

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Xanax[®], 0,25 mg, tablete

Xanax[®], 0,5 mg, tablete

INN: alprazolam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Xanax, 0,25 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži 0,25 mg alprazolama.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sadrži 96 mg laktoze, monohidrat.

Xanax, 0,5 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži 0,5 mg alprazolama.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sadrži 96 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Xanax, 0,25 mg, tablete:

Bele, eliptične, ispupčene tablete sa utisnutom podeonom linijom na jednoj i nazivom „UPJOHN 29” na drugoj strani. Podeona linija nije namenjena za lomljenje tablete.

Xanax, 0,5 mg, tablete:

Ružičaste, eliptične, ispupčene tablete sa utisnutom podeonom linijom na jednoj i nazivom „UPJOHN 55” na drugoj strani. Podeona linija nije namenjena za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Anksioznost, napetost ili drugi somatski ili psihijatrijski simptomi povezani sa anksioznošću.

Napadi panike sa agorafobijom ili bez nje.

Primena benzodiazepina je indikovana samo u slučajevima prisustva teških oblika bolesti koje onesposobljavaju pacijenta i koje ga dovode do izražene uznemirenosti.

4.2. Doziranje i način primene

Optimalnu dozu leka Xanax treba individualno odrediti u zavisnosti od težine simptoma i odgovora svakog pojedinačnog pacijenta.

Ove preporučene dnevne doze biće dovoljne za većinu pacijenata. Ukoliko je potrebno povećati dozu, treba je postepeno povećavati da bi se izbegao rizik od neželjenih dejstava. U ovim slučajevima savetuje se da se prvo poveća večernja doza leka, pa tek onda dnevna, izuzev kod pacijenata sa agorafobijom i/ili paničnim poremećajem (videti odgovarajući pasus).

Pacijentima koji nikada nisu uzimali psihotropne lekove uglavnom će biti potrebne manje doze u poređenju sa pacijentima koji su prethodno uzimali anksiolitike, sedative, antidepressive ili hipnotike, ili pacijentima sa hroničnim alkoholizmom.

Preporuka je da se uvek prvo primeni najmanja doza, da bi se izbegao rizik od rezidualne sedacije ili ataksije.

Ukoliko se neželjena dejstva pojave već nakon prve doze, preporučuje se smanjenje doze.

Trajanje terapije treba da bude što je moguće kraće.

Pacijente treba redovno kontrolisati i pažljivo proceniti potrebu za nastavljanjem terapije, posebno ako su pacijenti bez simptoma.

Ne sme se prekoračiti maksimalna preporučena doza.

Večernju dozu treba uzeti neposredno pred odlazak na spavanje.

Terapija anksioznosti

Lečenje se započinje primenom doze od 0,25 mg do 0,5 mg, tri puta dnevno.

Doza se može povećati, u zavisnosti od potreba pacijenta, do maksimalne dnevne doze od 4 mg, koja se daje podeljena u više doza. Lečenje ne treba da traje duže od 8-12 nedelja, uključujući i period postepenog prekida terapije.

U pojedinim slučajevima može biti neophodno da se period lečenja produži iznad maksimalno preporučenog trajanja terapije. U tom slučaju to se ne sme uraditi bez ponovnog pregleda pacijenta.

Preporučuje se da se pacijent ponovo pregleda nakon 4 nedelje terapije radi eventualnog produženja lečenja.

Agorafobija i panični poremećaji

Lečenje pacijenata sa agorafobijom koja je udružena sa napadima panike ili paničnim poremećajem sa ili bez fobija, treba da se započne dozama od 0,5 mg do 1 mg uzetim pre spavanja, u toku jednog ili dva dana. Dozu zatim treba prilagoditi svakom pacijentu ponaosob. Doza se može povećavati u intervalima od 3 ili 4 dana, za najviše 1 mg. Doza se prvo povećava u podne, zatim ujutro i konačno posle podne/uveče, sve dok se ne postigne režim doziranja od 3 do 4 puta dnevno, za maksimalni period od 8 meseci.

U jednoj međunarodnoj multicentričnoj studiji, u koju je bio uključen veliki broj pacijenata, prosečna dnevna doza iznosila je 5,7 mg. Samo u nekim retkim slučajevima bilo je neophodno povećavati dozu do 10 mg dnevno.

