

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ Alzam

0,25 mg

0,5 mg

1 mg

tableta

alprazolam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 0,25 mg, 0,5 mg ili 1 mg alprazolama.

Pomoćna tvar s poznatim djelovanjem: laktoza.

Jedna tableta od 0,25 mg sadrži 89,90 mg laktoze, monohidrat.

Jedna tableta od 0,5 mg sadrži 89,64 mg laktoze, monohidrat.

Jedna tableta od 1 mg sadrži 89,08 mg laktoze, monohidrat.

Za puni sastav pomoćnih tvari pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Alzam 0,25 mg tablete

Bijele do skoro bijele, okrugle, bikonveksne tablete s razdjelnom crtom na jednoj strani.

Alzam 0,5 mg tablete

Svijetloružičaste, okrugle, bikonveksne tablete s razdjelnom crtom na jednoj strani.

Alzam 1 mg tablete

Svijetloljubičaste, okrugle, bikonveksne tablete s razdjelnom crtom na jednoj strani.

Razdjelna crta nije namijenjena za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Napadi panike s agorafobijom ili bez nje.

Anksiozna stanja različite težine, uključujući one povezane s depresijom.

Agitacija, nemir i napetost, s psihosomatskim simptomima ili bez psihosomatskih simptoma.

Kao dodatak inicijalnom liječenju depresije kada je prisutna i anksioznost.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Za optimalan terapijski odgovor pacijenta, doziranje treba biti individualno prilagođeno na osnovu težine simptoma i odgovora bolesnika. Liječenje treba početi najmanjom učinkovitom dozom, koja odgovara određenom stanju.

Potreban je oprez kod pacijenata koji zahtijevaju povećanje doze da bi se izbjegle moguće neželjene reakcije.

Liječenje anksioznosti lijekovima mora uvijek biti adjuvantno za psihoterapiju. Međutim, prilikom liječenja napada panike, farmakološko liječenje može biti primarno.

Ukoliko je moguće, terapiju treba započeti, pratiti i završiti isti liječnik. Kod starijih pacijenata se može javiti konfuzija ukoliko se propišu visoke doze lijeka.

Dozu treba postupno smanjivati da bi se izbjegla pojava simptoma apstinencije. Dozu treba smanjivati za 0,5 mg tjedno ili čak i postupnije u nekim slučajevima.

U slučajevima iznenadnog prekida primjene benzodiazepina, tijekom jednog ili dva tjedna mogu se javiti parestezije, poremećaj percepcije i depersonalizacije. Također, u slučajevima iznenadnog prekida primjene benzodiazepina, prijavljeni su simptomi ustezanja, kao što su blaga disforija i nesаница, kao i grčevi u mišićima i stomaku, povraćanje, znojenje i tremor. U nekim slučajevima se javljaju i konvulzije.

Napadi panike

Liječenje ovih pacijenata treba početi dozom od 0,5 mg do 1 mg prije spavanja. Zatim dozu treba prilagoditi individualno povećanjima koji ne prelaze 1 mg na svaka tri do četiri dana. Kao dozu održavanja može se davati do 6 mg dnevno, podijeljeno u tri do četiri doze. Starijim i osjetljivim pacijentima može se dati najviše 4,5 mg dnevno u podijeljenim dozama.

Anksioznost

Početna doza iznosi od 0,25 mg do 0,5 mg, tri puta dnevno. Doza se može povećati ovisno od potreba pacijenta. Kao doza održavanja daje se 0,5 mg do 3 mg dnevno, u podijeljenim dozama. Starijim i osjetljivim pacijentima u početku se daje 0,25 mg 2-3 puta dnevno. U slučaju potrebe, doza se može postupno povisivati.

U slučajevima anksioznosti i agitacije povezane s depresijom, dnevna doza se može titrirati do 3 mg, u podijeljenim dozama.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena alprazolama u ovoj dobnoj skupini, s obzirom na to da sigurnost i djelotvornost kod djece mlađih od 18 godina nije utvrđena.

Trajanje terapije

Trajanje terapije treba biti što je moguće kraće. Preporučuje se ponovna procjena stanja pacijenta pri kraju razdoblja, ne dužeg od četiri tjedna liječenja, kao i potreba za nastavkom liječenja, pogotovo u slučajevima kada pacijent nema simptome. Ukupno trajanje liječenja ne smije biti duže od osam do 12 tjedana u slučajevima anksioznosti, uključujući i razdoblje smanjivanja doze u cilju postupnog prekida terapije.

