

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

Δ ANAXAL
tablete 0,25 mg
tablete 0,5 mg
tablete 1 mg
alprazolam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

ANAXAL 0,25 mg: Jedna tableta sadrži 0,25 mg alprazolama kao aktivnu supstancu.

ANAXAL 0,5 mg: Jedna tableta sadrži 0,5 mg alprazolama kao aktivnu supstancu.

ANAXAL 1 mg: Jedna tableta sadrži 1 mg alprazolama kao aktivnu supstancu.

Za kompletan popis pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

Napadaji panike, s ili bez agorafobije

Anksiozna stanja različite težine, također ona povezana s depresijom

Agitacija, nemir i napetost, s ili bez psihosomatskih reakcija

Kao dodatak inicijalnom liječenju depresije kad je prisutna i anksioznost

4.2. Doziranje i način primjene

Terapija treba da bude što je moguće kraća. Preporučljivo je da se pacijent ponovo procijeni poslije najviše 4 sedmice od početka terapije, i da se utvrdi potreba za nastavkom liječenja, naročito ako je pacijent bez simptoma. Terapija ne treba da traje duže od 8 do 12 sedmica, uključujući i proces postepenog smanjenja doze.

U nekim slučajevima je neophodno produžiti terapiju; ako je tako, potrebno je uraditi reevaluaciju stanja pacijenta, uz specijalnu ekspertizu. Kao i kod svih benzodiazepina, ljekari treba da budu svjesni da dugotrajna upotreba kod nekih pacijenata može da dovede do zavisnosti.

Optimalno doziranje Anaxal-a treba da bude zasnovano na težini simptoma i individualnom odgovoru pacijenta. Treba koristiti najnižu dozu kojom mogu da se kontrolišu simptomi.

Doziranje treba preispitivati u intervalima od najviše 4 sedmice. Uobičajeno doziranje je navedeno u tekstu dole; kod nekih pacijenata koji zahtijevaju više doze, dozu treba oprezno povećavati da bi se izbjegli neželjeni efekti. Kada su potrebne više doze, prvo treba povećavati večernje doze, pa poslije dnevne.

Liječenje anksioznosti lijekovima mora uvijek biti adjuvantno. Međutim, prilikom liječenja napadaja panike, farmakološko liječenje može biti primarno. Ako je moguće, liječenje treba započeti, pratiti i završiti isti ljekar. U starijih se bolesnika, u slučajevima primjene previsokih doza, može javiti stanje konfuzije

Uopšteno, pacijenti koji ranije nisu primali psihotropne lijekove će zahtijevati niže doze od onih koji su ranije liječeni tim lijekovima ili onih pacijenata sa istorijom hroničnog alkoholizma.

Dozu uvijek treba postepeno smanjivati kako bi se izbjegao sindrom ustezanja. U toku prekidanja terapije alprazolamom, dozu treba smanjivati polako, u skladu sa dobrom ljekarskom praksom. Preporučuje se da se dnevna doza alprazolama smanjuje za najviše 0,5 mg svaka tri dana. Neki pacijenti zahtijevaju i sporije smanjenje doze (vidjeti tačku 4.4).

U slučajevima naglog prestanka uzimanja benzodiazepina, tokom jedne ili dvije sedmice mogu se javiti parestezije, poremećaji percepcije i depersonalizacija. U slučajevima naglog prestanka uzimanja

benzodiazepina, prijavljeni su i simptomi apstinencije u obliku blage disforije i insomnije, kao i grčevi u mišićima i želucu, povraćanje, znojenje i tremor. U nekim slučajevima prijavljene su i konvulzije.

Dostupni podaci podupiru upotrebu alprazolama u liječenju anksioznosti u trajanju do 6 mjeseci i liječenju paničnog poremećaja u trajanju do 8 mjeseci. Ljekari bi periodično trebali ponovno procijeniti potrebu liječenja svakog pojedinačnog pacijenta.

Pedijatrijska populacija

Bezbjedna i efikasna primjena alprazolama nije ustanovljena kod djece i adolescenata uzrasta do 18 godina; stoga se upotreba alprazolama ne preporučuje.

Stariji pacijenti

Kod starijih osoba je smanjeno izlučivanje lijeka, i kao kod drugih benzodiazepina povećana osjetljivost na lijek.

Način primjene

Anksioznost

Obično se započinje liječenje sa 0,25 mg ili 0,5 mg tri puta dnevno. Ovo je ukupno 0,75 mg ili 1.5 mg dnevno svaki dan. Dozu je potrebno individualno prilagoditi. Kao doza održavanja daje se 0,5-3 mg dnevno, u podijeljenim dozama. Starijim i osjetljivim bolesnicima u početku se daje 0,25 mg 2-3 puta dnevno. Doziranje se može prilagođavati potrebama pacijenta sve do maksimalne dnevne doze od 4 mg u

podijeljenim dozama. U slučajevima anksioznosti i agitacije povezane s depresijom, daje se do 3 mg dnevno, u podijeljenim dozama.

