

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Alprazolam Grindeks 0,25 mg tablete
Alprazolam Grindeks 0,5 mg tablete
Alprazolam Grindeks 1 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Alprazolam Grindeks 0,25 mg tablete
Ena tableta vsebuje 0,25 mg alprazolama.

Alprazolam Grindeks 0,5 mg tablete
Ena tableta vsebuje 0,5 mg alprazolama.

Alprazolam Grindeks 1 mg tablete
Ena tableta vsebuje 1 mg alprazolama.

Pomožne snovi z znanim učinkom:
Alprazolam Grindeks 0,25 mg tablete
Ena tableta vsebuje 92,5 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 0,12 mg natrijevega benzoata (E 211).

Alprazolam Grindeks 0,5 mg tablete
Ena tableta vsebuje 92,2 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 0,12 mg natrijevega benzoata (E 211).

Alprazolam Grindeks 1 mg tablete
Ena tableta vsebuje 91,7 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 0,12 mg natrijevega benzoata (E 211).

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Alprazolam Grindeks 0,25 mg tablete
Bela ali skoraj bela ovalna (10 mm x 5 mm) tableta z razdelilno zarezo na eni strani in vtisnjeno oznako »0,25« na drugi strani. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

Alprazolam Grindeks 0,5 mg tablete
Svetlo rožnata do rožnata ovalna (10 mm x 5 mm) tableta z razdelilno zarezo na eni strani in vtisnjeno oznako »0,5« na drugi strani. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

Alprazolam Grindeks 1 mg tablete
Svetlo modra do modra ovalna (10 mm x 5 mm) tableta z razdelilno zarezo na eni strani in vtisnjeno oznako »1« na drugi strani. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Alprazolam Grindeks je indicirano za kratkotrajno simptomatsko zdravljenje anksioznosti pri odraslih. Zdravilo Alprazolam Grindeks je indicirano samo, če je motnja huda, ovira bolnikov način življenja ali mu povzroča hudo stisko.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek in trajanje uporabe je treba prilagoditi individualnemu odzivu, indikaciji in resnosti bolezni.

Začetno zdravljenje

Začetni odmerek je 0,25 do 0,5 mg alprazolama trikrat na dan.

Vzdrževalno zdravljenje

Če je potrebno, se lahko skupni dnevni odmerek postopoma poveča na največ 3 mg do 4 mg alprazolama, razdeljen na posamezne odmerke čez dan.

Trajanje zdravljenja

Zdravilo Alprazolam Grindeks je treba uporabljati v najnižjem možnem učinkovitem odmerku, najkrajši možni čas in največ 2 do 4 tedne, vključno s postopkom zmanjševanja. Potrebo po nadaljnjem zdravljenju je treba pogosto ponovno oceniti. Dolgotrajno zdravljenje ni priporočljivo. Tveganje za odvisnost se lahko poveča z odmerkom in trajanjem zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Prekinitev

Prekinitev uporabe alprazolama mora potekati postopoma in ne sme presegati 0,5 mg vsake 3 dni, da se izognemo pojavu odtegnitvenih simptomov. Pri nekaterih bolnikih bo morda potrebno celo počasnejše zmanjševanje odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Starejši in občutljivi bolniki ali oslabei bolniki

Starejši in občutljivi bolniki ali oslabei bolniki morajo prejeti zmanjšane odmerke. Priporočeni odmerek je 0,25 mg dva do trikrat na dan, ki ga je mogoče postopoma povečati, če je potrebno in ga bolnik dobro prenaša.

Bolniki z okvaro ledvic in/ali jeter

Pri bolnikih z ledvično in blago ali zmerno okvaro jeter je potrebna previdnost in po potrebi je treba odmerke zmanjšati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je alprazolam kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Respiratorna insuficienca

Nižji odmerek je priporočljiv tudi za bolnike s kronično respiratorno insuficienco zaradi tveganja za depresijo dihanja.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost alprazolama pri otrocih in mladostnikih do 18 let nista bili dokazani. Zato uporaba alprazolama pri otrocih in mladostnikih do 18. leta ni priporočljiva.