Rizik od pojave ovisnosti može se povećati ovisno o dozi i trajanju liječenja, stoga treba koristiti najnižu moguću učinkovitu dozu što je kraće moguće, a potrebu za nastavkom liječenja učestalo preispitati (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Za oralnu primjenu. Lijek Alzam se može uzimati s hranom ili bez hrane.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar, druge benzodiazepine ili na bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1;
- apneja pri spavanju;
- miastenija gravis;
- teška respiratorna insuficijencija;
- teška insuficijencija jetre;
- akutno trovanje alkoholom ili drugim tvarima koje utječu na SŽS.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Posebne grupe pacijenata

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Potreban je oprez kod pacijenata s poremećajem funkcije bubrega ili blage do umjerene insuficijencije jetre. Benzodiazepini nisu namijenjeni liječenju pacijenata s teškom insuficijencijom jetre, zbog rizika od razvoja encefalopatije.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena alprazolama kod djece, s obzirom na to da sigurnost i djelotvornost kod mlađih od 18 godina nije utvrđena.

Stariji pacijenti

Benzodiazepine i slične lijekove treba koristiti s oprezom kod starijih pacijenata zbog rizika od sedacije i/ili slabosti u kostima i mišićima koji mogu izazvati padove, često s ozbiljnijim posljedicama u ovoj populaciji. Kod starijih pacijenata ili pacijenata lošeg općeg stanja, preporučuje se pridržavanje općih preporuka primjene najmanje efektivne doze da bi se spriječio razvoj ataksije ili prekomjerne sedacije (pogledati dio 4.2).

Respiratorna insuficijencija

Također se preporučuje primjena nižih doza kod pacijenata s kroničnom respiratornom insuficijencijom zbog rizika od respiratorne depresije.

Zloupotreba alkohola ili opojnih droga

Benzodiazepini se trebaju upotrebljavati s velikim oprezom kod pacijenata koji su skloni zloupotrebi alkohola ili opojnih droga (pogledati dio 4.5).

Depresija/anksioznost

Benzodiazepini se ne smiju koristiti u primarnom liječenju psihičkih bolesti.

Benzodiazepini nisu prikladni za primarno liječenje teških depresija i ne smiju se koristiti kao monoterapija u liječenju anksioznosti koja je povezana s teškim depresijama, s obzirom na to da kod takvih pacijenata može doći do suicida. Pri primjeni u bolesnika s teškom depresijom i sklonostima ka suicidu, neophodno je poduzeti odgovarajuće mjere opreza .

Prijavljeni su slučajevi epizoda hipomanije i manije povezanih s primjenom alprazolama kod pacijenata s depresijom.

Panični napadi su obično povezani s primarnim ili sekundarnim depresivnim poremećajima i postoji povećan rizik od suicida kod neliječenih pacijenata. Stoga je potreban oprez kada se koriste veće doze alprazolama u liječenju pacijenata s paničnim poremećajima, kao i pri primjeni bilo kojeg psihotropnog lijeka u liječenju depresivnih pacijenata ili kod onih kod kojih se mogu očekivati skrivene suicidalne ideje ili planovi.

Rizik pri istovremenoj primjeni s opioidima:

Istovremena primjena alprazolama s opioidima može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog tih rizika, istovremeno propisivanje sa sedativnim lijekovima kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima kao što je alprazolam s opioidima treba biti rezervirano za pacijente za koje zamjenske metode liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka o propisivanju alprazolama istovremeno s opioidima, treba primjenjivati najnižu efikasnu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće (pogledati preporuke doziranja u dijelu 4.2).

Kod takvih pacijenata treba pažljivo pratiti znakove i simptome respiratorne depresije i sedacije. U tom smislu, preporučuje se da se obavijeste pacijenti i njihova okolina (gdje je to primjenjivo) da budu svjesni tih simptoma (pogledati dio 4.5).

Ovisnost

Dugotrajna primjena benzodiazepina može dovesti do razvoja fizičke i psihičke ovisnosti. Rizik se povećava dozom i trajanjem terapije i također je veći kod pacijenata koji su skloni zloupotrebi alkohola i lijekova. Zloupotreba lijeka je poznati rizik za alprazolam i druge benzodiazepine te je sukladno tome potrebno pratiti bolesnike pri uzimanju alprazolama. Postoji i rizik od diverzije s ovim lijekom. Prijavljeni su smrtni slučajevi povezani s predoziranjem prilikom zloupotrebe alprazolama s ostalim depresorima središnjeg živčanog sustava, uključujući opioide, druge benzodiazepine i alkohol. Ti se rizici trebaju uzeti u obzir prilikom propisivanja ili izdavanja alprazolama, a da bi se smanjili potrebno je koristiti najmanju odgovarajuću dozu i savjetovati bolesnike o pravilnom čuvanju i zbrinjavanju neiskorištenog lijeka (vidjeti dio 4.2, 4.8. i 4.9).