Liječenje paničnih poremećaja

Uobičajena početna doza: 0,50 mg - 1 mg prije spavanja.

Uobičajeno doziranje: doza se prilagođava potrebama pacijenta i može se povećavati do 1 mg maksimalno svaki treći ili četvri dan. Kao dozu održavanja, može se davati do 6 mg dnevno, podijeljeno u 3-4 doze. Starijim i osjetljivim bolesnicima može se dati najviše 4,5 mg dnevno u podijeljenim dozama

U kliničkim studijama najveće doziranje bilo je 6+2 mg. Izuzetno je kod samo nekoliko pacijenata bila potrebna dnevna doza od 10 mg.

Način primjene

Kroz usta. Anaxal se može uzimati neovisno o obroku.

Gerijatrijski i nemoćni pacijenti

Uobičajena početna doza: od 0,5 mg do 1 mg dnevno uzeto u jednoj ili 2 doze.

Uobičajeno doziranje: od 0,5 mg do 1 mg dnevno i postepeno povećavati ovisno o toleranciji bolesnika.

Ukoliko se pojave neželjeni efekti dozu treba smanjiti. Preporučljivo je da se terapija redovno preispituje i da se sa upotrebom prekine što je prije moguće. Ukoliko je potrebna duža terapija, može da se razmotri intermitentna terapija, da bi se smanjio rizik od nastanka zavisnosti.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na alprazolam, druge benzodiazepine ili na neku od pomoćnih supstanci
- apneja u snu
- mijastenija gravis
- teška respiratorna insuficijencija
- teška insuficijencija jetre.
- Akutno trovanje alkoholom ili drugim tvarima s uticajem na CNS

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Oštećenje bubrega i jetre

Opreznost se preporučuje prilikom liječenja pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili sa blagom do umjerenom insuficijencijom jetre. Benzodijazepini nisu namijenjeni liječenju bolesnika sa teškom jetrenom insuficijencijom, jer mogu pospiješiti razvoj encefalopatije.

Depresija/anksioznost

Kod pacijenata sa teškom depresijom ili anksioznošću udruženom sa depresijom, benzodiazepine i benzodiazepinima slične agense ne treba propisivati kao jedine lijekove u terapiji depresije jer mogu da povećaju rizik od suicida. Alprazolam, stoga, treba koristiti sa oprežnošću i količina propisanih tableta treba da je ograničena kod pacijenata sa znacima i simptomima depresije ili suicidalnih tendencija.

Prijavljeni su slučajevi epizoda hipomanije i manije povezanih s primjenom alprazolama u bolesnika s depresijom.

Panični poremećaj je povezan s primarnim ili sekundarnim depresivnim poremećajima i s povećanim prijavama samoubojstava u neliječenih bolesnika. Stoga su potrebne jednake mjere opreza kada se koriste veće doze alprazolama u liječenju bolesnika s paničnim poremećajima kao i pri primjeni bilo kojeg psihotropnog lijeka u liječenju depresivnih bolesnika ili u onih kod kojih se mogu očekivati skrivene suicidalne ideje ili planovi.

Pedijatrijska populacija

Bezbjedna i efikasna primjena alprazolama nije ustanovljena kod djece i adolescenata uzrasta do 18 godina; stoga se upotreba alprazolama ne preporučuje.

Stariji bolesnici

Benzodiazepine i slične lijekove treba koristiti sa oprežnošću kod starijih bolesnika zbog rizika od sedacije i/ili muskuloskeletne slabosti što može da dovede do padova, često sa teškim posljedicama u ovoj grupi bolesnika.

Preporučuje se da se slijedi opšti princip o primjeni najniže efektivne doze kod starijih i/ili iscrpljenih bolesnika, kako bi se spriječio razvoj ataksije ili prekomjerna sedacija (vidjeti tačku 4.2).

Respiratorna insuficijencija

Niža doza se preporučuje kod pacijenata sa hroničnom respiratornom insuficijencijom zbog rizika od respiratorne depresije.

Zloupotreba alkohola ili opojnih droga

Benzodiazepine treba primjenjivati sa izrazitom oprežnošću kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju zloupotrebu alkohola ili narkotika (vidjeti 4.5).

