

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

Alprazolam je indikovano za kratkotrajnu terapiju srednje teških ili teških anksioznih stanja ili anksioznosti udružene sa depresijom. Indikovano je samo kada je oboljenje teško, onesposobljava pacijenta ili dovodi pacijenta do ekstremne iscrpljenosti.

Alprazolam ne treba koristiti u terapiji kratkotrajne blage anksioznosti, kao što je anksioznost ili napetost udružena sa svakodnevnim stresom. Kako efikasnost alprazolama kod depresije, fobičnih ili opsesivnih stanja još uvijek nije utvrđena, mora da se uzme u obzir specifična terapija.

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 dolje; 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.

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. 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). 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.

Doziranje se može prilagođavati potrebama pacijenta sve do maksimalne dnevne doze od 4 mg 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 četvrti dan. Preporučena doza uzima se odjednom ili podijeljena u 2 doze.

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

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.

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.

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.

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

Benzodiazepine treba primjenjivati sa izrazitom oprežnošću kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju zloupotrebu alkohola ili narkotika (vidjeti 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. 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. Prijavljeni su i slučajevi zloupotrebe.

Simptomi 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 (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 treba da pređe osam do dvanaest nedjelja, 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 korišćenja 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.

Tolerancija

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

Epizode hipomanije i manije su zabilježene kod upotrebe alprazolama kod pacijenata sa depresijom. Benzodiazepini se ne preporučuju za primarno liječenje psihoza. Pacijenti koji boluju od rijetkog nasljednog oboljenja netolerancije na galaktozu, Lapp- laktoznog deficita ili loše glukozno-galaktozne apsorpcije ne smiju koristiti ovaj lijek.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Farmakokinetičke interakcije:

Benzodiazepini aditivno djeluju kod istovremene primjene sa alkoholom ili drugim CNS depresivima. Nije preporučljiva istovremena konzumacija alkohola. Alprazolam treba sa oprežnošću koristiti kada se kombinuju sa CNS depresivima.

Ako se lijek istovremeno uzima sa antipsihoticima (neurolepticima), hipnoticima, anksioliticima/sedativima, antidepressivima, 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.

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

CYP3A inhibitori

Jedinjenja koja inhibiraju neke enzime jetre (naročito citohrom P450 3A4) mogu da dovedu do povećanja koncentracije alprazolama i pojačaju njegovo djelovanje. 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. Na osnovu stepena interakcije i postojećih podataka, došlo se do sljedećih preporuka:

- ne preporučuje se istovremena primjena alprazolama i ketokonazola, itrakonazola ili nekih drugih azolskih antimikotika
- istovremena primjena nefazodona ili fluvoksamina povećava AUC alprazolama oko dva puta. Ako se alprazolam daje zajedno sa nefazodonom, fluvoksaminom i cimetidinom, preporučuje se oprez i razmatranje smanjenja doze
- preporučuje se oprez prilikom istovremene primjene alprazolama i fluoksetina, propoksifena, oralnih kontraceptiva, sertralina, diltiazema ili makrolidnih antibiotika kao što su eritromicin klaritromicin i troleandomicin.

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.

Digoksin

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.

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 pacijentkinja zatrudni tokom korišćenja alprazolama, treba je informisati o potencijalnoj opasnosti za plod.

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.

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.

Psihijatrijski poremećaji

Veoma česte: depresija.

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

Manje česte: manija*, halucinacije*, bijes*, agitacija*, agresivno ponašanje, neprijateljsko ponašanje, anksioznost, agitacija, promjene libida, nesanica, nenormalno razmišljanje, nervoza; stimulacija.

Nepoznate: hipomanija*, agresivnost*, 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.

Manje česte: amnezija.

Nepoznate: autonomne manifestacije*, distonija*.

Poremećaji oka

Česte: zamagljen vid.

Poremećaji probavnog sistema

Česte: mučnina.

Nepoznate: gastrointestinalni poremećaji*.

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 agenasa 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 sredstava.

U slučaju predoziranja 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 ugalj koji će smanjiti resorpciju.

Posebnu pažnju treba posvetiti respiratornoj i kardiovaskularnoj funkciji u intenzivnoj njezi.

Predoziranje benzodiazepinima obično se manifestuju u vidu depresije centralnog nervog sistema u različitom stepenu, od pospanosti do kome. U blagim slučajevima mogu se javiti simptomi kao što su pospanost, mentalna konfuzija i letargija, a u težim slučajevima simptomi su ataksija, hipotonija, hipotenzija, respiratorna depresija, rjeđe koma i u vrlo rijetkim slučajevima, smrt.

Kao antidot se može koristiti flumazenil.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska grupa: anksiolitik iz grupe derivata benzodiazepina
ATC kod: N05BA12

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.

5.2. Farmakokinetičke osobine

Alprazolam se brzo resorbuje. Poslije oralne primjene maksimalna koncentracija u plazmi se postiže u roku od 1-2 sata.

Poluvrijeme eliminacije je 12 - 15 sati. Ponovljene doze mogu da dovedu do akumulacije, što treba imati u vidu kod starijih osoba i onih sa poremećenom funkcijom bubrega i jetre. Alprazolam i njegovi metaboliti se prvenstveno izlučuju urinom.

In vitro, alprazolam se vezuje za humane serumske proteine (80%).

5.3. Prekliničke studije o bezbjednosti lijeka

Konvencionalni testovi genotoksičnosti i karcinogenog potencijala ukazali su da ne postoji posebna opasnost za primjenu kod ljudi.

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.

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

U studijama fertiliteta, primjena alprazolama kod mužjaka pacova u visokim dozama prije parenja, rezultirala je padom procenta začeća.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance:

- laktoza monohidrat
- mikrokristalna celuloza
- DSS 85%
- preželatinizirani škrob
- krospovidon
- koloidni silicij dioksid
- magnezij stearat.

6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe 2 godine.

6.4. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka

ANAXAL tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan 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 neupotrijebljenim 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, 30x0,25 mg: 04-07.3-2-2406/16 od 02.03.2017.

Δ ANAXAL, tableta, 30x0,5 mg: 04-07.3-2-2407/16 od 02.03.2017.

Δ ANAXAL, tableta, 30x1 mg: 04-07.3-2-2408/16 od 02.03.2017.

9. Datum posljednje revizije uputstva

Februar, 2017.