Ovisnost od lijekova se može javiti pri terapijskim dozama i/ili kod pacijenata bez rizičnih faktora. Postoji povećan rizik od ovisnosti o lijekovima pri kombiniranoj primjeni nekoliko benzodiazepina bez obzira na indikaciju.

Simptomi apstinencije

Kad se razvije ovisnost, u slučaju naglog prekida terapije, mogu se javiti simptomi apstinencije, koji uključuju glavobolju, bolove u mišićima, izrazitu anksioznost, napetost, nemir, konfuzija, nesanicu i iritiranost. U težim slučajevima mogu nastati sljedeći simptomi: nesposobnost razumijevanja (derealizacija), depersonalizacija, hiperakuzija, peckanje i trnci u ekstremitetima, preosjetljivost na svjetlost, buku i fizički dodir, halucinacije ili epileptički napadi. Simptomi apstinencije se mogu razviti nekoliko dana nakon prekida liječenja.

Tijekom postupnog ukidanja terapije alprazolamom, doza se mora postupno smanjivati u skladu s dobrom liječničkom praksom da bi se izbjegao sindrom apstinencije. Preporučuje se da se dnevna doza alprazolama ne snižava za više od 0,5 mg svaka tri dana. Kod nekih pacijenata možda će biti potrebno čak i sporije smanjenje doze (pogledati dio 4.2).

Povratna nesanica i anksioznost

Prolazni sindrom može nastati prilikom prestanka primjene lijeka, pri čemu se simptomi koji su doveli do liječenja benzodiazepinima vraćaju u pojačanom obliku. Moguće su i druge reakcije, uključujući i promjene raspoloženja, anksioznost ili poremećaje spavanja i nemir. Kako je rizik od simptoma apstinencije/povratnog efekta (engl. *rebound*) veći nakon naglog smanjenja doze ili prekida terapije, preporučuje se postupno smanjivanje doze.

Trajanje terapije

Trajanje terapije mora biti što je moguće kraće (pogledati dio 4.2) ovisno o indikaciji, ali ne smije biti duže od osam do 12 tjedana, uključujući i vrijeme postupnog prekida terapije. Duža primjena od ovog razdoblja zahtijeva ponovnu procjenu stanja pacijenta.

Bilo bi korisno informirati pacijenta o ograničenoj dužini liječenja i precizno objasniti kako će doza biti progresivno smanjivana. Osim toga, važno je da pacijent bude svjestan mogućnosti pojave povratnog (engl. *rebound*) efekta da bi se smanjila zabrinutost zbog simptoma koji se mogu javiti tijekom prekida terapije. Postoje dokazi da se, u slučaju kratkodjelujućih benzodiazepina, simptomi apstinencije mogu pojaviti pri terapijskim dozama, posebno pri većim dozama.

Kada se primijenjuju dugodjelujući benzodiazepini važno je napomenuti da se ne smiju zamijeniti kratkodjelujućim benzodiazepinima, jer može doći do pojave simptoma apstinencije.

Amnezija

Benzodiazepini mogu izazvati anterogradnu amneziju. Ovo stanje se obično javlja nekoliko sati nakon uzimanja lijeka. Da bi se smanjio rizik, pacijent treba biti siguran da će imati sedam do osam sati neprekidnog sna (pogledati dio 4.8).

Psihijatrijski poremećaji i paradoksalne reakcije

Tijekom primjene benzodiazepina mogu se javiti reakcije kao što su: uznemirenost, nemir, iritiranost, agresivnost, deluzije, bijes, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje, kao i drugi neprikladni oblici ponašanja. Ako se pojave spomenuti simptomi, treba prekinuti primjenu lijeka. Vjerojatnije je da će se pojaviti kod djece i starijih pacijenata.

Poseban oprez je potreban prilikom propisivanja benzodiazepina pacijentima s graničnim ili antisocijalnim poremećajem osobnosti.

Tolerancija

Nakon ponovljene primjene tijekom nekoliko tjedana može doći do smanjenja hipnotičkog učinka benzodiazepina.