Rizik pri istodobnoj primjeni s opioidima

Istovremena primjena alprazolama i opioida može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih se rizika sedativi poput benzodiazepina, kao što je alprazolam, ili sličnih lijekova trebaju propisivati s opioidima samo bolesnicima kod kojih drugi načini liječenja nisu mogući. Ako se donese odluka o propisivanju alprazolama istodobno s opioidima treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće (vidjeti preporuku za doziranje u dijelu 4.2). Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. O tome se preporučuje obavijestiti bolesnike i njihove skrbnike (gdje je to primjenjivo), kako bi bili svjesni navedenih simptoma (vidjeti dio 4.5)

Zavisnost

Upotreba benzodiazepina može da dovede do razvoja fizičke i psihičke zavisnosti. Rizik od zavisnosti se povećava sa dozom i dužinom terapije; takođe je veći kod pacijenata sa istorijom zloupotrebe alkohola i lijekova.

Zloupotreba lijeka je poznati rizik za alprazolam i druge benzodiazepine te shodno tome potrebno je 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 centralnog nervnog sistema, 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)

Farmakozavisnost može da nastane i pri upotrebi terapijskih doza i/ili kod pacijenata kod kojih ne postoje faktori rizika. Postoji povećan rizik od farmakozavisnosti kod kombinovane upotrebe nekoliko benzodiazepina bez obzira na indikacije za anksiolitike i hipnotike.

Simptomi ustezanja (apstinencije)

Kada dođe do razvoja zavisnosti, nagli prekid terapije dovodi do simptoma apstinencije. Mogu se javiti glavobolja, bol u mišićima, prekomjerna uznemirenost, napetost, nemir, konfuzija, razdražljivost i nesanica. U teškim slučajevima mogu da se jave sljedeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, utrnulost i bridenje ekstremiteta, preosjetljivost na svjetlo, buku i fizički kontakt, halucinacije ili epileptički napadi. Simptomi ustezanja mogu se razviti nekoliko dana nakon prekida liječenja. (vidjeti tačku 4.2).

U toku prekidanja terapije alprazolamom, dozu treba smanjivati polako, u skladu sa dobrom ljekarskom praksom. Preporučuje se da se dnevna doza alprazolama smanjuje za najviše 0,5 mg svaka tri dana. Neki pacijenti zahtijevaju i sporije smanjenje doze.

***Rebound* nesanica i uznemirenost**

Prolazni sindrom, gdje se simptomi koji su doveli do terapije benzodiazepinima vraćaju u pojačanoj formi, može da se javi kod ukidanja terapije. Ovaj sindrom može biti udružen sa drugim reakcijama kao što su promjene raspoloženja, uznemirenost ili poremećaj sna i nemir. Zbog toga što je rizik od apstinencijalnog *rebound* sindroma veći poslije naglog prekida terapije, preporučuje se da se doza postepeno smanjuje, ne više od 0,5 mg svaki treći dan. Neki pacijenti zahtijevaju i sporije smanjenje doze (vidjeti tačku 4.2).

Dužina terapije

Terapija treba da bude što kraća (vidjeti tačku 4.2. Doziranje i način primjene) u zavisnosti od indikacije, ali ne smije biti duža od osam do dvanaest sedmica, uključujući i period kada se smanjuje doza. Ovaj period ne treba produžavati bez reevaluacije.

Korisno je, kada terapije počne, informisati pacijenta o ograničenom trajanju terapije i da im se precizno objasni kako će se doza postepeno smanjivati. Takođe je važno da pacijent bude svjestan mogućnosti pojave *rebound* fenomena da bi se umanjila anksioznost, ukoliko se ti simptomi jave kod isključivanja lijeka. Postoje indikacije, gdje u slučaju benzodiazepina sa kratkim dejstvom, apstinencijalni sindrom može da postane izražen unutar doznog intervala, naročito ako je doza visoka. Ukoliko se koriste benzodiazepini sa dugim dejstvom važno je upozoriti da se ne prelazi na benzodiazepine sa kratkim dejstvom, zbog toga što može da dođe do pojave apstinencijalnih simptoma.

Amnezija

Benzodiazepini mogu da izazovu anterogradnu amneziju. Ovo stanje se najčešće javlja nekoliko sati poslije uzimanja lijeka i, da bi se rizik umanjio, pacijenti treba da obezbijede neprekidan san u trajanju od 7-8 sati (vidjeti tačku 4.8. Neželjena dejstva).

Psihijatrijske i 'paradoksalne' reakcije

Poznato je da se prilikom korištenja benzodiazepina javljaju reakcije kao što su nemir, agitacija, razdražljivost, agresivnost, pogrešna mišljenja i uvjerenja (deluzije), bijes, košmari, halucinacije, psihoze, neodgovarajuće ponašanje i druge neželjene bihevioralne reakcije. Ukoliko do njih dođe treba prekinuti sa primjenom lijeka. Vjerovatnije je da će se one pojaviti kod djece i starih osoba. Poseban oprez potreban je u propisivanju benzodiazepina bolesnicima s graničnim ili antisocijalnim poremećajem osobnosti

Tolerancija

Poslije nekoliko sedmica upotrebe benzodiazepina može da dođe do smanjenja efikasnosti hipnotičkog dejstva.