Način uporabe

Zdravilo Alprazolam Grindeks je za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, druge benzodiazepine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- miastenija gravis;
- huda respiratorna insuficienca;
- sindrom apneje v spanju;
- huda okvara jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opomba

Ne zahtevajo vsa stanja napetosti, vznemirjenosti in tesnobe zdravljenja z zdravili. Pogosto so to znaki fizičnih ali psihičnih bolezni in jih je mogoče odpraviti z drugimi ukrepi ali zdravljenjem osnovne bolezni.

Tveganja zaradi sočasne uporabe opioidov

Sočasna uporaba alprazolama in opioidov lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj mora biti sočasno predpisovanje pomirjeval, kot so benzodiazepini, ali sorodnih zdravil, kot je alprazolam, z opiodi rezervirano za bolnike, pri katerih alternativne možnosti zdravljenja niso možne.

Če se odločimo za predpisovanje zdravila Alprazolam Grindeks sočasno z opiodi, je treba uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše (glejte tudi splošna priporočila za odmerjanje v poglavju 4.2).

Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojava znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. Zelo priporočljivo je tudi naročiti bolnikom in (kjer je to smiselno) njihovim skrbnikom, naj bodo pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

Odvisnost/zloraba

Uporaba benzodiazepinov lahko povzroči razvoj psihične in fizične odvisnosti. Tveganje za odvisnost se poveča z odmerkom in trajanjem zdravljenja; prav tako je večje pri bolnikih z zlorabo alkohola ali drog v anamnezi. Do odvisnosti od zdravila lahko pride pri terapevtskih odmerkih in/ali pri bolnikih brez individualnih dejavnikov tveganja.

Pri sočasni uporabi več benzodiazepinov je tveganje za odvisnost od zdravila večje, ne glede na to, ali se uporabljajo kot anksiolitiki ali hipnotiki.

Zloraba je znano tveganje za alprazolam in ostale benzodiazepine. Bolnike, ki prejemajo alprazolam je treba med zdravljenjem ustrezno spremljati. Z alprazolamom je možna zloraba. Poročali so o smrtnih primerih povezanih s prevelikim odmerjanjem, ko je bil alprazolam zlorabljen z drugimi zaviralci osrednjega živčnega sistema, vključno z opiodi, ostalimi benzodiazepini in alkoholom. Ta tveganja se mora upoštevati ob predpisovanju in izdaji alprazolama. Da bi zmanjšali tveganje za zlorabo se mora uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 4.9).

Odtegnitveni simptomi

Če se razvije odvisnost, se ob nenadni prekinitvi zdravljenja pojavijo odtegnitveni simptomi. Ti se lahko kažejo kot glavobol, bolečina v mišicah, huda anksioznost, napetost, notranja nemirnost, zmedenost in razdražljivost. V hudih primerih se lahko pojavijo naslednji simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, otrplost in ščemenje v okončinah, preobčutljivost na svetlobo, hrup in fizični stik, halucinacije ali konvulzije (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Povratni pojav

Ob nenadnem prenehanju kratkotrajnega zdravljenja se lahko pojavijo prehodni povratni pojavi, pri čemer se lahko simptomi, ki so privedli do zdravljenja z benzodiazepini, ponovijo v okrepljeni obliki. Možne spremljajoče reakcije so spremembe razpoloženja, anksioznost ali motnje spanja in nemir. Povratni pojavi se lahko kažejo tudi kot nevarne fizične in psihične reakcije, kot so konvulzije in simptomatska psihoza (npr. odtegnitveni delirij).

Ker je tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov ali povratnih znakov večje ob nenadni prekinitvi zdravljenja, je priporočljivo da se zdravljenje prekine s postopnim zmanjševanjem odmerka.

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja mora biti čim krajše in ne sme trajati več kot 2 do 4 tedne (glejte poglavje 4.2). Podaljšanje časa zdravljenja nad to mejo ne sme biti izvedeno brez ponovne ocene stanja.