Obustavljanje terapije

Dozu treba postepeno smanjivati u skladu sa dobrom lekarskom praksom.

Savetuje se da dnevnu dozu treba smanjivati za najviše 0,5 mg svaka tri dana. Kod nekih pacijenata može biti potrebno čak i postepenije smanjivanje doze (videti odeljak 4.4).

Upotreba kod starijih pacijenata

Kod starijih pacijenata ili pacijenata sa iscrpljujućim oboljenjima uobičajena početna doza iznosi 0,25 mg, 2 do 3 puta dnevno. Ukoliko je neophodno i ukoliko pacijent podnosi, ova doza se može povećati.

Upotreba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega

Uobičajena početna doza iznosi 0,25 mg 2 do 3 puta dnevno. Međutim, lek Xanax treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.4). Dozu je potrebno smanjiti. Hemodijaliza i umerena bubrežna insuficijencija mogu dovesti do osetnih promena u farmakokinetici.

Upotreba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre

Metabolizam alprazolama je produžen kod pacijenata sa alkoholnom bolesti jetre. Uobičajenu dozu leka Xanax od 0,25 mg 2 do 3 puta dnevno trebalo bi sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa blagim do

umerenim stepenom oštećenja funkcije jetre (videti odeljak 4.4). Kod težih oštećenja funkcije jetre dozu je potrebno smanjiti.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena alprazolama kod adolescenata i dece, s obzirom da bezbednost i efikasnost kod mlađih od 18 godina nije utvrđena.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na alprazolam, druge benzodiazepine ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- Miastenija gravis
- Teška respiratorna insuficijencija
- Teška insuficijencija jetre
- Sindrom apnee pri spavanju

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Tolerancija

Posle ponavljane primene tokom nekoliko nedelja može doći do određenog gubitka hipnotičkog dejstva benzodiazepina.

Zavisnost

Upotreba benzodiazepina, uključujući alprazolam, može da dovede do psihičke i fizičke zavisnosti od ovih lekova. Rizik od nastanka zavisnosti raste sa povećanjem doze i dužine trajanja terapije. Rizik je veći kod pacijenata koji su skloni zloupotrebi lekova ili alkohola.

Zavisnost se može javiti pri terapijskim dozama i/ili kod pacijenata koji nemaju individualne faktore rizika. Rizik od nastanka zavisnosti je povećan pri istovremenoj upotrebi nekoliko vrsta benzodiazepina koji se koriste, nezavisno od indikacije (za lečenje anksioznosti ili poremećaja spavanja). Takođe su prijavljivani slučajevi zloupotrebe.

Kada se fizička zavisnost jednom razvije, naglo obustavljanje terapije biće praćeno apstinencijalnim simptomima, koji mogu da obuhvataju: glavobolju, bol u mišićima, ekstremnu anksioznost, napetost, nemir, konfuziju, razdražljivost i insomniju. U teškim slučajevima mogu da se jave sledeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, utrnulost i bockanje u ekstremitetima, preosetljivost na svetlost, buku i fizički kontakt, halucinacije ili epileptični napadi.

Povratna insomnija i anksioznost (*rebound* fenomen)

Prilikom obustavljanja terapije može da se razvije prolazni sindrom u kome se simptomi zbog kojih je uvedena terapija benzodiazepinima vraćaju u pojačanom obliku (*rebound* fenomen). Ova pojava može da bude praćena drugim reakcijama uključujući promene raspoloženja, anksioznost, nemir ili poremećaj sna. Pošto je rizik od apstinencijalnih simptoma, odnosno povratnih simptoma insomnije ili anksioznosti (*rebound* fenomen), veći posle naglog obustavljanja terapije, preporučuje se da se doza smanjuje postepeno, za najviše 0,5 mg svaka tri dana. Neki pacijenti zahtevaju još sporije smanjivanje doze.

Dužina trajanja terapije

Trajanje terapije treba da bude što je moguće kraće (videti odeljak 4.2) u zavisnosti od indikacija, te u slučaju anksioznosti ne treba da traje duže od 8 do 12 nedelja, uključujući i period postepenog obustavljanja terapije. Dalje produženje terapije izvan ovih okvira dozvoljeno je isključivo nakon ponovne procene kliničkog stanja.