Laktoza

Pacijenti koji boluju od rijetkog nasljednog oboljenja netolerancije na galaktozu, Lapp- laktoznog deficita ili loše glukozno-galaktozne apsorcije ne smiju koristiti ovaj lijek.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamičke interakcije:

Alkohol Nije preporučljiva istovremena primjena lijeka sa alkoholom. Kombinacija s alkoholom pojačava sedativni učinak alprazolama.

Psihotropni lijekovi

Alprazolam treba sa oprežnošću koristiti kada se kombinuju sa CNS depresivima.

Ako se lijek istovremeno uzima sa antipsihoticima (neurolepticima), hipnoticima, anksioliticima/sedativima, antidepresivima, narkotičkim analgeticima, antiepilepticima, anestheticima i sedativnim antihistaminicima, može da se pojača centralno depresivno dejstvo. U slučaju narkotičkih analgetika, može da nastane pojačana euforija što vodi ka jačoj psihičkoj zavisnosti.

Opioidi

Istovremena primjena sedativa poput benzodiazepina, kao što je alprazolam, ili srodnih lijekova s opioidima povećava rizik za pojavu sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresivnog učinka na centralni nervni sistem. Doziranje i trajanje istovremene primjene mora se ograničiti (vidjeti dio 4.4.).

Klozapin

S klozapinom postoji povećani rizik od respiratornog i/ili srčanog aresta

Kada se alprazolam primjenjuje zajedno sa lijekovima koji ometaju njegov metabolizam može da dođe do farmakokinetičkih interakcija.

Farmakokinetičke interakcije

CYP3A4 inhibitori

Obzirom da se alprazolam metabolizira putem određenih enzima u jetri (naročito putem CYP3A4), njegova koncentracija je veća i učinak se pojačava lijekovima koji inhibiraju te enzime. Alprazolam se stoga mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju te lijekove te može biti potrebno smanjenje doze.

Rezultati kliničkih ispitivanja alprazolama, *in vitro* studije alprazolama i klinička ispitivanja lijekova čiji je metabolizam sličan kao metabolizam alprazolama pružaju dokaze o različitim stepenima interakcija i o mogućim interakcijama velikog broja lijekova i alprazolama

Itrakonazol, snažni CYP3A4 inhibitor povećava bioraspodivnost te produžava poluvrijeme eliminacije alprazolama. U studiji na zdravim dobrovoljcima, koji su primili 200 mg itrakonazola na dan i 0,8 mg alprazolama, bioraspodivnost je porasla dva do tri puta, a poluvrijeme eliminacije produžilo se na otprilike 40 sati. Uočene su promjene psihomotoričkih funkcija uzrokovanih alprazolamom. Itrakonazol može pojačati učinak alprazolama na depresiju CNS te se nakon prekida uzimanja itrakonazola može smanjiti učinak alprazolama

Ne preporučuje se istovremena primjena sa snažnim CYP3A4 inhibitorima, poput itrakonazola, ketokonazola, vorikonazola i inhibitora HIV proteaze. Međutim, ako je neophodna istovremena primjena alprazolama i snažnog CYP3A4 inhibitora, doza alprazolama se mora smanjiti na jednu polovinu ili jednu trećinu.

IFluvoksamin produžava poluživot alprazolama za 20-34 sati i povećava AUC alprazolama oko dva puta. Pri istovremenoj upotrebi, preporučuje se smanjenje doze alprazolama na polovinu.

Fluoksetin ima umjereni inhibicijski učinak na metabolizam alprazolama, što rezultira povećanjem vrijednosti u plazmi. Pri istovremenoj primjeni pojačavaju se psihomotorički učinci alprazolama. Može biti potrebno prilagođavanje doze.

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

Drugi CYP3A4 inhibitori koji mogu povisiti vrijednosti 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 je metabolizam alprazolama posredovan CYP3A4 enzimom, induktori ovog enzima mogu da pojačaju metabolizam alprazolama. Interakcije između inhibitora HIV proteaze (npr. ritonavir) i alprazolama su složene i vremenski zavisne. Kratkotrajne, niske doze ritonavira su dovodile do velikog poremećaja klirensa alprazolama, produženog poluvremena njegove eliminacije i pojačanih kliničkih efekata, ali poslije duže primjene ritonavira, indukcija CYP3A ublažava ovu inhibiciju. Kod ove interakcije, potrebno je prilagoditi dozu alprazolama ili prekinuti terapiju.

