

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ Helex 0,25 mg tableta

Δ Helex 0,5 mg tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne supstance:

	0,25 mg tablete	0,5 mg tablete
laktoza	85,98 mg	87,31 mg
crno bojilo PN (E151)+ plavo bojilo V (E131)	/	/

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

0,25 mg: bijele do gotovo bijele, bikonveksne tablete s oštrim rubovima. s razdjelnom crtom na jednoj strani i utisnutim žigom 0.25 na drugoj strani. Razdjelni urez nije namijenjen lomljenju tablete.

0,5 mg: blijedo ružičaste, mramorirane, okrugle, bikonveksne tablete s oštrim rubovima, s razdjelnom crtom na jednoj strani i utisnutim žigom 0.5 na drugoj strani. Razdjelni urez nije namijenjen lomljenju tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Helex je indiciran za kratkotrajno simptomatsko liječenje anksioznosti u odraslih osoba.

Primjena Helexa indicirana je samo kada je poremećaj težak, onesposobljujući za osobu ili je podvrgava iznimnoj patnji.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Trajanje liječenja

Potrebno je primijeniti najnižu moguću učinkovitu dozu alprazolama tokom najkraćeg mogućeg razdoblja od najduže 2 - 4 sedmice. Potrebu za nastavkom liječenja treba učestalo iznova procjenjivati. Ne preporučuje se dugotrajno liječenje. Rizik od ovisnosti se može povećati s povećanjem doze i trajanja liječenja (vidjeti dio 4.4).

Za optimalan učinak doziranje treba biti individualno prilagođeno na temelju težine simptoma i odgovora bolesnika. Liječenje treba započeti s najmanjom učinkovitom dozom.

Potreban je oprez u bolesnika koji zahtijevaju povećanje doze kako bi se izbjegle moguće nuspojave.

Liječenje anksioznosti lijekovima mora uvijek biti adjuvantno.

Ako je moguće, liječenje treba započeti, pratiti i završiti isti ljekar.

U starijih se bolesnika, u slučajevima primjene previsokih doza, može javiti stanje konfuzije.

Doza se mora postupno smanjivati kako bi se izbjegao sindrom ustezanja.

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 prijavljeni su i napadaji.

Anksioznost. U početku se daje 0,25-0,5 mg tri puta dnevno. 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. U slučaju potrebe, doza se može postupno povisivati.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Helexa-a u djece u dobi ispod 18 godina nije još ustanovljena; stoga se primjena alprazolama u ovoj dobnoj skupini ne preporučuje.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje i trebaju se progutati s malom količinom tekućine.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na alprazolam, druge benzodiazepine ili na neku od pomoćnih susptanci.
- apneja u spavanju.
- mijastenija gravis.
- teška respiratorna insuficijencija.
- teška insuficijencija jetre.
- akutno trovanje alkoholom ili drugim supstancama s uticajme na CNS.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja mora biti što kraće i ne duže od 2 - 4 sedmice (vidjeti dio 4.2). Primjena duža od ovog razdoblja zahtijeva ponovnu procjenu stanja bolesnika.

Bilo bi korisno informirati bolesnika na početku liječenja o ograničenoj dužini liječenja i precizno objasniti kako će doza biti progresivno smanjivana. Postoje dokazi da se, u slučaju kratkodjelujućih benzodiazepina, simptomi ustezanja mogu pojaviti pri terapijskim dozama, osobito pri višim dozama. Kada se primjenjuju dugodjelujući benzodiazepini važno je upozoriti da se ne zamjenjuju s kratkodjelujućim benzodiazepinima jer može doći do pojave simptoma ustezanja.

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Oprez se preporučuje kod liječenja bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili blagom do umjerenom insuficijencijom jetre. Budući da benzodiazepini mogu pospješiti razvoj encefalopatije, alprazolam je kontraindiciran u liječenju bolesnika s teškom insuficijencijom jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost alprazolama u djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina nisu još ustanovljene; stoga se primjena alprazolama ne preporučuje.