Savetuje se da pacijent na početku lečenja dobije informaciju o ograničenom trajanju terapije i da mu se objasne pojedinosti o postepenom isključivanju terapije. Takođe je važno da pacijent bude upoznat sa

mogućnošću pojave *rebound* fenomena (povratnih simptoma bolesti), čime se svodi na minimum pacijentova anksioznost vezana za eventualnu pojavu ovih simptoma kod obustavljanja primene leka.

Postoje dokazi koji ukazuju da se mogu pojaviti apstinencijalni simptomi u intervalu između dve doze kod primene benzodiazepina sa kratkim dejstvom, posebno kod primene visokih doza.

Ukoliko se koriste benzodiazepini sa dugim dejstvom, važno je naglasiti da se ne prelazi na benzodiazepine sa kratkim dejstvom jer može doći do pojave apstinencijalnih simptoma.

Obustavljanje terapije

Kao i kod bilo kog drugog benzodiazepina, tokom obustavljanja terapije dozu leka je neophodno postepeno smanjivati, pošto naglo ili prebrzo smanjivanje može da dovede do pojave apstinencijalnih simptoma. Oni mogu da obuhvataju blagu disforiju i nesanicu ili mogu da se jave u vidu glavnog sindroma sa izraženim grčevima u mišićima i abdomenu, povraćanjem, znojenjem i konvulzijama.

Opisani su i primeri apstinencijalnih simptoma nakon brzog smanjenja doze ili naglog prestanka terapije alprazolamom. Ovi simptomi, a posebno oni najteži, uglavnom su češći kod pacijenata koji su dobijali izuzetno velike doze u dugom vremenskom periodu. Ipak, apstinencijalni simptomi opisani su i prilikom naglog obustavljanja primene terapijskih doza benzodiazepina. Zbog toga treba izbegavati nagle prekide terapije i propisati postepeno smanjivanje doze (videti odeljak 4.2). Preporučuje se da se dnevna doza alprazolama smanjuje za najviše 0,5 mg svaka tri dana. Neki pacijenti zahtevaju još sporije smanjivanje doze.

Kod pacijenata sa paničnim poremećajima je za vreme faze obustavljanja leka zapažena ponovna pojava simptoma napada panike, koji simuliraju one koji se javljaju u slučaju apstinencije.

Amnezija

Benzodiazepini mogu da indukuju anterogradnu amneziju. Ona se najčešće javlja nekoliko sati posle uzimanja leka (videti odeljak 4.8).

Psihijatrijske i paradoksalne reakcije

Kod primene benzodiazepina mogu da se jave reakcije kao što su nemir, agitiranost, razdražljivost, agresivnost, sumanute misli, bes, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje i druge neželjene bihejvioralne reakcije (videti odeljak 4.8). Ukoliko se ove reakcije pojave, primenu leka treba obustaviti. Ove reakcije češće se javljaju kod dece i starijih osoba.

Posebne grupe pacijenata

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene alprazolama nije utvrđena kod dece i adolescenata uzrasta do 18 godina, te se zbog toga primena alprazolama ne preporučuje kod ove populacije.

Starije osobe

Benzodiazepine i slične lekove treba koristiti sa oprezom kod starijih osoba, zbog rizika od sedacije i/ili mišićnoskeletne slabosti što može da dovede do padova, često sa teškim posledicama kod ove grupe pacijenata.

Preporučuje se da se sledi opšti princip o primeni najniže efikasne doze kod starijih i/ili iscrpljenih pacijenata, kako bi se sprečio razvoj ataksije ili prekomerna sedacija (videti odeljak 4.2). Niža doza se preporučuje i pacijentima sa hroničnom respiratornom insuficijencijom zbog rizika od respiratorne depresije.

Pacijenti sa poremećajem funkcije bubrega ili jetre

Opreznost se preporučuje prilikom lečenja pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili blagom do umerenom insuficijencijom jetre.

Primena benzodiazepina je kontraindikovana kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre (videti odeljak 4.3), jer može da pospeši razvoj encefalopatije.