Bolesnici koji istovremeno uzimaju alprazolam i teofilin imaju značajno niže vrijednosti alprazolama u plazmi od bolesnika koji uzimaju alprazolam kao monoterapiju, vjerovatno uzrokovano indukcijom metabolizma. Još nije utvrđen klinički značaj ove interakcije.

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

Učinak alprazolama na karmakokinetiku drugih lijekova

Povećane koncentracije digoksina su zabilježene kod davanja alprazolama, pogotovo starijim osobama (preko 65 godina života). Iz tog razloga, kod pacijenata koji istovremeno primaju alprazolam i digoksin, treba pratiti znake i simptome koji ukazuju na toksičnost digoksina.

Potrebno je pripremiti bolesnike na pojačani učinak miorelaksansa (rizik od padova) pri istovremenoj primjeni s alprazolamom, osobito na početku liječenja.

Sljedeće kombinacije treba izbjegavati

Dekstropoksifen može inhibirati metabolizam/smanjiti klirens alprazolama s posljedičnim povećanjem vrijednosti alprazolama u plazmi, što uzrokuje pojačani učinak alprazolama. Treba izbjegavati istodobnu primjenu s dekstropoksifenom s obzirom na rizik od depresije disanja (vidjeti dio 4.4)

Sljedeće kombinacije mogu zahtijevati prilagođavanje doze

Na početku liječenja alprazolamom, imipramin i njegov metabolit desmetilimipramin mogu dosegnuti 30% više vrijednosti u plazmi zbog inhibicije metabolizma

Nefazodon inhibira oksidaciju alprazolama putem sustava CYP3A4, što rezultira udvostručenjem vrijednosti 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 začeća 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. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Trudnoća:

Podaci o teratogenosti i uticajima lijeka na postnatalni razvoj i ponašanje poslije terapije benzodiazepinima nisu usaglašeni. Velika količina podataka zasnovana na kohortnim studijama ukazuje na to da izlaganje benzodiazepinima u prvom trimestru trudnoće nije udruženo sa povećanim rizikom od nastanka velikih malformacija, međutim u nekim ranim epidemiološkim studijama slučajna nađeno je dvostruko povećanje rizika od rascjepa usne duplje.

Liječenje benzodiazepinima u visokim dozama tokom drugog i/ili trećeg trimestra trudnoće dovelo je do slabijih aktivnih pokreta ploda i promjenljivog srčanog ritma ploda.

Ako se iz neodložnih medicinskih razloga ovaj lijek daje u posljednjoj fazi trudnoće, čak i u niskim dozama, može se primijetiti sindrom mlitavog novorođenčeta poput hipotonije, problemi sa sisanjem koji dovode do slabog napredovanja u težini. Ovi znaci su reverzibilni ali mogu potrajati od jedne do tri sedmice u zavisnosti od poluvremena eliminacije lijeka. Kod primjene visokih doza, mogu da se jave respiratorna depresija ili apneja i hipotermija kod novorođenčeta. Šta više, moguće je da se jave apstinencijalni simptomi kod novorođenčeta: hiperekscitabilnost, agitiranost i tremor, par dana nakon rođenja čak i kada se ne uoči sindrom mlitavog novorođenčeta. Pojava simptoma apstinencije nakon rođenja zavisi od poluvremena eliminacije supstance.

Alprazolam ne treba upotrebljavati u toku trudnoće, izuzev kada kliničko stanje žene zahtjeva liječenje alprazolamom. Ukoliko se alprazolam koristi u toku trudnoće ili ako pacijentica zatrudni tokom korištenja alprazolama, treba je informisati o potencijalnoj opasnosti za plod.

Obzirom na svoj farmakološki učinak, može se očekivati učinak alprazolama na novorođenče (hipotermija, hipotonija i umjerena respiratorna depresija). Stoga je primjena alprazolama za vrijeme porođaja dozvoljena samo u slučaju kritične indikacije. Nadalje, djeca majki koje su redovito uzimala benzodiazepine pri kraju trudnoće, mogu pokazati znakove ustezanja za vrijeme postnatalnog razdoblja.

Ako je liječenje alprazolamom neophodno u posljednjim fazama trudnoće, treba izbjegavati visoke doze i kod novorođenčeta treba pratiti simptome apstinencije i/ili sindrom mlitavog novorođenčeta.

Dojenje:

Alprazolam se izlučuje u mlijeko dojilje u malim količinama, ali ipak se ne preporučuje njegova primjena u toku dojenja. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Anaxal uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

4.7. Uticaj na psihofizičku sposobnost

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Sedacija, amnezija, poremećaj koncentracije i mišićne funkcije mogu da imaju štetan uticaj na sposobnost upravljanja vozilom ili mašinama. Ukoliko dođe do poremećaja sna i pacijent ne spava dovoljno veća je vjerovatnoća da dođe do poremećaja spremnosti za reagovanje.