Starije osobe i oslabljeni bolesnici

U starijih se bolesnika benzodiazepini i srodni lijekovi moraju koristiti s oprezom zbog rizika od pojave sedacije i/ili mišićno-koštane slabosti, zbog čega može doći do padova koji u toj populaciji često imaju ozbiljne posljedice. U starijih i/ili oslabljenih bolesnika preporučljivo je primijeniti najnižu djelotvornu dozu da se spriječi razvoj ataksije ili pretjerane sedacije (vidjeti dio 4.2).

Respiratorna insuficijencija

U bolesnika s hroničnom respiratornom insuficijencijom također se preporučuju niže doze, zbog rizika od respiratorne depresije.

Povijest zlouporabe alkohola ili lijekova

Benzodiazepini se moraju primjenjivati s posebnim oprezom u bolesnika koji su skloni zlouporabi alkohola ili lijekova (vidjeti dio 4.5).

Depresija/suicidalno ponašanje

Benzodiazepini i benzodiazepinima slični lijekovi ne smiju se primjenjivati sami za liječenje depresije jer mogu ubrzati ili povećati rizik od suicida. Zbog toga se alprazolam mora koristiti s oprezom, a propisivanje treba biti ograničeno u bolesnika sa znakovima i simptomima depresivnog poremećaja ili sklonostima suicidu.

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

Rizik pri istovremenoj primjeni s opioidima

Istovremena primjena alprazolama i opioida može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih se rizika sedativi poput benzodiazepina ili srodnih lijekova kao što je alprazolam s opioidima trebaju propisivati samo bolesnicima za koje nema drugih načina liječenja. Ako se donese odluka o propisivanju alprazolama istovremeno s opioidima treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće (vidjeti također opću preporuku za doziranje u dijelu 4.2).

Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se smislu preporučuje obavijestiti bolesnike i njihove skrbnike (gdje je to moguće), kako bi bili svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5).

Ovisnost

Primjena benzodiazepina može dovesti do razvoja fizičke i psihičke ovisnosti. Rizik se povećava s dozom i trajanjem liječenja te je također veći u bolesnika koji su skloni zlouporabi lijekova te u alkoholičara. Zlouporaba 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 predoziranje prilikom zlouporabe 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 o lijeku može se pojaviti pri terapijskim dozama i/ili u bolesnika bez rizičnih faktora. Postoji povećan rizik od ovisnosti o lijeku pri kombiniranoj primjeni nekoliko benzodiazepina bez obzira na indikaciju

Simptomi ustezanja

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

Tijekom postepenog ukidanja liječenja alprazolamom, doza se mora postupno smanjivati u skladu s dobrom liječničkom praksom kako bi se izbjegao sindrom ustezanja.

Povratna anksioznost i nesanica

Prolazni sindrom, pri čemu se simptomi koji su doveli do liječenja benzodiazepinima vraćaju u pojačanom obliku, može nastati prilikom prestanka primjene lijeka. Moguće su i druge reakcije, uključujući i promjene raspoloženja, anksioznost ili poremećaji spavanja i nemir. Rizik od simptoma ustezanja/ povratnog učinka („rebound“) veći je nakon naglog smanjenja doze ili naglog prekida liječenja. Stoga se preporučuje postupno smanjivanje doze.

Amnezija

Benzodiazepini mogu izazvati anterogradnu amneziju. Ovo stanje obično se javlja nekoliko sati nakon uzimanja lijeka te bi zbog smanjivanja rizika bolesnik trebao biti siguran da će imati 7 - 8 sati neprekinutog sna (vidjeti dio 4.8).

Psihijatrijski poremećaji i „paradoksalne“ reakcije

Tokom primjene benzodiazepina mogu se pojaviti reakcije kao što su uznemirenost, nemir, razdražljivost, 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 u djece i starijih bolesnika.

Poseban oprez potreban je u propisivanju benzodiazepina bolesnicima s graničnim ili antisocijalnim poremećajem osobnosti.

Tolerancija

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

Posebne informacije o nekim sastojcima lijeka

Odobreno
ALMBIH
27.4.2023.