Lijek Alzam sadrži laktozu. Pacijenti s rijetkim nasljednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smiju koristiti ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Psihotropni lijekovi

Potreban je oprez u slučaju istovremene primjene s drugim lijekovima koji imaju depresivni učinak na središnji živčani sustav (SŽS). Pojačan depresivni učinak na SŽS može se pojaviti u slučajevima istodobne primjene s antipsihoticima (neuroleptici), hipnoticima, anksioliticima/sedativima, antidepressivima, narkotičkim analgeticima, antiepilepticima, anestetici i sedativnim antihistaminicima. Međutim, pri istovremenoj primjeni s narkotičkim analgeticima, može se javiti pojačana euforija koja može dovesti po povećane psihičke ovisnosti.

Alkohol

Ne preporučuje se istovremena primjena lijeka s alkoholom. Kombinacija s alkoholom pojačava sedativni učinak alprazolama.

Opioidi

Istovremena primjena sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima kao što je alprazolam i opioida povećava rizik za pojavu sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresivnog učinka na SŽS. Doza i trajanje istovremene primjene mora se ograničiti (pogledati dio 4.4).

Klozapin

Kada se primijenjuje istovremeno s klozapinom, postoji povećan rizik od respiratornog i/ili srčanog aresta.

Farmakokinetičke interakcije:

Inhibitori CYP3A4

S obzirom na to da se alprazolam metabolizira putem određenih enzima u jetri (posebno putem CYP3A4), njegov učinak se pojačava prilikom primjene lijekova koji inhibiraju te enzime. Alprazolam se stoga mora primijenjivati s oprezom kod pacijenata koji uzimaju te lijekove i možda će biti potrebno da se doza alprazolama smanji.

Podaci iz kliničkih ispitivanja s alprazolamom, *in vitro* studija i kliničkih studija s lijekovima koji se metaboliziraju na sličan način kao alprazolam, pokazali su različite stupnjeve interakcija i mogućih interakcija između velikog broja lijekova i alprazolama.

Itrakonazol, snažni CYP3A4 inhibitor povećava biorasploživost i produžava poluvrijeme eliminacije alprazolama. U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima koji su uzimali 200 mg itrakonazola na dan i 0,8 mg alprazolama, biorasploživost je porasla dva do tri puta, a poluvrijeme eliminacije se produžilo na oko 40 sati. Uočene su promjene psihomotornih funkcija uzrokovanih alprazolamom. Itrakonazol može pojačati učinak alprazolama na depresiju SŽS-a. Nakon prekida primjene itrakonazola može se smanjiti učinak alprazolama.

Ne preporučuje se istovremena primjena jakih CYP3A4 inhibitora, kao što su **ittrakonazol**, **ketokonazol**, **vorikonazol** i **inhibitori HIV proteaza**. Međutim, ukoliko se zahtijeva istovremena primjena alprazolama i jakih CYP3A4 inhibitora, dozu alprazolama treba smanjiti na pola ili trećinu preporučene doze.

Fluvoksamin produžava poluvrijeme eliminacije alprazolama za 20 do 34 sati i udvostručuje vrijednosti alprazolama u plazmi. Pri istovremenoj primjeni, preporučuje se smanjenje doze alprazolama na polovinu.

Fluoksetin ima umjereni učinak na metabolizam alprazolama, što rezultira povećanjem koncentracije u plazmi. Pri istovremenoj primjeni može se očekivati povećavanje psihomotornih učinaka alprazolama. Može biti potrebno prilagođavanje doze.

Eritromicin inhibira metabolizam alprazolama i povećava vrijednosti alprazolama u plazmi za oko 50%. Može biti potrebno prilagođavanje doze.

Drugi CYP3A4 inhibitori koji mogu povećati koncentraciju alprazolama u plazmi su: **klaritromicin**, **telitromicin**, **diltiazem** i **flukonazol**. Može biti potrebno smanjenje doze.

Cimetidin smanjuje klirens alprazolama, što može pojačati učinak. Klinički značaj ove interakcije još nije utvrđen.

CYP3A4 Induktori

S obzirom na to da se alprazolam metabolizira putem CYP3A4 enzima, induktori ovog enzima mogu povećati metabolizam alprazolama.

Interakcije između **inhibitora HIV proteaze** (npr. **ritonavir**) i alprazolama su složene i vremenski ovisne. Kratkotrajna primjena niskih doza ritonavira dovodi do velikog smanjenja klirensa alprazolama, produženja njegovog poluvremena eliminacije i pojačanih kliničkih učinaka. Međutim, nakon duže izloženosti ritonaviru, indukcija CYP3A4 kompenzira ovu inhibiciju. Kod ove interakcije, potrebno je prilagoditi dozu ili obustaviti terapiju alprazolama.