Ovi efekti se pojačavaju pod dejstvom alkohola (vidjeti tačku 4.5. Interakcije).

Pacijente treba upozoriti na oprez prilikom upravljanja motornim vozilima ili preduzimanja drugih opasnih aktivnosti za vrijeme uzimanja lijeka ANAXAL.

Ovaj lijek može da ošteti spoznajnu funkciju i može da utiče na sposobnost pacijenta da vozi bezbjedno.

Kada se propisuje ovaj lijek, pacijentu treba reći sljedeće:

Lijek će vjerovatno uticati na vašu sposobnost da vozite.

Nemojte da vozite dokle god se ne upoznate sa tim kako će lijek djelovati na Vas.

Prekršaj je ako vozite dok ste pod dejstvom ovog lijeka.

Ne biste činili prekršajno djelo:

- ako Vam je ovaj lijek propisan radi liječenja medicinskog ili stomatološkog problema
- ako ste ga uzeli u skladu sa instrukcijama datim od strane onoga ko Vam ga je propisao i u skladu sa informacijama koje su date uz lijek
- ako nije bilo uticaja na Vašu sposobnost da vozite.

4.8. Neželjena djelovanja

Tokom liječenja alprazolamom primjećene su i prijavljene sljedeće neželjene reakcije sa ovom učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje česte ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); rijetke ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); veoma rijetke ($< 1/10.000$), nepoznate (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

Neželjene reakcije u vezi sa liječenjem alprazolamom kod pacijenata koji su učestvovali u kontrolisanim kliničkim studijama i iz iskustava nakon stavljanja lijeka u promet su sljedeće:

Endokrini poremećaji:

Nepoznate: hiperlaktinemija.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Česte: smanjen apetit.

Nepoznate: anoreksija, pojačan apetit

Psijijatrijski poremećaji

Veoma česte: depresija.

Česte: konfuzija, dezorijentacija, smanjen libido, anksioznost, insomnia, nervoza, povećan libido*.

Manje česte: manija*, halucinacije*, bijes*, agitacija*.

Nepoznate: hipomanija*, agresivnost*, agresivno/neprijateljsko ponašanje*, nenormalne misli*, psihomotorna hiperaktivnost*.

Poremećaji nervnog sistema

Veoma česte: sedacija, pospanost, ataksija, poremećaj memorije, disartrija, vrtoglavica, glavobolja

Česte: poremećaj balansa, poremećaji koordinacije, poteškoće sa pažnjom, hipersomnia, letargija,

Tremor, ošamućenost

Manje česte: amnezija.

Nepoznate: autonomne manifestacije*, distonija*.

Poremećaji oka

Česte: zamagljen vid.

Poremećaji probavnog sistema

Vrlo često: zatvor, suhoća usta

Česte: mučnina.

Manje često: povraćanje, proljev

Nepoznate: gastrointestinalni poremećaji*, disfagija

Hepatobilijarni poremećaji

Nepoznate: hepatitis*, abnormalna funkcija jetre*, žutica*.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Česte: dermatitis.

Nepoznate: angioedema*, fotosenzitivne reakcije*.

Poremećaji mišićnokoštanog sistema i vezivnog tkiva

Manje česte: mišićna slabost.

Poremećaji bubrega i urinarnog trakta

Manje česte: inkontinencija*,

Nepoznate: retencija urina*

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Česte: seksualna disfunkcija*.

Manje česte: poremećaj menstruacije*.

Opšti poremećaji i poremećaji na mjestu primjene

Česte: umor, razdražljivost.

Nepoznate: periferna edema.

Pretrage

Česte: promjene tjelesne mase.

Nepoznate: povišen intraokularni pritisak*.

* Neželjene reakcije nakon stavljanja lijeka u promet

Apstinencijalni simptomi se javljaju poslije brzog smanjivanja doze ili naglog prekida terapije benzodiazepinima, uključujući i alprazolam. Mogu se javiti u rasponu od blage disforije i nesаницe do teškog sindroma koji uključuje abdominalne i mišićne grčeve, povraćanje, znojenje, tremor i konvulzije. Osim ovoga, poslije brzog smanjenja doze ili naglog prekida terapije može da dođe do nastanka apstinencijalnih konvulzija.

Amnezija

Prilikom upotrebe lijeka može da dođe do anterogradne amnezije, pri čemu se rizik povećava kod većih doza. Ovi amnestički efekti mogu da budu praćeni neodgovarajućim ponašanjem (vidjeti tačku 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza).

Depresija

Tokom korištenja benzodiazepina može da se ispolji već postojeća depresija.