Psihotična oboljenja

Benzodiazepini se ne preporučuju kao prva linija terapije psihotičnih oboljenja.

Depresija/anksioznost

Kod pacijenata sa velikom (*major*) depresijom ili anksioznošću udruženom sa depresijom, benzodiazepine i benzodiazepinima slične lekove ne treba propisivati kao jedine lekove u terapiji depresije, jer mogu da povećaju rizik od suicida. Stoga, alprazolam se mora koristiti sa oprezom i količina propisanog leka treba da je ograničena kod pacijenata sa znacima i simptomima depresije ili suicidalnim tendencijama.

Dodatno, poremećaji uzrokovani napadima panike obično su povezani sa primarnim ili sekundarnim depresivnim poremećajima, te sa povećanim rizikom od suicida kod nelečenih pacijenata. Ovo je potrebno imati u vidu tokom lečenja i preduzeti odgovarajuće mere kod pacijenata sa znacima i simptomima depresije ili suicidalnim tendencijama.

Prijavljene su epizode hipomanije i manije vezane za primenu alprazolama kod pacijenata sa depresijom.

Istorija zloupotrebe alkohola ili lekova

Benzodiazepini treba da se koriste sa izuzetnim oprezom kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju zloupotrebu alkohola ili lekova (videti odeljak 4.5). Kada se ovi pacijenti leče benzodiazepinima, oni moraju da budu pod strogim lekarskim nadzorom, kako kod njih postoji predispozicija ka navici i zavisnosti.

Pomoćne supstance

Lek Xanax sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije

Benzodiazepini stvaraju dodatne depresivne efekte na CNS pri istovremenoj primeni sa alkoholom ili sa drugim lekovima koji mogu da izazovu depresiju CNS-a.

Treba izbegavati istovremeno unošenje alkohola jer se sedativni efekat pojačava pri istovremenom uzimanju leka sa alkoholom. Ovo negativno utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Kod primene lekova koji mogu da izazovu depresiju disanja, kao što su opiodi (analgetici, antitusici, supstituciona terapija) potreban je oprez, posebno kod starijih pacijenata.

Alprazolam treba koristiti sa oprezom pri istovremenoj upotrebi sa lekovima koji mogu da izazovu depresiju CNS-a. Depresivni efekat na CNS pojačava se istovremenom primenom sa antipsihoticima (neurolepticima), hipnotičkim lekovima, anksioliticima/sedativima, antidepressivima, narkotičkim analgeticima, antiepilepticima, anestheticima i sedativnim H1-antihistaminicima. U slučaju narkotičkih analgetika, može se javiti pojačana euforija koja vodi ka porastu psihičke zavisnosti.

Farmakokinetičke interakcije

Farmakokinetičke interakcije mogu da se jave kada se alprazolam primenjuje zajedno sa lekovima koji utiču na njegov metabolizam.

Inhibitori CYP3A4

Supstance koje inhibiraju određene enzime jetre (naročito citohrom P450 3A4) mogu da dovedu do povećanja koncentracije alprazolama i pojačaju njegovo dejstvo. Rezultati kliničkih studija sa alprazolamom, *in vitro* studija sa alprazolamom i kliničkih studija sa lekovima čiji je metabolizam sličan metabolizmu alprazolama, pružaju dokaze o različitim stepenima interakcija i o mogućim interakcijama alprazolama i

velikog broja lekova. Na osnovu stepena interakcije i vrste raspoloživih podataka, došlo se do sledećih preporuka:

- Ne preporučuje se istovremena primena alprazolama i ketokonazola, itrakonazola ili nekih drugih azolnih antimikotika;
- Istovremena primena nefazodona ili fluvoksamina povećava PIK alprazolama oko dva puta. Ako se alprazolam primenjuje zajedno sa nefazodonom, fluvoksaminom i cimetidinom, preporučuje se oprez i razmatranje smanjenja doze alprazolama;
- Preporučuje se oprez prilikom istovremene primene alprazolama i fluoksetina, propoksifena, oralnih kontraceptiva, sertralina, diltiazema ili makrolidnih antibiotika kao što su eritromicin, klaritromicin i troleandomicin.