Morda bi bilo primerno, da bolnika ob začetku zdravljenja obvestite, da je zdravljenje časovno omejeno, in natančno pojasnite, kako se bo odmerek postopoma zmanjševal. Obstajajo dokazi, ki

kažejo, da se lahko pri uporabi kratkodelujočih benzodiazepinov pojavijo odtegnitveni simptomi, zlasti pri velikih odmerkih. Pri dolgotrajno delujočih benzodiazepinih je treba bolnika obvestiti, da ne sme preiti na kratkodelujoči benzodiazepin, saj se lahko nato razvijejo odtegnitveni simptomi.

Amnezija

Benzodiazepini lahko povzročijo anterogradno amnezijo, najpogosteje nekaj ur po zaužitju odmerka. To pomeni, da lahko bolniki po zaužitju zdravila izvajajo dejanja, ki se jih pozneje ne morejo spomniti.

To tveganje narašča z višino odmerka in ga je mogoče zmanjšati z dovolj dolgim neprekinjenim spancem (7 do 8 ur).

Psihiatrične in »paradoksne« reakcije

Zlasti pri starejših bolnikih ali otrocih se lahko pri uporabi benzodiazepinov pojavijo psihiatrične in »paradoksne« reakcije, kot so nemirnost, agitacija, razdražljivost, agresija, blodnje, bes, nočne more, halucinacije, psihoze, neprimerno vedenje in druge vedenjske motnje. V takih primerih je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti.

Toleranca

Po večkratnem peroralnem odmerjanju benzodiazepinov v nekaj tednih lahko pride do izgube učinkovitosti (tolerance).

Depresija in samomorilne misli

Benzodiazepini ali benzodiazepinom podobna zdravila se ne smejo uporabljati samostojno za zdravljenje depresije, saj lahko povzročijo ali povečajo tveganje za samomor. Pri bolnikih z znaki in simptomi depresivne motnje ali s samomorilnimi težnjami je treba alprazolam uporabljati previdno in jim predpisati primerno manjše pakiranje.

Pri občutljivih posameznikih se lahko med uporabo benzodiazepinov pokaže depresija, ki je bila pred tem neopazena.

V povezavi z uporabo alprazolama pri bolnikih z depresijo so poročali o epizodah hipomanije in manije.

Psihoze

Benzodiazepini niso priporočljivi za primarno zdravljenje psihoz.

Posebne skupine bolnikov

Starejši in oslabei bolniki

Benzodiazepine in podobna zdravila je treba pri starejših bolnikih uporabljati previdno, ker lahko povzročijo sedacijo in/ali mišično-skeletno šibkost, kar lahko privede do padcev, ki imajo pri tej populaciji pogosto resne posledice. Pri starejših in/ali oslabele bolnikih je priporočljivo uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek, da bi preprečili ataksijo ali čezmerno sedacijo.

Okvara ledvic in jeter

Pri ledvični okvari ali blagi ali zmerni jetrni okvari je priporočljiva previdnost, odmerek pa je treba po potrebi zmanjšati. Bolnikov s hudo jetrno okvaro ne smemo zdraviti z benzodiazepini, saj se s tem poveča tveganje za encefalopatijo.

Respiratorna insuficienca

Nižji odmerek je priporočljiv tudi za bolnike s kronično respiratorno insuficienco zaradi tveganja za depresijo dihanja.

Zloraba alkohola ali drog v anamnezi

Pri bolnikih, ki so v preteklosti zlorabljali alkohol ali droge, je treba benzodiazepine uporabljati izjemno previdno (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Natrijev benzoat

To zdravilo vsebuje 0,12 mg natrijevega benzoata v eni tableti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Alkohol

Benzodiazepini pri sočasni uporabi z alkoholom povzročijo aditivni učinek. Zato sočasno uživanje alkohola ni priporočljivo. Kombinacija z alkoholom okrepi sedativni učinek alprazolama.

Psihotropna zdravila

Alprazolam je treba uporabljati previdno v kombinaciji z drugimi zaviralci osrednjega živčevja. Lahko pride do okrepitve zaviralnega učinka na osrednje živčevje, benzodiazepini pa ob sočasni uporabi z drugimi zaviralci osrednjega živčevja ali psihotropnimi zdravili, kot so antipsihotiki (nevroleptiki), hipnotiki, anksiolitiki/sedativi, antidepresivi, narkotični analgetiki (npr. opiodi), antiepileptiki, anestetiki in sedativni antihistaminiki povzročajo odvisnost.