Psihijatrijske i 'paradoksalne' reakcije

Poznato je da se tokom primjene benzodiazepina i benzodiazepinima sličnim agensima javljaju reakcije kao što su nemir, agitiranost, razdražljivost, agresivnost, deluzije (pogrešna mišljenja, uvjerenja), bijes, košmari, halucinacije, psihoze, neodgovarajuće ponašanje i drugi neželjeni efekti na ponašanje. Takve reakcije se kod ovog lijeka mogu javiti u veoma teškom obliku. Češće se javljaju kod djece i starih osoba.

U mnogim izvještajima o slučajevima neželjenih efekata na ponašanje, navodi se da su pacijenti istovremeno primali i neke druge CNS lijekove i/ili su imali već postojeće psihijatrijsko oboljenje. Ovakvim događajima su podložni pacijenti sa graničnim poremećajem ličnosti, postojećom istorijom nasilnog ili agresivnog ponašanja ili zloupotrebe alkohola i lijekova. Prilikom prekida terapije alprazolamom kod pacijenata sa poremećajem izazvanim posttraumatskim stresom, zabilježeni su razdražljivost, neprijateljski odnos prema drugima i prisilne misli.

Zavisnost

Upotreba benzodiazepina (čak i u terapijskim dozama) može da dovede do razvoja fizičke zavisnosti. Nagli prekid terapije dovodi do apstinencijalnog ili *rebound* sindroma (vidjeti tačku 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza). Može da dođe i do psihičke zavisnosti. Zabilježena je i zloupotreba benzodiazepina.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi 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 Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Kao i kod drugih benzodiazepina, predoziranje ne bi trebalo da predstavlja opasnost po život, osim ako se ne kombinuje sa drugim depresorima CNS-a (uključujući alkohol). Kod zbrinjavanja predoziranja bilo kojeg lijeka treba imati na umu da je pacijent uzeo više lijekova.

Simptomi

Predožiranje benzodiazepinima obično se manifestira kao depresija središnjeg živčanog sustava u različitim stupnjevima, od omamljenosti do kome. U blagim slučajevima, simptomi su omamljenost, mentalna smetenost i letargija, a u ozbiljnijim slučajevima, simptomi mogu uključivati ataksiju, vrtoglavicu, disartriju, slabost mišića, hipotoniju, hipotenziju, respiratornu depresiju, paradoksalne reakcije kao što su uznemirenost, agresivnost i halucinacije, eventualno midrijazu ili miozu, rijetko komu i vrlo rijetko, smrt. Anksioznost i halucinacije se češće javljaju kod alprazolama u usporedbi s drugim benzodiazepinima. Pri višim dozama mogu se javiti depresija disanja i pad krvnog tlaka. Mogu nastupiti čak i konvulzije i učinci na srce poput tahikardije te hipotermija, mučnina i povraćanje.

Toksičnost

25 mg do 50 mg u kombinaciji s alkoholom (2 % u krvi) je u odrasle osobe uzrokovalo letalnu intoksikaciju. U osmogodišnjaka 0,3 mg/kg je uzrokovalo umjereno tešku intoksikaciju. U trinaestogodišnjaka 10 mg je uzrokovalo srednje tešku intoksikaciju. U odrasle je osobe doza od 15 mg (uz alkohol) uzrokovala tešku intoksikaciju, dok je doza od 20 mg do 40 mg, također u odrasle osobe uzrokovala srednje tešku intoksikaciju.

Liječenje

Bolesnici sa slabim znakovima trovanja trebaju, uz nadzor ljekara, odspavati. U teškom slučaju predožiranja oralnim benzodiazepinima može se izazvati povraćanje (unutar 1 sata) ukoliko je pacijent svjestan ili se može primijeniti gastrička lavaža kod nesvjesnog pacijenta pri čemu se obezbjeđuje prolaznost disajnih puteva. Ukoliko ispiranje želuca ne dovede do poboljšanja, treba dati aktivni uglj koji će smanjiti resorpciju. Posebna pažnja 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 obzirom na duži učinak benzodiazepina, (molimo vidjeti Sažetak opisa svojstava

lijeka flumazenila za podatke o doziranju). Flumazenil može povećati rizik od konvulzija. Forsirana dijaliza i hemodijaliza nemaju učinka.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska grupa: anksiolitik iz grupe derivata benzodiazepina

ATC kod: N05BA12

Mehanizam djelovanja

Alprazolam, kao i drugi benzodiazepini, ima veliki afinitet za benzodiazepinske receptore u mozgu. On olakšava inhibitorno neutransmisiono dejstvo gama-aminobuterne kiseline, služeći kao medijator i pre- i postsinaptičke inhibicije u centralnom nervnom sistemu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Lijek ima brz nastup djelovanja na uobičajene simptome anksioznosti poput agitacije, nemira i napetosti. Alprazolam ima anksiolitički učinak u liječenju depresije. U terapijskim dozama pospanost je rijetka. U anksiolitičkim dozama alprazolam ne uzrokuje mišićnu slabost ili može uzrokovati blagu mišićnu slabost. Ispitivanja pokazuju da je alprazolam učinkovit do 6 mjeseci u liječenju anksioznosti i do 8 mjeseci u liječenju napada panike. Alprazolam uzrokuje smanjenje REM spavanja i prolongaciju REM latencije ovisno o dozi. Primijećen je razvoj tolerancije u odnosu na sedativni učinak, ali ne i na anksiolitički učinak alprazolama.