Pacijenti koji istovremeno uzimaju alprazolam i **teofilin** imaju značajno niže vrijednosti alprazolama u plazmi od pacijenata koji uzimaju alprazolam kao monoterapiju, vjerojatno uzrokovano indukcijom metabolizma. Klinički značaj ove interakcije još nije utvrđen.

Pokazalo se da **karbamazepin** inducira metabolizam alprazolama, što dovodi do smanjenog učinka. Klinički značaj ove interakcije još nije utvrđen. Slični učinci mogu se očekivati kod istovremene primjene s rifampicinom ili gospinom travom.

Učinak alprazolama na farmakokinetiku drugih lijekova

Povećane koncentracije **digoksina** u plazmi zabilježene su pri istovremenoj primjeni alprazolama, posebno kod starijih pacijenata (>65 godina starosti). Stoga je kod pacijenata koji istovremeno primijenuju alprazolam i digoksin potrebno pažljivo pratiti znakove i simptome povezane s toksičnošću digoksina.

Potrebno je pripremiti pacijente na pojačani učinak **miorelaksanasa** (rizik od padova) pri istovremenoj primjeni s alprazolamom posebno na početku liječenja.

Sljedeće kombinacije treba izbjegavati:

Dekstropropoksifen može inhibirati metabolizam/smanjiti klirens alprazolama s posljedičnim povećanjem vrijednosti alprazolama u plazmi, što uzrokuje pojačani učinak alprazolama. Treba izbjegavati istovremenu primjenu s dekstropropoksifenom, s obzirom na rizik od pojave respiratorne depresije (pogledati dio 4.4).

Sljedeće kombinacije mogu zahtijevati prilagođavanje doze

Na početku terapije alprazolamom, **imipramin** i njegov metabolit desmetilimipramin mogu postići 30% veće koncentracije u plazmi zbog inhibicije metabolizma.

Nefazodon inhibira oksidaciju alprazolama putem CYP3A4, što rezultira dvostukim povećanjem koncentracije u plazmi i pojačanim učinkom alprazolama. Potrebno je razmotriti smanjenje doze alprazolama za 50%.

Interakcije koje treba razmotriti pri prilagođavanju doze:

Kontraceptivi: Tablete za sprječavanje trudnoće mogu inhibirati metabolizam benzodiazepina i oksidaciju alprazolama, što dovodi do povećanja vrijednosti alprazolama u plazmi i pojačanog učinka alprazolama.

Omeprazol može inhibirati metabolizam alprazolama što dovodi do povećanja vrijednosti alprazolama u plazmi i pojačanog učinka alprazolama.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Veliki broj podataka na osnovu kohortnih studija ukazuju da izlaganje benzodiazepinu tijekom prvog trimestra nije povezano s povećanim rizikom od teških oštećenja ploda. Međutim, neka ranija epidemiološka ispitivanja kontrole slučajeva pokazala su da postoji povećani rizik od rascjepa nepca. Podaci pokazuju da je rizik od rođenja djeteta s rascjepom nepca nakon izlaganja majke benzodiazepinima tijekom trudnoće manji od 2/1.000 u poređenju s incidencijom u općoj populaciji (1/1.000).

Liječenje visokim dozama benzodiazepina tijekom drugog i/ili trećeg trimestra trudnoće bilo je povezano sa smanjenjem aktivnih pokreta fetusa i promjenama u srčanom ritmu fetusa.

Kada je primjena benzodiazepina medicinski indicirana tijekom posljednjeg perioda trudnoće, čak i pri niskim dozama, moguća je pojava sindroma mlitavog novorođenčeta (engl. *floppy infant syndrome*) kao što je aksijalna hipotonija, oslabljeno sisanje uz smanjen porast tjelesne mase. Ovi simptomi su reverzibilni, ali mogu potrajati od jednog tjedna do tri tjedna, uzimajući u obzir poluvrijeme eliminacije lijeka. Pri primjeni visokih doza moguća je pojava respiratorne depresije ili apneje i hipotermije kod novorođenčeta. Nekoliko dana nakon rođenja moguće je primijetiti neonatalne simptome apstinencije s hiperekscitabilnošću, agitacijom i tremorom, čak i kada nije prisutan sindrom mlitavog djeteta. Pojava simptoma apstinencije ovisi od poluvremena eliminacije lijeka.