Pri jemanju alprazolama v kombinaciji z narkotičnimi analgetiki pa lahko pride do okrepitve evforije, kar lahko privede do povečane psihične odvisnosti.

Klozapin

Pri sočasni uporabi s klozapinom lahko pride do povečanega tveganja za zastoj dihanja in/ali srčni zastoj.

Opiodi

Sočasna uporaba sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini, ali sorodnih zdravil, kot je alprazolam, z opiodi poveča tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt zaradi aditivnega zaviralnega učinka na osrednje živčevje. Odmerek in trajanje sočasne uporabe morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

Posebna previdnost je potrebna pri zdravilih, ki sprožijo depresijo dihanja, kot so opiodi (analgetiki, zaviralci kašlja ali nadomestna terapija z zdravili). To je še posebej pomembno upoštevati pri starejših.

Farmakokinetične interakcije

Zaviralci CYP3A4

Pri dajanju alprazolama skupaj z zdravili, ki zavirajo jetrni encim CYP3A4, lahko pride do farmakokinetičnih interakcij, ki povečajo raven alprazolama v plazmi. Alprazolam je zato treba pri bolnikih, ki jemljejo ta zdravila, uporabljati previdno, pri sočasni uporabi teh zdravil pa bo morda treba zmanjšati odmerek.

Itrakonazol, močan zaviralec CYP3A4, poveča biološko uporabnost in podaljša razpolovni čas izločanja alprazolama. Podatki iz klinične študije pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli 200 mg itrakonazola na dan in 0,8 mg alprazolama, so pokazali 2- do 3-kratno povečanje biološke uporabnosti in podaljšanje razpolovnega časa izločanja na približno 40 ur. Opazili so spremembe psihomotoričnih funkcij, ki jih je povzročil alprazolam. Itrakonazol lahko poveča zaviralni učinek alprazolama na osrednje živčevje, zato se lahko po prekinitvi zdravljenja z itrakonazolom učinek alprazolama zmanjša.

Sočasna uporaba alprazolama z močnimi zaviralci CYP3A4, kot so itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol in zaviralci proteaze HIV, ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba

alprazolama in močnih zaviralcev CYP3A4 nujna, je treba odmerek alprazolama zmanjšati na polovico ali tretjino.

Zdravljenje s fluvoksaminom podaljša razpolovni čas alprazolama z 20 ur na 34 ur in podvoji koncentracijo alprazolama v plazmi. Pri kombinirani uporabi se priporoča polovični odmerek alprazolama.

Fluoksetin ima zmeren zaviralni učinek na presnovo alprazolama, zaradi česar se poveča njegova koncentracija v plazmi. Pri sočasni uporabi z alprazolamom poveča njegove psihomotorične učinke, zaradi česar je lahko potrebna prilagoditev odmerka.

Eritromicin zavira presnovo alprazolama. Koncentracija alprazolama v plazmi se poveča za približno 50 %. Zaradi kombinacije bo morda treba prilagoditi odmerek.

Drugi zaviralci CYP3A4, ki lahko povečajo koncentracijo alprazolama v plazmi, so: klaritromicin, telitromicin, diltiazem in flukonazol. Lahko je potrebna prilagoditev odmerka.

Cimetidin zmanjša očistek alprazolama, zaradi česar se lahko poveča njegov učinek. Klinični pomen te interakcije še ni bil določen.

Induktorji CYP3A4

Ker se alprazolam presnavlja preko CYP3A4, lahko induktorji tega encima povečajo presnovo alprazolama.

Interakcije med zaviralcem proteaze HIV (npr. ritonavirjem) in alprazolamom so zapletene in odvisne od trajanja zdravljenja. Pri kratkotrajni uporabi so majhni odmerki ritonavirja povzročili večje zmanjšanje očistka alprazolama, podaljšali njegov razpolovni čas izločanja in povečali klinični učinek. Vendar pa po dolgotrajni uporabi ritonavirja indukcija CYP3A uravnovesi to zaviranje. Ta interakcija zahteva prilagoditev odmerka ali prekinitve zdravljenja z alprazolamom.