5.2. Farmakokinetičke osobine

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost alprazolama nakon oralne primjene iznosi oko 90%. Istovremeno uzimanje hrane odgađa apsorpciju alprazolama bez učinka na apsorbiranu količinu. Maksimalna koncentracija alprazolama u plazmi postiže se 1 do 2 sata nakon primjene lijeka. Koncentracija u plazmi proporcionalna je primijenjenoj dozi.

Distribucija

Stepen vezanja alprazolama na proteine je oko 70%, klirens je oko 1 ml/min/kg, a volumen distribucije je oko 1 l/kg. Alprazolam ne uzrokuje indukciju enzima ili uzrokuje samo slabu indukciju enzima.

Biotransformacija i eliminacija

Alprazolam se ekstenzivno metabolizira u jetri, uglavnom putem hidrosilacije u alfa-hidroksialprazolam i 4-hidroksialprazolam. Ti se metaboliti zatim glukuroniziraju prije izlučivanja urinom. Poluvrijeme eliminacije alprazolama je oko 12 sati, a produžen je u slučaju oštećene funkcije jetre. Glavni metaboliti su biološki aktivni, prisutni su u niskim koncentracijama, a eliminiraju se podjednako brzinom zbog čega ne doprinose značajno farmakološkom učinku.

5.3. Prekliničke studije o bezbjednosti lijeka

Genotoksičnost i mutagenost

Konvencionalni testovi genotoksičnosti i karcinogenog potencijala ukazali su da ne postoji posebna opasnost za primjenu kod ljudi. Alprazolam se nije pokazao mutagenim u in vitro Amesovom testu, niti je uzrokovao hromosomske aberacije u in vivo mikronukleusnom testu na štakorima.

Hronična toksičnost i kancerogenost

Tokom dvogodišnje primjene alprazolama u štakora i miševa, pri izloženosti koja značajno premašuje najveću izloženost u ljudi, nije uočen dokaz kancerogenog potencijala. Uočena je tendencija ka dozno zavisnom povećanju u broju katarakti (kod ženki) i kornealne vaskularizacije (kod mužjaka) kod pacova koji su 2 godine oralno dobijali alprazolam. Ove lezije se nisu pojavljivale do poslije 11 mjeseci tretmana. Navedeni rezultati nisu značajni za primjenu u ljudi.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

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

U studijama reproduktivne toksičnosti, primjena veoma visokih doza alprazolama kod pacova i zečeva bila je udružena sa usporenim razvojem i povećanjem incidence smrtnosti ploda, kao i koštanim malformacijama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance:

- laktoza monohidrat
- mikrokristalna celuloza
- DSS 85%
- preželatizirani škrob
- krosprovidon
- koloidni silicij dioksid
- magnezij stearat.

6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe 3 godine.

6.4. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka

ANAXAL tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan pogleda i dohvata djece!

Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kutija lijeka sa 30 tableta, (ujednačene, zaobljene, blago bikonveksne tablete, bijele boje , sa diobenom crtom na jednoj strani) od 0,25 mg alprazolama u blister pakovanju.

Kutija lijeka sa 30 tableta, (ujednačene, zaobljene, blago bikonveksne tablete, svijetlo roze boje, sa diobenom crtom na jednoj strani) od 0,5 mg alprazolama u blister pakovanju.

Kutija lijeka sa 30 tableta, (ujednačene, zaobljene, blago bikonveksne tablete, svijetlo plave boje, sa diobenom crtom na jednoj strani) od 1 mg alprazolama u blister pakovanju.

6.1. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.2. Način i mjesto izdavanje

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. Proizvođač (administrativno sjedište)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

8. Broj i datum rješenja o stavljanju lijeka u promet:

Δ ANAXAL, tableta, 30 x 0,25 mg: 04-07.3-2-4529/21 od 11.05.2022. godine

Δ ANAXAL, tableta, 30 x 0,5 mg: 04-07.3-2-4530/21 od 11.05.2022. godine

Δ ANAXAL, tableta, 30 x 1 mg: 04-07.3-2-4531/21 od 11.05.2022. godine

9. Datum posljednje revizije uputstva

Maj, 2022.