Induktori CYP3A4

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. Kratkotrajna primena niskih doza ritonavira dovodi do velikog poremećaja klirensa alprazolama, produženja njegovog poluvremena eliminacije i pojačanih kliničkih efekata, ali nakon duže izloženosti ritonaviru, indukcija CYP3A kompenzuje ovu inhibiciju. Kod ove interakcije, potrebno je prilagoditi dozu alprazolama ili obustaviti terapiju.

Digoksin:

Povećane koncentracije digoksina prijavljene su kod primene alprazolama, naročito kod starijih osoba (preko 65 godina). Iz tog razloga, kod pacijenata koji istovremeno primaju alprazolam i digoksin, treba pratiti znake i simptome koji ukazuju na toksičnost digoksina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o teratogenosti i efektima na postnatalni razvoj i ponašanje nakon terapije benzodiazepinima su nekonzistentni.

Iz veoma malog broja ranih studija sa drugim agensima koji pripadaju grupi benzodiazepina dobijeni su podaci koji ukazuju da izloženost *in utero* može dovesti do malformacija. Nasuprot tome, naredne studije sa lekovima koji pripadaju grupi benzodiazepina, nisu dale dokaze o bilo kojoj vrsti defekata.

Veliki broj podataka iz kohortnih studija ukazuje da izloženost benzodiazepinima u toku prvog trimestra nije povezana sa povećanjem rizika od velikih malformacija. Međutim, kod nekoliko prvih slučaj-kontrola epidemioloških studija objavljeno je povećanje verovatnoće rascepa usana i nepca. Podaci ukazuju da je verovatnoća 2/1000 da se rodi dete sa rascepom usana i nepca prilikom izloženosti majke benzodiazepinima, nasuprot očekivanoj verovatnoći od 1/1000 u opštoj populaciji za ovakvu vrstu defekta.

Lečenje visokim dozama benzodiazepina tokom drugog i/ili trećeg trimestra trudnoće bilo je povezano sa smanjenjem aktivnih pokreta fetusa i promenama u srčanom ritmu fetusa.

Kod novorođenčadi koja su bila izložena benzodiazepinima krajem trećeg trimestra trudnoće ili tokom porođaja prijavljeni su ili sindrom mlitavog deteta (*Floppy Infant Syndrome*) ili neonatalni apstinencijalni sindrom. Ako je lečenje zbog ozbiljnih medicinskih razloga neophodno u poslednjoj fazi trudnoće, čak i u malim dozama, kod novorođenčeta se mogu javiti simptomi sindroma mlitavog deteta, kao što su aksijalna hipotonija i problemi prilikom sisanja koji mogu dovesti do smanjenja telesne mase. Ovi simptomi su reverzibilni, ali mogu trajati od 1 do 3 nedelje, u skladu sa poluvremenom eliminacije leka. Ako se lek primenjuje u visokim dozama, tokom poslednjih nedelja trudnoće ili tokom porođaja, kod novorođenčadi se mogu javiti efekti respiratorne depresije ili apnea i hipotermija, kao posledica farmakološkog dejstva leka. Takođe, neonatalni apstinencijalni simptomi, kao što su hiperekscitabilnost, agitacija i tremor se mogu javiti nekoliko dana posle rođenja, čak i kada sindrom mlitavog deteta nije opserviran. Pojava apstinencijalnih simptoma posle rođenja zavisi od poluvremena eliminacije leka.

Alprazolam se ne sme koristiti tokom trudnoće, izuzev kada kliničko stanje žene zahteva lečenje alprazolamom.

Ukoliko se alprazolam propisuje ženama u generativnoj dobi, potrebno ih je upozoriti da se posavetuju sa svojim lekarom u vezi sa prekidom terapije ukoliko planiraju trudnoću ili su trudne. Ukoliko se alprazolam primenjuje tokom trudnoće ili pacijentkinja otkrije da je zatrudnela tokom terapije alprazolamom, pacijentkinju je potrebno informisati o potencijalnoj opasnosti po fetus.

Ukoliko je neophodno lečenje alprazolamom tokom poslednjeg perioda trudnoće ili tokom porođaja, treba izbegavati primenu visokih doza, novorođenčad treba pratiti u cilju detekcije apstinencijalnih simptoma i/ili sindroma mlitavog deteta.