Bolniki, ki se sočasno zdravijo z alprazolamom in teofilinom, imajo v plazmi znatno nižje koncentracije alprazolama v primerjavi z bolniki, ki se zdravijo samo z alprazolamom, kar je verjetno posledica indukcije presnove. Klinični pomen te interakcije še ni bil določen.

Zdi se, da karbamazepin inducira presnovo alprazolama, kar ima za posledico zmanjšan učinek. Klinični pomen te interakcije še ni bil določen. Podobne učinke lahko pričakujemo pri sočasni uporabi rifampicina ali šentjanževke.

Učinek alprazolama na farmakokinetiko drugih zdravil

Pri sočasni uporabi 1 mg alprazolama na dan so poročali o povečanju plazemskih koncentracij digoksina, zlasti pri starejših (> 65 let). Zato je treba bolnike, ki sočasno prejemajo alprazolam in digoksin, natančno spremljati glede znakov in simptomov toksičnosti digoksina.

Bolnika je treba obvestiti o okrepljenem delovanju mišičnih relaksantov (tveganje za padce), če se alprazolam uporablja med zdravljenjem z mišičnim relaksantom, zlasti na začetku zdravljenja.

Plazemska koncentracija imipramina in njegovega presnovka desmetilimipramina se lahko pri sočasnem jemanju z alprazolamom zaradi zavirane presnove poveča za 30 %.

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko alprazolama

Kombinacije zdravil, ki se jim je treba izogibati:

Dekstropoksifen lahko zavira presnovo/zmanjša očistek alprazolama, zaradi česar pride do povečanja koncentracije alprazolama v plazmi, kar lahko okrepi njegov učinek.

Sočasni uporabi z dekstropoksifenom se je treba izogibati.

Nefazodon zavira oksidacijo alprazolama preko sistema CYP3A4, zaradi česar se podvoji koncentracija alprazolama v plazmi in tveganje za okrepljene učinke na osrednje živčevje. V kombinaciji je zato priporočljivo zmanjšati odmerek alprazolama na polovico odmerka.

Interakcije, ki jih je treba upoštevati med prilagajanjem odmerka

Kontraceptivi: kontracepcijske tablete lahko zavirajo presnovo benzodiazepinov, vključno z oksidacijo alprazolama, zaradi česar se poveča količina alprazolama v plazmi in okrepi njegov učinek.

Omeprazol: lahko zavira presnovo alprazolama, zaradi česar se poveča koncentracija alprazolama v plazmi in njegov učinek.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zaradi majhnega števila dosedanjih primerov in nezadostne dokumentacije ni mogoče oceniti tveganja za malformacije ter učinkov na razvoj in vedenje v zgodnjem otroštvu pri ljudeh.

Velika količina podatkov iz kohortnih študij kaže, da izpostavljenost benzodiazepinom v zgodnji nosečnosti (prvo trimesečje) ni povezana s povečanim tveganjem za večje malformacije. Vendar pa so nekatere zgodnje epidemiološke študije primerov in kontrol pokazale povečano tveganje za razcepljeno nebo. Podatki kažejo, da je tveganje za pojav razcepljenega neba pri novorojenčku po izpostavljenosti matere benzodiazepinom manj kot 2/1000, v primerjavi s pričakovanim tveganjem pri splošni populaciji, ki je za take okvare približno 1/1000.

Med zdravljenjem z benzodiazepini v velikih odmerkih v drugem in/ali tretjem trimesečju nosečnosti so opazili zmanjšanje aktivnih gibov in variabilnost srčnega ritma pri plodu.

Obstajajo poročila o primerih malformacij in duševne zaostalosti pri prenatalno izpostavljenih otrocih po prevelikem odmerjanju in zastrupitvi z benzodiazepini.