Lijek Helex sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkom nasljednom intolerancijom na galaktozu, Lappovim oblikom smanjene aktivnosti laktaze ili malapsorpcijom glukoze/galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek. Tablete od 1 mg sadrže crno bojilo PN (E151), koje može prouzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Psihotropni lijekovi

Budući da se može javiti pojačan središnji depresivni učinak, potreban je oprez u slučaju istovremene primjene alprazolama s drugim lijekovima koji imaju depresivni učinak na centralni nervni sistem (CNS), kao što su antipsihotici (neuroleptici), hipnotici, sedativi, neki antidepressivi, narkotički analgetici, antiepileptici, anestetici i sedirajući antihistaminici. Pri istovremenoj primjeni s narkotičkim analgeticima, može se javiti pojačana euforija koja može dovesti do povećane psihičke ovisnosti.

Alkohol

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

Opioidi

Istovremena primjena sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi kao što je alprazolam 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

Istovremena primjena s klozapinom može dovesti do povećanog rizika od respiratornog i/ili srčanog aresta.

Farmakokinetičke interakcije

Inhibitori CYP3A4

Obzirom da se alprazolam metabolizira putem određenih enzima u jetri (osobito 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.

Podaci iz kliničkih ispitivanja s alprazolamom, in-vitro studija i kliničkih studija s lijekovima koji se metaboliziraju na sličan način kao alprazolam su dokazali različite stepene interakcija i moguće interakcije između brojnih lijekova i alprazolama.

Itrakonazol, snažni CYP3A4 inhibitor povećava bioraspoloživost te produžava poluvrijeme eliminacije alprazolama. U studiji na zdravim dobrovoljcima, koji su primili 200 mg itrakonazola na dan i 0,8 mg alprazolama, bioraspoloživost je porasla dva do tri puta, a poluvrijeme eliminacije produljilo 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.

Fluvoksamin produžava poluživot 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 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.

Induktori CYP3A4

Budući da se alprazolam metabolizira pomoću CYP3A4, induktori tog enzima mogu pojačati metabolizam alprazolama.

Interakcije koje uključuju inhibitor HIV proteaze (ritonavir) i alprazolam su kompleksne i ovisne o vremenu. Kratkoročno, niske doze ritonavira rezultiraju većim smanjenjem klirensa alprazolama, produženjem poluvijeka njegove eliminacije i pojačanim kliničkim učincima. Ipak, nakon produžene izloženosti ritonaviru, indukcija CYP3A djeluje kao protuteža toj inhibiciji. Ova interakcija može zahtijevati prilagodbu doze ili prekid liječenja alprazolamom.

Bolesnici koji istovremeno uzimaju alprazolam i teofilin imaju značajno niže vrijednosti alprazolama u plazmi od bolesnika koji uzimaju alprazolam kao monoterapiju, vjerojatno 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 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 u starijih bolesnika (>65 godina starosti). Stoga je u bolesnika koji istovremeno uzimaju alprazolam i digoksin potrebno pomno pratiti znakove i simptome povezane s toksičnošću 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:

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 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 sistema 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 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Velika količina podataka na temelju kohortnih studija ukazuju da izlaganje benzodiazepinu tokom prvog tromjesečja 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 tokom trudnoće manji od 2/1000 u usporedbi s pojavnošću u općoj populaciji (1/1000).

Primjena visokih doza benzodiazepina tokom drugog i/ili trećeg tromjesečja trudnoće povezuje se sa smanjenjem aktivnih pokreta fetusa te varijabilnosti fetalnog srčanog ritma.

Kada je medicinski indicirana primjena benzodiazepina tokom posljednjeg razdoblja trudnoće, čak i pri niskim dozama, moguća je pojava sindrom mlohavog dojenčeta (eng. *floppy infant syndrome*) kao što je aksijalna hipotonija, te oslabljeno sisanje uz smanjen prirast težine. Ovi simptomi su reverzibilni, ali mogu potrajati 1 do 3 sedmice, uzimajući u obzir poluvijek lijeka. Pri visokim dozama moguća je pojava respiratorne depresije ili apneje i hipotermije u novorođenčeta. Nekoliko dana nakon rođenja moguće je primijetiti neonatalne simptome ustezanja s hiperekscitabilnošću, agitacijom i tremorom, čak i kada nije prisutan sindrom mlohavog djeteta. Pojava simptoma ustezanja ovisi o poluvijeku lijeka.