Dojenje

Alprazolam se izlučuje u mleko dojilje u malom stepenu. Ipak, ne preporučuje se primena alprazolama tokom dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Sedacija, amnezija, smanjenje koncentracije i poremećaj mišićnih funkcija mogu štetno da utiču na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ukoliko postoji poremećaj sna i pacijent ne spava dovoljno, veća je verovatnoća da dođe do poremećaja opreznosti i neadekvatne spremnosti za reagovanje.

Ovi efekti se pojačavaju pod dejstvom alkohola (videti odeljak 4.5).

Imajući u vidu depresivni efekat alprazolama na CNS, pacijente koji se leče ovim lekom treba upozoriti da ne obavljaju aktivnosti kao što su upravljanje vozilima ili rukovanje opasnim mašinama ili da ne učestvuju u drugim aktivnostima koje zahtevaju potpunu koncentraciju sve dok se u potpunosti ne isključe nedostatak pažnje i refleksa koje prate uzimanje leka.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva, ukoliko se jave, uglavnom se zapažaju na početku terapije i obično nestaju tokom dalje primene ili usled smanjenja doze leka.

Sledeća neželjena dejstva uočena su i zabeležena tokom lečenja alprazolamom, sa kategorijama učestalosti ispoljavanja: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Endokrini poremećaji	Nepoznato	hiperprolaktinemija*
Poremećaji metabolizma i ishrane	Često	smanjen apetit
Psijatrijski poremećaji	Veoma često	depresija
	Često	stanje konfuzije, dezorijentacija, smanjen libido, anksioznost, insomnija, nervoza, povećan libido*
	Povremeno	manija* (videti odeljak 4.4), halucinacije*, bes*, agitacija*
	Nepoznato	hipomanija*, agresija*, neprijateljsko ponašanje*, abnormalno mišljenje*, psihomotorna hiperaktivnost*
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	sedacija, somnolencija, ataksija, oštećenje pamćenja, dizartrija, vrtoglavica, glavobolja

	Često	poremećaj ravnoteže, abnormalna koordinacija, poremećaj pažnje, hipersomnija, letargija, tremor
	Povremeno	amnezija
	Nepoznato	disbalans autonomnog nervnog sistema*, distonija*
Poremećaji oka	Često	zamagljeni vid
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	konstipacija, suva usta
	Često	mučnina
	Nepoznato	gastrointestinalni poremećaji*
Hepatobilijarni poremećaji	Nepoznato	hepatitis*, abnormalna funkcija jetre*, žutica*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	dermatitis*
	Nepoznato	angioedem*, fotosenzitivna reakcija*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Povremeno	mišićna slabost
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Povremeno	inkontinencija*
	Nepoznato	urinarna retencija*
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Često	seksualna disfunkcija*
	Povremeno	neregularna menstruacija*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	zamor, iritabilnost
	Nepoznato	periferni edem*
Ispitivanja	Često	povećanje telesne mase, smanjenje telesne mase
	Nepoznato	povećan intraokularni pritisak*

* neželjene reakcije koje su zabeležene nakon stavljanja leka u promet

Apstinencijalni simptomi

Apstinencijalni simptomi se javljaju posle brzog smanjivanja doze ili naglog prekida terapije benzodiazepinima, uključujući i alprazolam. Mogu se javiti u rasponu od blage disforije i nesanicе do teškog sindroma koji uključuje abdominalne i mišićne grčeve, povraćanje, znojenje, tremor i konvulzije. Dodatno, nakon brzog smanjenja doze ili naglog prekida terapije može doći i do pojave konvulzija u sklopu apstinencijalnog sindroma.

Amnezija

Anterogradna amnezija se može javiti pri terapijskim dozama, a rizik se povećava pri primeni većih doza. Amnezija može da bude udružena sa neprikladnim ponašanjem (videti odeljak 4.4).

Depresija

Za vreme lečenja benzodiazepinima, prethodno nezapažena depresija može kod sklonih pojedinaca da postane očita.

Psihijatrijske i paradoksalne reakcije

Poznato je da se tokom primene benzodiazepina i lekova sličnih benzodiazepinima javljaju reakcije kao što su nemir, agitiranost, razdražljivost, agresivnost, sumanute misli, bes, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje i druge neželjene bihevioralne reakcije. Takve reakcije se kod ovog leka mogu javiti u veoma teškom obliku. Češće se javljaju kod dece i starijih osoba.

