенција или глукозно-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Алпразолам, како и другите бензодиазепини, може да ги потенцира депресивните ефекти на централниот нервен систем кога ќе се даде истовремено со психоактивни лекови, антиепилептици, антихистаминици, алкохол и други депресори на централниот нервен систем. Алпразолам нема влијание врз протромбинското време и концентрациите на варфарин во серумот.

Истовремената администрација со лекови кои го инхибираат оксидативниот метаболизам во црниот дроб може да доведе до зголемување на концентрациите на алпразолам во плазмата. Таква промена во фармакокинетиката на алпразолам беше утврдена при истовремена употреба на циметидин, макролидни антибиотици и ниско естрогенски орални контрацептиви. Не е познато клиничкото значење на овие интеракции.

При истовремена употреба на алпразолам таблетите со модифицирано ослободување во дози од 4 mg/дневно, беше утврдено зголемување на рамнотежните (steady-state) плазма концентрации на имипрамин и десипрамин за просечно 31% и 20%, соодветно. Не е познато клиничкото значење на овие промени.

Не беа проучувани интеракциите со исониазид или рифампицин. При истовремена употреба со пропранолол или дисулфирам, не се менува кинетиката на алпразоламот. Алпразолам нема влијание врз концентрациите на фенитоин во плазмата, а ефектот на фенитоин врз концентрациите на алпразолам не бил истражуван.

Се смета дека истовремената употреба на бензодиазепини и валпроична киселина го зголемува ризикот за психоза, иако ова никогаш не беше забележано при употреба на алпразолам.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Не се препорачува употреба на бензодиазепини при потврдена или очекувана бременост затоа што може да му наштетат на фетусот.

Доење

Алпразолам поминува во мајчиното млеко, па затоа не треба да се дава кај доилки.

Плодност

Не се достапни податоци за плодноста кај луѓето.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Хелекс СР има умерено влијание врз способноста за возење и ракување со машини. Овој лек може да има влијание врз психофизичката изведба, особено ако се зема со алкохол или други депресори на централниот нервен систем. Пациентите треба да се предупредат да не



1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

возат и да не ракуваат со машини, се додека не се потврди дека не чувствуваат зашеметеност или малаксаност.

4.8 Несакани дејства

Најголемиот дел од несаканите дејства на Хелекс СР се појавуваат како резултат на зголемените фармаколошките дејства на алпразоламот. Појавата на одредени несакани дејства зависи од осетливоста на поединечни пациенти и употребената доза. Несаканите дејства најчесто се појавуваат на почетокот на терапијата и вообичаено исчезнуваат при редовна употреба или по намалувањето на дозата.

Несаканите дејства кои може да се појават за време на терапијата со Хелекс СР се класифицирани во следните групи по редослед на честотата:

- многу чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$),
- ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$),
- многу ретки ($< 1/10.000$),
- непознати (не можат да се проценат од достапните податоци).

Честота на несакани дејства наведени по поединечни органски системи:

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

- многу ретки: агранулоцитоза.

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

- ретки: анорексија.

Психијатриски нарушувања

- помалку чести: депресија,
- ретки: параноидни симптоми, деперсонализација, халуцинации, сексуална дисфункција.

Нарушувања на нервниот систем

- чести: малаксаност, несвестица/зашеметеност,
- помалку чести: главоболка, тремор, нарушувања на меморијата, амнезија, отежната концентрација, конфузија, губење на координацијата, автономни нарушувања,
- ретки: дистонија, атаксија, моторни нарушувања, епилепсија, нејасен говор, парадоксални реакции како иритабилност, стимулација, гнев, агресивно и непријателско расположение, зголемена агитација, анксиозност и несоница.

Нарушувања на очите

- помалку чести: заматен вид,
- ретки: покачен интраокуларен притисок.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

- ретки: респираторна депресија кај пациенти со хронични неспецифични пулмонални заболувања.

Гастроинтестинални нарушувања

- помалку чести: различни гастроинтестинални симптоми.