Uzimajući u obzir navedene podatke, primjena alprazolama tijekom trudnoće može se razmotriti samo ako se strogo poštuju odobrene indikacije i doziranje lijeka, odnosno ako je liječenje apsolutno neophodno. Liječnici koji propisuju alprazolam ženama u reproduktivnom periodu trebaju upozoriti svoje pacijentkinje da im se obrate ako misle da su trudne ili planiraju trudnoću, da bi prekinuli liječenje.

Na osnovu svog farmakološkog učinka, mogu se očekivati učinci alprazolama na novorođenče (hipotermija, hipotonija i umjerena respiratorna depresija). Zbog toga je primjena alprazolama za vrijeme porođaja dozvoljena samo u slučaju kritične indikacije. Pored toga, djeca majki koje su redovno uzimale benzodiazepine pri kraju trudnoće, mogu pokazati znakove apstinencije za vrijeme postnatalnog perioda.

Ukoliko je neophodno liječenje alprazolamom tijekom posljednjeg perioda trudnoće, treba izbjegavati primjenu visokih doza, i novorođenčad treba pratiti u cilju detekcije apstinencijskih simptoma i/ili sindroma mlitavog djeteta.

Ukoliko se alprazolam primijenjuje tijekom trudnoće ili pacijentkinja otkrije da je zatrudnjela tijekom terapije alprazolamom, pacijentkinju je potrebno informirati o potencijalnoj opasnosti po fetus.

Dojenje

Alprazolam se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Dojenje se ne preporučuje tijekom liječenja alprazolamom. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Alzam, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za majku.

4.7. Utjecaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na strojevima

Δ Trigonik, lijek s mogućim utjecajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i strojevima).

Sedacija, amnezija, smanjenje koncentracije i poremećaj mišićnih funkcija mogu štetno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima. Ukoliko pacijent ne spava dovoljno, smanjen oprez može biti jače izražen. Pacijente treba upozoriti da dok uzimaju lijek Alzam budu oprezni prilikom upravljanja vozilom ili pri obavljanju drugih opasnih aktivnosti. Ovi učinci se pojačavaju pod djelovanjem alkohola (pogledati dio 4.5).

4.8. Nuspojave

Nuspojave uočene tijekom terapije alprazolamom su prikazana prema sljedećoj učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), vrlo rijetko ($< 1/10.000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasa sistema organa (MedDRA)	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Vrlo rijetko ($< 1/10.000$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).
Endokrini poremećaji						hiperprolaktinemija*
Poremećaji metabolizma		smanjen apetit				anoreksija, povećan

i prehrane						apetit
Psihijatrijski poremećaji	depresija	stanje konfuzije, dezorijentacija, smanjen libido, anksioznost, nesanica, nervoza, povećan libido*	manija* (pogledati dio 4.4), halucinacije*, bijes*, agitacija*			hipomanija*, agresivno/, neprijateljsko ponašanje*, agresivnost*, iluzije*, psihomotorna hiperaktivnost*
Poremećaji živčanog sustava	sedacija, somnolencija, ataksija, poremećaj pamćenja, dizartrija, vrtoglavica, glavobolja, pospanost	poremećaj ravnoteže, abnormalna koordinacija, poremećaj pažnje, hipersomnija, letargija, tremor, ošamućenost	amnezija			poremećaj autonomnog živčanog sustava*, distonija*
Poremećaji oka		zamagljen vid				
Gastrointestinalni poremećaji	konstipacija, suha usta	mučnina	povraćanje, dijareja			gastrointestinalna nelagoda*, disfagija
Hepatobilijarni poremećaji						hepatitis*, abnormalna funkcija jetre*, žutica*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		dermatitis*				angioedem*, fotosenzitivna reakcija*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			mišićna slabost			
Poremećaji bubrega i urinarnog sustava			inkontinencija*			urinarna retencija*
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		seksualna disfunkcija*	poremećaji menstruacije*			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu	zamor, iritabilnost					periferni edem*

primjene						
Pretrage		povećanje tjelesne mase, smanjenje tjelesne mase				povećan intraokularni tlak*

* neželjene reakcije koje su zabilježene nakon stavljanja alprazolama u promet

Depresija

Prethodno nezapažena depresija može biti razotkrivena tijekom upotrebe benzodiazepina.