U mnogim spontanijama prijavama slučajeva neželjenih bihevioralnih reakcija, navodi se da su pacijenti istovremeno upotrebljavali i neke druge CNS lekove i/ili su imali već postojeće psihijatrijsko oboljenje. Pacijenti sa graničnim poremećajem ličnosti, postojećom istorijom nasilnog ili agresivnog ponašanja ili zloupotrebe alkohola i lekova, mogu da budu pod rizikom od ispoljavanja ovih reakcija. Prilikom obustavljanja terapije alprazolamom kod pacijenata sa posttraumatskim stresnim poremećajem, zabeleženi su razdražljivost, neprijateljsko ponašanje i prisilne misli.

Zavisnost

Upotreba benzodiazepina (čak i u terapijskim dozama) može da dovede do razvoja fizičke zavisnosti: prekid terapije može da dovede do javljanja apstinencijalnih simptoma ili *rebound* fenomena (videti odeljak 4.4). Može se javiti psihička zavisnost. Zabeležena je i zloupotreba benzodiazepina.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Kao i sa drugim benzodiazepinima, predoziranje ne bi trebalo da predstavlja opasnost po život, osim ako se ne kombinuju sa drugim depresorima CNS-a (uključujući alkohol). Prilikom lečenja predoziranja bilo kojim lekom treba imati na umu mogućnost da je istovremeno uzeto više lekova.

Simptomi

Predoziranje benzodiazepinima obično se manifestuje u vidu depresije centralnog nervnog sistema različitog stepena, 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, ređe koma i u vrlo retkim slučajevima, smrt.

Terapija

Posle oralnog predoziranja benzodiazepinima treba izazvati povraćanje (u roku od sat vremena) ukoliko je pacijent svestan, ili gastričnu lavažu ukoliko je bez svesti, pri čemu se mora obezbediti prohodnost disajnih puteva. Ukoliko pražnjenje želuca ne dovede do poboljšanja, potrebno je dati aktivni ugalj da bi se smanjila resorpcija leka.

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

Flumazenil se može koristiti kao antidot.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Anksiolitici; derivati benzodiazepina

ATC šifra: N05BA12

Lek Xanax sadrži alprazolam, triazolobenzodiazepin, kao aktivnu supstancu.

Alprazolam se vezuje za benzodiazepinsko mesto GABA receptorskog kompleksa, i deluje sinergično sa GABA, inhibitornim neurotransmitterom, time dovodeći do smanjenja ekscitiranosti neurona. Ovim mehanizmom alprazolam ostvaruje anksiolitičko, hipnotičko i sedativno dejstvo.

Klinička ispitivanja sprovedena na zdravim dobrovoljcima pokazala su da pojedinačne doze do 4 mg dovode do efekata koji se mogu smatrati delom njegove farmakološke aktivnosti. Značajni efekti na kardiovaskularni i respiratorni sistem nisu zapaženi.

5.2. Farmakokinetički podaci

Posle oralnog uzimanja alprazolam se brzo resorbuje, a maksimalne koncentracije u plazmi se dostižu 1 do 2 sata posle uzimanja leka.

Koncentracije u plazmi su proporcionalne dozi; sa dozama u rasponu od 0,5 mg do 3 mg, mogu se zapaziti maksimalne koncentracije od 8 do 37 nanograma/mL.

Prosečno poluvreme eliminacije alprazolama kod zdravih osoba iznosi 11,2 sata (interval od 6,3-26,9 sati).

Glavni metaboliti su alfa-hidroksialprazolam i benzofenon.

Biološka aktivnost alfa-hidroksialprazolama iznosi polovinu aktivnosti alprazolama.

Benzofenon nije aktivan. Nivoi ovih metabolita u plazmi su ekstremno mali, ali su njihova poluvremena eliminacije iste dužine kao i kod alprazolama.

Alprazolam i njegovi metaboliti se uglavnom izlučuju urinom.

Lek Xanax ne utiče na protrombinsko vreme ili na koncentracije varfarina u plazmi kod dobrovoljaca kod kojih je varfarin primenjen oralno.