Če je zdravljenje v zadnjem obdobju nosečnosti iz medicinskih razlogov nujno potrebno, tudi če le z majhnimi odmerki, je mogoče pričakovati učinke na novorojenčka, kot so aksialna hipotonija, zmanjšan mišični tonus in slab sesalni refleks, ki povzroči manjše povečanje telesne mase (sindrom ohlapnega dojenčka). Ti znaki so reverzibilni in lahko trajajo od 1 tedna do 3 tednov, skladno z razpolovnim časom zdravila.

Pri visokih odmerkih se lahko pri novorojenčkih pojavijo respiratorna insuficienca ali zastoj dihanja in hipotermija. Poleg tega lahko nekaj dni po porodu opazimo odtegnitvene simptome, vključno s hiperekscitabilnostjo, nemirom in tremorjem, tudi če ni opaziti sindroma ohlapnega dojenčka. Pojav odtegnitvenih simptomov po rojstvu je odvisen od razpolovnega časa učinkovine.

Alprazolama se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z alprazolamom. Če se alprazolam uporablja med nosečnostjo ali če bolnica med jemanjem alprazolama zanosi, je treba bolnico seznaniti z možno nevarnostjo za plod. Če je zdravljenje z zdravilom Alprazolam Grindeks potrebno v zadnjem obdobju nosečnosti ali med porodom, se je treba izogibati velikim odmerkom in pri novorojenčku spremljati morebitne odtegnitvene simptome in/ali sindrom ohlapnega dojenčka.

Dojenje

Majhne količine alprazolama se izločajo v materino mleko, kjer se kopiči. Zdravila Alprazolam Grindeks se zato med dojenjem ne sme uporabljati. Če so ponavljajoči ali visoki odmerki zdravila Alprazolam Grindeks med dojenjem strogo indicirani, je potrebno otroka odstaviti.

Novorojenčki presnavljajo benzodiazepine veliko počasneje kot odrasli.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Alprazolam ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Sedacija, amnezija, zmanjšana sposobnost koncentracije in poslabšana funkcija mišic imajo lahko negativen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. To velja zlasti na začetku zdravljenja, po

povečanju odmerka, po nezadostnem spanju in v kombinaciji z alkoholom ali drugimi zaviralci osrednjega živčevja (glejte poglavje 4.5).

4.8 Neželeni učinki

Odkvisno od bolnikove individualne občutljivosti in odmerka se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki, zlasti na začetku zdravljenja:

čustvena otopelost, nestabilno gibanje in hoja (nevarnost padcev, zlasti pri starejših bolnikih), motnje vida, posledice naslednji dan (občutek lahkotnosti, zmanjšana odzivnost itd.), motnje avtonomnega živčevja (disfunkcija mehurja).

Praviloma ti simptomi izzvenijo ob večkratni uporabi.

Redko se lahko pojavi depresija dihanja, zlasti ponoči.

Za izražanje pogostnosti neželenih učinkov se uporabljajo naslednje kategorije:

Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Zelo redki (< 1/10 000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>					
					hiperprolaktinemija*
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>					
	zmanjšanje apetita				
<i>Psihiatrične motnje</i>					
depresija	zmedenost, dezorientiranost, zmanjšán libido, anksioznost, nespečnost, živčnost, povečan libido*	manija* (glejte poglavje 4.4), halucinacije*, bes*, agitacija*, odvisnost od zdravila			hipomanija*, agresija*, sovražnost*, nenormalno razmišljanje*, psihomotorična hiperaktivnost*, zloraba zdravila*
<i>Bolezni živčevja</i>					
sedacija, somnia, enca, ataksija, poslabšanje spomina, disartrija, omotica, glavobol	motnje ravnotežja, motnje koordinacije, težave s koncentracijo, hipersomnia, letargija, tremor	amnezija			motnje avtonomnega živčevja*, distonija*
<i>Očesne bolezni</i>					
	zamegljen vid				

Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Zelo redki (< 1/10 000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
<i>Bolezni prebavil</i>					
zaprtje, suha usta	navzea	bruhanje			prebavne motnje*
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>					
					hepatitis*, nenormalno delovanje jeter*, zlatenica*
<i>Bolezni kože in podkožja</i>					
	dermatitis*				angioedem*, fotosenzitivnostna reakcija*
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>					
		mišična šibkost			
<i>Bolezni sečil</i>					
		inkontinenca*			retencija urina*
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>					
	motnje spolnosti*	neredna menstruacija*			
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>					
utrujenost, razdražljivost		odtegnitveni sindrom*			periferni edem*
<i>Preiskave</i>					
	sprememba telesne mase				zvišan očesni tlak*