Psihijatrijske i paradoksalne reakcije

Mogu se javiti reakcije kao što su: nemir, agitacija, iritiranost, neosjetljivost, iluzije, agresivnost, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje i druge neželjene bihevioralne reakcije, posebno kod starijih pacijenata i djece.

Ovisnost

Upotreba alprazolama (čak i u terapijskim dozama) može dovesti do razvoja fizičke ovisnosti. Prekid terapije može dovesti do pojave apstinencijskih simptoma i povratnog efekta (pogledati dio 4.4). Može se javiti psihička ovisnost. Zabilježena je i zloupotreba lijeka.

Amnezija

Anterogradna amnezija se može javiti pri terapijskim dozama, a rizik se povećava pri primjeni većih doza.

Amnezija može biti udružena s neprikladnim ponašanjem (pogledati dio 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Kao i s drugim benzodiazepinima, predoziranje ne bi trebalo predstavljati opasnost po život, osim ako se ne kombiniraju s drugim depresorima SŽS-a (uključujući alkohol). Prilikom liječenja predoziranja bilo kojim lijekom, treba imati u vidu mogućnost da je istovremeno uzeto više lijekova.

Simptomi

Predoziiranje benzodiazepinima obično se manifestira u vidu depresije središnjeg živčanog sustava različitog stupnja, od pospanosti do kome.

U blagim slučajevima mogu se javiti simptomi kao što su: pospanost, mentalna konfuzija i letargija, a u nekim težim slučajevima simptomi kao što su: ataksija, vrtoglavica, dizartrija, mišićna slabost, hipotonija, hipotenzija, respiratorna depresija, paradoksalne reakcije kao što su uznemirenost, agresivnost i halucinacije, eventualno midrijaza ili mioza, rijetko koma i veoma rijetko smrt.

Anksioznost i halucinacije se češće javljaju kod alprazolama u usporedbi s drugim benzodiazepinima. Pri višim dozama mogu se javiti respiratorna depresija i pad krvnog tlaka. Mogu se javiti čak i konvulzije i učinci na srce poput tahikardije, kao i hipotermija, mučnina i povraćanje.

Toksičnost

Od 25 mg do 50 mg u kombinaciji s alkoholom (2‰ u krvi) je uzrokovalo letalnu intoksikaciju kod odraslih pacijenata. Kod osmogodišnjaka doza od 0,3 mg/kg je uzrokovala umjereno tešku intoksikaciju. Također, doza od 10 mg je uzrokovala srednje tešku intoksikaciju kod trinaestogodišnjaka. Kod odraslih, doza od 15 mg (uz alkohol) uzrokovala je tešku intoksikaciju, dok je doza od 20 mg do 40 mg, također kod odraslih, uzrokovala umjerenu intoksikaciju.

Terapija

Pacijenti sa slabim znakovima trovanja trebaju, uz nadzor liječnika, odspavati. U teškim slučajevima se preporučuje ispiranje želuca uz zaštitu dišnih puteva intubacijom, ukoliko je pacijent bez svijesti. Ako je pacijent pri svijesti, preporučuje se izazivanje povraćanja (samo ako je prošao do jedan sat od primjene lijeka).

Općenito je indicirana primjena aktivnog uglja za smanjenje resorpcije ukoliko se smatra da pražnjenje želuca neće biti od koristi. Poseban oprez se mora posvetiti respiratornoj i kardiovaskularnoj funkciji primjenom suportivnih mjera održavanja disanja i cirkulacije u intenzivnoj njezi.

U teškim slučajevima treba razmotriti liječenje antagonistima benzodiazepina (npr. flumazenil), ali se pritom preporučuje kontinuirana infuzija s obzirom na duže djelovanje benzodiazepina (pogledati Sažetak karakteristika lijeka flumazenila za podatke o doziranju). Flumazenil može povećati rizik od konvulzija. Forsirana dijaliza i hemodijaliza nemaju učinka.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Anksiolitici, derivati benzodiazepina

Oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC): N05BA12

Mehanizam djelovanja

Alprazolam je benzodiazepin s triazolnim prstenom u strukturi. Alprazolam se veže na benzodiazepinske receptore i tako potencira djelovanje GABA sustava.

Klinička učinkovitost i sigurnost

Lijek ima brz početak djelovanja na uobičajene simptome anksioznosti, poput agitacije, nemira i napetosti. Alprazolam ima anksiolitički učinak u terapiji depresije. U terapijskim dozama pospanost se rijetko javlja. U anksiolitičkim dozama alprazolam ne uzrokuje mišićnu slabost ili može uzrokovati blagu mišićnu slabost.