Oko 80% alprazolama *in vitro* vezano je za proteine u serumu.

Prateći primenu alprazolama obeleženog radioaktivnim C¹⁴ kod gravidnih ženki miševa, uočeno je da je radiaktivnost bila ravnomerno distribuirana u fetusima i da su C¹⁴ koncentracije približno odgovarale koncentracijama u krvi i skeletnim mišićima majki.

Kod različitih patoloških stanja, uključujući i alkoholizam i poremećaje funkcije jetre i bubrega, kao i kod gerijatrijskih pacijenata, zapažaju se promene u kinetici i metabolizmu benzodiazepina.

Kod zdravih starijih osoba, prosečno poluvreme eliminacije alprazolama je 16,3 sati (raspon: 9-26,9 sati).

Kod zdravih žena istovremena primena oralnih kontraceptiva produžava poluvreme eliminacije alprazolama (u proseku 12,4 sata). Istovremena primena cimetidina produžava poluvreme eliminacije alprazolama (16,6 sati).

Kod pacijenata sa alkoholnom bolesti jetre, poluvreme eliminacije alprazolama varira između 5,8 i 65,3 sata, sa prosekom od 19,7 sati. Kod gojaznih pacijenata interval poluvremena eliminacije alprazolama kreće se između 9,9 i 40,4 sata, a prosečno iznosi 21,8 sati.

Uzimajući u obzir sličnost alprazolama sa drugim benzodiazepinima, očekuje se da lek može da prođe placentu kao i da se izluči majčinim mlekom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Mutagenost, karcinogenost, oštećenje plodnosti i okularni efekti

Alprazolam nema mutageni potencijal prema rezultatima Ames-ovog *in vitro* testa. Alprazolam ne indukuje hromozomske aberacije u *in vivo* ispitivanjima na mikronukleusima pacova do maksimalne doze od 100 mg/kg, tj. doze koja je 500 puta viša od maksimalne preporučene dnevne doze kod ljudi od 10 mg dnevno.

Nema dokaza da je karcinogeni potencijal uočen tokom 2-godišnjih ispitivanja alprazolama; alprazolam se primenjivao kod pacova u dozi od 30 mg/kg/dnevno (150 puta više od maksimalne doze od

10 mg/kg/dnevno) i kod miševa u dozi od 10 mg/kg/dnevno (50 puta više od humane doze od 10 mg/dnevno). Alprazolam nije bio mutagen u ispitivanjima na mikronukleusima pacova u dozama do 100 mg/kg, što je 500 puta više od humane doze od 10 mg/dnevno.

Alprazolam ne dovodi do oštećenja plodnosti kod pacova u dozama do 5 mg/kg/dnevno, što je 25 puta više od humane doze od 10 mg/dnevno.

Kod pacova koji su alprazolam primali oralno u dozama od 3 mg, 10 mg i 30 mg/kg/dnevno (15 do 150 puta više od humane doze od 10 mg/dnevno) tokom 2 godine, uočena je tendencija dozno zavisnog povećanja u broju opaženih katarakti kod ženki i kornealnih vaskularizacija kod mužjaka. Ove lezije nisu uočene do 11 meseci nakon započinjanja terapije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Xanax, 0,25 mg, tablete

laktoza, monohidrat;
celuloza, mikrokristalna;
dokusat-natrijum (85%) + natrijum benzoat (15%);
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
skrob, kukuruzni;
magnezijum-stearat.

Xanax, 0,5 mg, tablete

laktoza, monohidrat;
celuloza, mikrokristalna;
dokusat-natrijum (85%) + natrijum benzoat (15%);
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
skrob, kukuruzni;
magnezijum-stearat;
boja eritrozina-natrijum aluminijum lak.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Tri (3) godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži tri blistera sa po 10 tableta jačine 0,25 mg ili 0,5 mg (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO PFIZER H.C.P. CORPORATION, BEOGRAD
Trešnjiog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Xanax tablete 30x0,25 mg: 515-01-00804-17-001

Xanax tablete 30x0,5 mg: 515-01-00805-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 05.03.1990.

Datum poslednje obnove dozvole: 12.10.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktoibar, 2017.