Хепатобилијарни нарушувања

- многу ретки: хепатална дисфункција, холестаза, иктерус.



1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

- многу ретки: алергиски реакции, анафилаксия.

Ренални и уринарни нарушувања

- ретки: инконтиненција, уринарна ретенција.

Нарушувања на репродуктивниот систем и градите

- многу ретки: менструални и овулаторни неправилности, гинекомастија.

Оптички нарушувања и сосојби на местото на администрација

- ретки: замор

Истражувања

- помалку чести: промени во телесната тежина.

За време на терапијата со високи дози, кои вообичаено се применуваат при панични напади и слични нарушувања, беа забележани следните несакани дејства: седација, замор, атаксија, нарушена координација и нејасен говор. Поретко, беа забележани и промени во расположението, гастроинтестинални нарушувања, дерматитис, нарушена меморија, сексуална дисфункција, когнитивни нарушувања и конфузија.

Други ефекти поврзани со бензодиазепините

Долготрајната употреба на бензодиазепини, вклучувајќи го и алпразолам, може да доведе до развој на толеранција и ментална и физичка зависност (погледнете во 4.4).

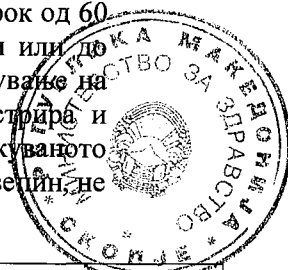
Симптомите на повлекување може да вклучат од блага дисфорија и несоница, па се до голем синдром кој може да вклучи стомачни и мускулни грчеви, повраќање, потење, тремор и/или конвулзии и делириум. Овие симптоми, особено потешките, се почести кај пациентите кои земаат многу високи дози подолго време. Симптоми на повлекување беа забележани и по брзо намалување или нагло прекинување на терапевтските дози на бензодиазепини. Овие симптоми може да се одбегнат со постепено намалување на дозата (погледнете во 4.2).

Во случај на појава на тешки несакани дејства, терапијата треба да се прекине.

4.9 Предозирање

Симптомите на предозирање со алпразолам како што се атаксија и сомноленција, настануваат како резултат на потенцираното фармаколошко дејство.

Како што е случај и со другите бензодиазепини, предозирањето не би требало да претставува загрозување на животот. Веројатноста за истовремено внесување и на други психоактивни лекови (вклучувајќи и алкохол) и веројатноста за постоење на некое друго заболување треба секогаш да се имаат во предвид и во согласност со тоа да се прилагоди третманот. Употребата на флумазенил, кој е бензодиазепински антагонист, е соодветен избор при третман на акутна интоксикација. Полу-животот на флумазенил е околу еден час и е пократок од полу-животот на алпразолам. Според тоа, потребна е повеќекратна администрација на флумазенил за да се одржи посакуваното ниво на свесност, најдобро во форма на инфузија. Препорачана почетна доза на флумазенил е 0,3 mg интравенски. Ако посакуваниот ефект не се постигне во рок од 60 секунди, дозите од 0,1 mg може да се повторат се додека пациентот не се разбуди или до вкупна доза од 2 mg. Истите дози се администрираат и ако повторно настане нарушување на свесноста откако пациентот ќе се разбуди. Во такви случаи, може да се администрира и интравенска инфузија од 0,1 mg до 0,4 mg флумазенил на час, во зависност од посакуваното ниво на свесност. Иако флумазенил е ефикасен антидот при интоксикации со бензодиазепини, не



1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

треба да се администрира при бензодиазепински интоксикации кај пациенти со епилепсија затоа што може да предизвика грчеви.

Терапијата на кома е главно симптоматска; треба да се спречи појава на компликации од типот на загушување поради птоза на јазикот или аспирација на желудечната содржина. Со цел да се спречи дехидратација, потребна е интравенска администрација на течности. Во случај на предозирање со комбинација со други седативи, неопходна е подршка на виталните функции. Познато е дека ефектот по внесување на многу висока доза може да опстојува подолго време. Форсираната диуреза и хемодијализата немаат голема корист.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: анксиолитици, бензодиазепини, АТС код: N05BA12.