Uzimajući u obzir navedene podatke, primjena alprazolama tokom trudnoće može se razmotriti samo ako se strogo poštuju odobrene indikacije i doziranje lijeka, odnosno ako je liječenje apsolutno neophodno. Ljekari koji propisuju alprazolam ženama u reproduktivnoj dobi trebaju upozoriti svoje bolesnice da im se obrate ako misle da su trudne ili planiraju trudnoću, kako bi prekinule liječenje.

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.

Ukoliko je neophodno liječenje alprazolamom tokom posljednjeg razdoblja trudnoće, potrebno je izbjegavati visoke doze, te pratiti simptome ustezanja i/ili pojavu sindroma mlohavog djeteta u novorođenčadi.

Ako se alprazolam koristio u trudnoći ili ako je bolesnica ostala u drugom stanju tokom uzimanja alprazolama, bolesnicu treba upozoriti na moguće štete ploda.

Dojenje

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

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

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

Sedacija, amnezija, poremećaj koncentracije i mišićne funkcije mogu imati negativni učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Ako bolesnik ne odspava dovoljno dugo, smanjena pažnja može biti jače izražena. Bolesnike treba upozoriti na ovu opasnost i savjetovati im da ne voze za vrijeme liječenja i ne bave se drugim opasnim aktivnostim. Ovi se učinci mogu pojačati konzumacijom alkohola (vidjeti dio 4.5).

4.8 Nuspojave

Nuspojave do kojih može doći tokom liječenja alprazolamom razvrstane su prema učestalosti u sljedeće skupine:

- veoma česte ($\geq 1/10$),
- česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rijetke ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),
- veoma rijetke ($< 1/10.000$),
- nepoznata učestalost (nije moguće ocijeniti iz raspoloživih podataka).

Organski sistem	Veoma česte $\geq 1/10$	Česte $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Povremene $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetke $\geq 1/1000$ 0 i $< 1/1000$	Veoma rijetke $>1/10000$	Nepoznata učestalost (nije moguće ocijeniti iz raspoloživih podataka)
Endokrini poremećaji						hiperprolaktinemija*
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjeni apetit				anoreksija, pojačan apetit
Psijijatrijski poremećaji	depresija	konfuzija, dezorijentacija, smanjeni libido, anksioznost, nesanica, nervoza, povećani libido*	manija (vidjeti dio 4.4)* halucinacije*, ljutnja*, agitacija*			hipomanija*, agresivno/neprijateljsko ponašanje*, agresivnost*, iluzije*, psihomotorna hiperaktivnost*
Poremećaji nervnog sistema	sedacija, somnolencija, ataksija, poremećaj pamćenja, dizartrija, omaglica, glavobolja, omamljenost	poremećaj ravnoteže, poremećaj koordinacije, poteškoće u koncentraciji, hipersomnija, letargija, tremor, ošamućenost	amnezija			poremećaj autonomnog živčanog sustava*, distonija*
Poremećaji oka		zamućen vid				
Poremećaji	zatvor,	mučnina	povraćanje,			gastrointestinalna

**Odobreno
ALMBIH
27.4.2023.**

probavnog sistema	suhoća usta		proljev			nelagoda *, disfagija
Poremećaji jetre i žuči						hepatitis*, nepravilna funkcija jetre*, žutica*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		dermatitis*				angioedem* fotosenzitivna reakcija*
Poremećaji mišićnokoštano g sistema i vezivnih tkiva			mišićna slabost			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema			inkontinencija*			urinarna retencija*
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		seksualna disfunkcija*	poremećaji menstruacije*			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor, razdražljivost					periferni edem*
Pretrage		gubitak tjelesne težine, porast tjelesne težine				povišen intraokularni tlak*

*nuspojave prijavljene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet

Depresija

Za vrijeme liječenja benzodiazepinima, prethodno nezapažena depresija može u sklonih pojedinaca postati očita.