Ispitivanja pokazuju da je alprazolam učinkovit do šest mjeseci u terapiji anksioznosti i do osam mjeseci u terapiji napada panike.

Alprazolam uzrokuje smanjenje REM spavanja i produženje latencije REM u ovisnosti od doze. Prijavljen je razvoj tolerancije na sedativni učinak, ali ne i na anksiolitički učinak alprazolama.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost alprazolama nakon oralne primjene iznosi oko 90%.

Istovremeno uzimanje hrane odgađa resorpciju alprazolama bez promjene u količini resorbirane količine lijeka. Maksimalna koncentracija alprazolama u plazmi se postiže za jedan do dva sata nakon primjene lijeka. Koncentracija u plazmi je proporcionalna primijenjenoj dozi.

Raspodjela

Stupanj vezivanja alprazolama za proteine je oko 70%, klirens iznosi oko 1 ml/min/kg, a volumen distribucije je oko 1 l/kg. Alprazolam ne uzrokuje indukciju enzima jetre ili uzrokuje samo slabu indukciju enzima.

Biotransformacija i izlučivanje

Alprazolam se ekstenzivno metabolizira u jetri, uglavnom putem hidroksilacije u alfa hidroksialprazolam i 4-hidroksialprazolam. Ovi metaboliti se zatim glukuroniziraju prije izlučivanja urinom.

Poluvrijeme eliminacije alprazolama iznosi oko 12 sati i produženo je kod pacijenata s oštećenom funkcijom jetre. Glavni metaboliti su biološki aktivni i prisutni su u niskim koncentracijama, a eliminiraju se podjednako brzinom zbog čega ne doprinose značajno farmakološkoj aktivnosti.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Genotoksičnost i mutagenost

Alprazolam nema mutageni potencijal prema rezultatima Amesovog *in vitro* testa, niti je uzrokovao kromosomske aberacije u *in vivo* testu na mikronukleusima štakora.

Kronična toksičnost i kancerogenost

Nakon dvogodišnje primjene alprazolama kod štakora i miševa, pri izloženosti koja je značajno veća od preporučene izloženosti kod ljudi, nije uočen dokaz kancerogenog potencijala. Kod obje vrste zabilježena je dozno-ovisna stopa preživljavanja. Kod štakora je nakon 11 mjeseci terapije primijećena tendencija dozno-ovisnog povećanja u broju opaženih katarakti kod ženki i kornealnih vaskularizacija kod mužjaka. Navedeni rezultati nisu relevantni za primjenu kod ljudi.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Pri izloženosti koja značajno premašuje najveću izloženost kod ljudi (5 mg/kg/dan), alprazolam nije utjecao na plodnost kod mužjaka štakora. Nakon izlaganja skotnih ženki štakora istoj dozi, zabilježeno je blago smanjenje postpartalnog preživljavanja mladunčadi.

Veoma visoke doze alprazolama kod skotnih ženki štakora i kunića povezane su s povećanom incidencijom fetalne smrti, malformacija skeleta i zastoja u fetalnom razvoju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Laktoza, monohidrat;
Škrob, preželatinizirani;
Polisorbat;
Krospovidon;
Povidon;
Magnezijev stearat;
Boja eritrozina aluminijum lake (E127), (jačine od 0,5 mg i 1 mg)
Boja indigo aluminijum lake (E132), (samo jačina od 1 mg)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakiranja spremnika

Tablete su pakirane u blister pakiranje od PVC/PVDC/Al folije. Svaki blister sadrži 10 tableta. Kartonska kutija sadrži 3 blistera s 10 tableta, uz priloženu Uputu za pacijenta.

6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti prema lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz liječnički recept.

7. Naziv i adresa proizvođača

NATURA PHARM d.o.o. Široki Brijeg
Gornji Mamići bb, Kočerin, Široki Brijeg, Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka

NATURA PHARM d.o.o. Široki Brijeg
Gornji Mamići bb, Kočerin, Široki Brijeg, Bosna i Hercegovina

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

NATURA PHARM d.o.o. Široki Brijeg
Gornji Mamići bb, Kočerin, Široki Brijeg, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Alzam, 0,25 mg, tableta, 30 tableta: 04-07.3-1-8001/20 od 22.04.2021.

Alzam, 0,5 mg, tableta, 30 tableta: 04-07.3-1-8002/20 od 22.04.2021.

Alzam, 1 mg, tableta, 30 tableta: 04-07.3-1-8003/20 od 22.04.2021.