Механизам на дејство

Алпразолам дејствува преку специфични бензодиазепински рецептори кои се најбројни во лимбичкиот систем, хипоталамусот, церебелумот и corpus striatum.

Фармакодинамски ефекти

Алпразолам има антиконвулзивно, хипнотично-седативно, мускулно-релаксантно и анксиолитично дејство слично со она на другите бензодиазепини.

Исто така, алпразолам има антидепресивни својства кои веројатно се поврзани со неговата способност за зголемување на REM латентноста, што е ефект забележан само со трицикличните антидепресиви, но не и со другите бензодиазепини.

Постојат повеќе докази дека алпразоламот и трицикличните антидепресиви имаат слични ефекти. Тие го намалуваат бројот на β -адренергични рецептори и имаат антипанично дејство преку норадренергичниот механизам.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Биорасположливоста на алпразолам по орална администрација на таблетите со модифицирано ослободување е слична со онаа на таблетите со брзо ослободување, со исклучок на пониската стапка на апсорпција. Според тоа, максималните концентрации на алпразолам во плазмата по администрација на таблетите со модифицирано ослободување се околу половина од оние по администрација на истата доза од таблетите со брзо ослободување. Максимални концентрации на алпразолам во плазмата се постигнуваат за 5 до 11 часа по орална администрација поради тоа што неговите плазма концентрации остануваат релативно стабилни за време на овој период. Фармакокинетиката е линеарна до дози од 10 mg. Полу-животите и концентрациите на метаболитите се скоро идентични за таблетите со брзо ослободување и оние со модифицирано ослободување, што укажува на тоа дека метаболизмот и елиминацијата на алпразолам се исти и за двата вида на таблети. По орална администрација на таблетите со модифицирано ослободување на секои 12 часа и на истата доза од таблетите со брзо ослободување поделена во 4 дневни дози, максималните и минималните рамнотежни (steady-state) концентрации се исти во двата случаи.

Дистрибуција

80% од алпразоламот е врзан за плазма протеините, главно албумини.



1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Метаболизам

Се метаболизира во црниот дроб. Поради ниските концентрации во плазмата, метаболитите не се клинички сигнификантни.

Елиминација

Алпразоламот и неговите метаболити се излачуваат главно во урината. Полу-животот на елиминација изнесува помеѓу 12 и 15 часа, а кај постарите просечно 16 часа.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Неклиничките податоци не покажаа посебна опасност за луѓето врз база на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, токсичност при повеќекратно дозирање, генотоксичност, канцероген потенцијал, токсичност за репродукцијата и развојот.

Предклинички ефекти беа забележани само при изложувања за кои се смета дека доволно ја надминуваат максималнао дозволената изложеност кај луѓето што укажува на мала значајност за клиничката употреба. Алпразолам во дози до 10 mg/kg/дневно нема тератогено и ембриотоксично дејство кај стаорци и зајаци. Кај стаорци, дозите од 50 mg/kg/дневно беа тератогени и ембриотоксични.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

Таблети од 0,5 mg:

лактоза монохидрат
хипромелоза (E464)
магнезиум стеарат (E572)
индиготин (E132)
кинолин жолта боја (E104)

Таблети од 1 mg:

лактоза монохидрат
хипромелоза (E464)
магнезиум стеарат (E572)

Таблети од 2 mg:

лактоза монохидрат
хипромелоза (E464)
магнезиум стеарат (E572)
индиготин (E132)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување

Не се потребни посебни услови за чување на овој лек.

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

6.5 Пакување

Блистер (Al фолија, Al фолија): 30 таблети со модифицирано ослободување (3 блистери со по 10 таблети), во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

Секој неискористен производ или материјал за фрлање треба да се отстрани во согласност со локалните закони.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, Сервисна зона југ, реон 40, Новопроектирана б.б., 1000 Скопје, Република Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

0,5 mg:

1 mg:

2 mg:

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение: 13.11.2007

Датум на последната обнова:

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