* neželeni učinki zdravila, ugotovljeni v obdobju trženja

Odvisnost in odtegnitveni simptomi

Uporaba benzodiazepinov (tudi v terapevtskih odmerkih) lahko povzroči razvoj fizične in psihične odvisnosti; po koncu zdravljenja se lahko pojavi odtegnitveni in/ali povratni pojav (glejte poglavje 4.4). Odtegnitveni simptomi lahko segajo od blage disforije in nespečnosti do močnejšega sindroma, ki lahko vključuje trebušne in mišične krče, bruhanje, potenje, tremor in konvulzije.

Poročali so o zlorabi benzodiazepinov (glejte poglavje 4.4).

Amnezija

Benzodiazepini lahko povzročijo anterogradno amnezijo (vrzeli v spominu za obdobje po zaužitju) (glejte poglavje 4.4).

Psihiatrične in »paradoksne« reakcije

Zlasti pri starejših bolnikih ali otrocih se lahko pri uporabi benzodiazepinov pojavijo psihiatrične in »paradoksne« reakcije, kot so nemirnost, agitacija, razdražljivost, agresija, blodnje, bes, nočne more, halucinacije, psihoze, neprimerno vedenje in druge vedenjske motnje. V takih primerih je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti.

Depresija

Med uporabo benzodiazepinov se lahko razkrije že obstoječa depresija (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Preveliko odmerjanje alprazolama ne bi smelo biti smrtno nevarno, razen v kombinaciji z drugimi zaviralci osrednjega živčevja, kot so opiodi, drugi benzodiazepini in alkohol.

Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je treba vedno upoštevati, da je bilo hkrati zaužitih več snovi (kombinirana zastrupitev z zdravili). Preveliko odmerjanje benzodiazepinov, vključno z alprazolamom, se običajno kaže z različnimi stopnjami zaviranja osrednjega živčevja, ki lahko segajo od zaspanosti do kome. V blagih primerih simptomi vključujejo dremavost, nerazločen govor, zmedenost in letargijo, v resnejših primerih pa simptomi lahko vključujejo ataksijo, hipotonijo, hipotenzijo, depresijo dihanja, v redkih primerih komo in v zelo redkih primerih celo smrt.

Toksičnost

Koncentracije alprazolama v krvi, o katerih so poročali pri zastrupitvah s smrtnim izidom pri ljudeh, se zelo razlikujejo. Toksične koncentracije alprazolama v plazmi se gibljejo med 0,1 in 0,4 µg/ml, medtem ko nekatera poročila navajajo, da je bila koncentracija alprazolama v krvi po smrti od 2,1 do 2,3 µg/ml.

Zdravljenje

Osnovno zdravljenje akutnega prevelikega odmerjanja alprazolama predstavlja podporno zdravljenje, ki lahko vključuje vzdrževanje ustreznih dihalnih poti ter spremljanje dihalnih in srčno-žilnih funkcij. Zagotoviti je treba intravenski (IV) vnos tekočin.

Bolnikom z blažjimi znaki zastrupitve, ki so še pri zavesti, je treba omogočiti, da prespijo pod zdravniškim nadzorom. Če je bolnik pri zavesti, se mu lahko v eni uri po zaužitju zdravila da aktivno oglje, da se zmanjša absorpcija, vendar je treba upoštevati razmerje med koristjo in tveganjem (zaradi nevarnosti aspiracije).

Prisilna diureza in hemodializa nista učinkovita ukrepa.