Psihijatrijske i „paradoksalne“ reakcije

Mogu se javiti reakcije kao što su nemir, agitacija, razdražljivost, neosjetljivost, iluzije, napadi bijesa, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje i ostali poremećaji ponašanja, posebice kod starijih bolesnika.

Ovisnost

Uzimanje ovog lijeka (čak i u terapijskim dozama) može dovesti do razvoja fizičke ovisnosti. Prekid liječenja tada može dovesti do simptoma ustezanja i „rebound“ simptoma (vidjeti odjeljak 4.4.). Mogu se javiti i slučajevi psihičke ovisnosti. Zabilježeni su slučajevi zlouporabe.

Amnezija

Anterogradna amnezija može se javiti i pri terapijskim dozama, a rizik raste s porastom doze. Amnezija može biti praćena neprikladnim ponašanjem (vidjeti odjeljak 4.4.).

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje 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 lijekadirektno 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 nasoj 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 ostalih benzodiazepina, predoziranje ne bi smjelo predstavljati životnu prijetnju osim u slučaju kombinacije s drugim depresorima CNS-a (uključujući alkohol). U slučaju predoziranja s bilo kojim lijekom, uvijek treba imati na umu mogućnost da je bolesnik uzео više lijekova.

Simptomi

Predoziiranje benzodiazepinima obično se manifestira kao depresija centralnog nervnog sistema 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 pritiska. Mogu nastupiti čak i napadi i učinci na srce poput tahikardije te hipotermija, mučnina i povraćanje.

Toksičnost

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

Liječenje

Bolesnici s slabim znakovima trovanja trebaju, uz nadzor ljekara, odspavati. U teškim slučajevima preporučuje se ispiranje želuca uz zaštitu dišnih putova intubacijom, ukoliko bolesnik nije pri svijesti. Ako je bolesnik pri svijesti preporučuje se izazivanje povraćanja (unutar jednog sata). Općenito je indicirano uzimanje aktivnog uglja za smanjenje apsorpcije ukoliko se smatra da pražnjenje želuca neće biti od koristi. Posebna pozornost 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 KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapeutska skupina: anksiolitici, ATC šifra: N05BA12.

Mehanizam djelovanja

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

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, no ne i na anksiolitički učinak alprazolama.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Bioraspoloživost alprazolama iznosi oko 90 %. Istovremeno uzimanje hrane odgađa apsorpciju alprazolama bez učinka na apsorbiranu količinu. Vršna 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.

Biotransformacija

Alprazolam ili ne uzrokuje indukciju enzima ili uzrokuje samo slabu indukciju enzima. Alprazolam se ekstenzivno metabolizira u jetri, uglavnom putem hidrosilacije u alfavhidroksialprazolam i 4-hidroksialprazolam. Ti se metaboliti zatim glukuroniziraju prije izlučivanja urinom.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije alprazolama je oko 12 sati. Glavni metaboliti su biološki aktivni. Imaju poluvrijeme eliminacije usporedivo s alprazolamom i prisutni su u niskim koncentracijama, zbog čega ne doprinose značajno farmakološkom učinku. Poluvrijeme eliminacije je produženo u slučaju oštećene funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema podataka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Tablete od 0,25 mg

laktoza monohidrat
polisorbat 80
povidon
krospovidon
kukuruzni škrob
magnezij stearat

Tablete od 0,5 mg

laktoza monohidrat
polisorbat 80
karmin (E120)
povidon
krospovidon
kukuruzni škrob
magnezij stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3 Rok trajanja

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvajte na temperaturi do 25°C u originalnoj ambalaži kako biste osigurali zaštitu od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Blister (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 30 tableta od 0,25 mg u blisteru (2 blistera po 15 tableta), u kutiji.
Blister (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 30 tableta od 0,5 mg u blisteru (2 blistera po 15 tableta), u kutiji.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

Krka-tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Krka-tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija
KRKA - FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10 450 Jastrebarsko, Hrvatska

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo, BiH

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

Helex 0,25 tableta: 04-07.3-2-11034/21 od 27.04.2023. godine

Helex 0,5 tableta: 04-07.3-2-11033/21 od 27.04.2023. godine

Datum revizije:

27.04.2023. godine

**Odobreno
ALMBIH
27.4.2023.**