V hudih primerih se lahko flumazenil (specifičen antagonist benzodiazepinov) uporablja kot dodatek k uravnavanju dihalnih funkcij, povezanih s prevelikim odmerjanjem. Flumazenil lahko poveča tveganje za konvulzije.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: anksiolitiki, benzodiazepini, oznaka ATC: N05BA12

Alprazolam je psihotropna snov iz skupine 1,4-triazolobenzodiazepinov in se z visoko afiniteto veže na specifične benzodiazepinske receptorje v osrednjem živčevju. Alprazolam poveča zaviralni učinek nevrottransmitterja gama-aminomaslene kisline (GABA) na različnih živčnih sklopih. Posledica tega so lastnosti, ki zavirajo napetost, vznemirjenost in tesnobo, ter sedativni in hipnotični učinki. Poleg tega alprazolam izkazuje lastnosti mišičnega relaksanta in antikonvulzivne lastnosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Alprazolam se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbira. Najvišje koncentracije v plazmi so dosežene po 1 do 2 urah po enkratnem peroralnem dajanju. Biološka uporabnost alprazolama je 80 %.

Porazdelitev

Vezava na plazemske beljakovine je od 70 do 80 %.

Povprečni volumen porazdelitve je 1,0 do 1,2 l/kg in je bistveno večji pri bolnikih s prekomerno težo.

Biotransformacija

Poleg nepresnovljenega alprazolama (približno 20 %) se kot glavna presnovka izločata alfa-hidroksialprazolam (približno 17 %) in derivat benzofenona. Poleg teh so identificirali še številne druge presnovke. Farmakološka aktivnost alfa-hidroksialprazolama je v primerjavi z alprazolamom približno 50 %. Derivat benzofenona ne izkazuje farmakološke aktivnosti. Zaradi njihove nizke koncentracije je verjetno, da presnovki komajda prispevajo k terapevtskemu učinku.

Alprazolam prehaja skozi placento in se izloča z materinim mlekom.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja po enkratnem odmerku je med 12 in 15 ur. Razpolovni čas obeh glavnih presnovkov je v enakem razponu kot razpolovni čas alprazolama. Približno 20 % odmerka se nespremenjenega izloči preko ledvic.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah

Starejši

Razpolovni čas izločanja se lahko podaljša pri starejših moških bolnikih.

Ledvična okvara

Ker so ledvice glavni organ izločanja, lahko pri okvarjenem delovanju ledvic pričakujemo podaljšanje razpolovnega časa izločanja.

Jetrna okvara

V primerih jetrne disfunkcije je pričakovati upočasnjeno presnovo učinkovine in podaljšan razpolovni čas izločanja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Po 24-mesečnem dajanju alprazolama so pri podganjih samicah opazili nagnjenost k povečanju sive mrene, ki je bila od odmerka odvisna in vaskularizaciji roženice pri podganjih samcih. V študiji kronične toksičnosti (12 mesecev) na psih so se pri velikih peroralnih odmerkih pojavili napadi, ki so bili za nekatere živali usodni. Pomen za človeka ni znan.

Študije mutagenosti alprazolama so bile negativne. Dolgotrajne študije na podganah in miših niso pokazale tumorogenega potenciala alprazolama.

Pri poskusnih živalih niso ugotovili poslabšanja plodnosti samcev in samic, čeprav so v poskusih na živalih dokazali prehod alprazolama skozi placento. V študijah na podganah in kuncih so po zelo visokih odmerkih opazili embrionalne učinke in malformacije skeleta. Podatkov o peri- in postnatalnem razvoju po uporabi alprazolama ni na voljo. Vendar obstajajo znaki vedenjskih motenj pri potomcih glodavcev, ki so bili izpostavljeni alprazolamu.

Študije na živalih z alprazolamom so pokazale reproduktivno toksičnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E 460)
predgelirani koruzni škrob
natrijev dokusat
natrijev benzoat (E 211)
magnezijev stearat (E 572)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E 551)
rdeči železov oksid (E 172) (samo 0,5 mg tablete)
indigotin (E 132) (samo 1 mg tablete)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

0,25 mg tablete: 18 mesecev
0,5 mg tablete: 2 leti
1 mg tablete: 2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

OPA/Alu/PVC//Alu pretisni omoti, ki vsebujejo 10, 20, 30, 50, 60 ali 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53,
Rīga, LV-1057,
Latvija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

H/24/03140/001-018

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 18. 10. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 5. 2024