

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

- ▲ **Helex[®] SR, tableta sa produženim oslobađanjem, 0,5 mg**
Pakovanje: blister, 3 x 10 tableta sa produženim oslobađanjem
- ▲ **Helex[®] SR, tableta sa produženim oslobađanjem, 1 mg**
Pakovanje: blister, 3 x 10 tableta sa produženim oslobađanjem
- ▲ **Helex[®] SR, tableta sa produženim oslobađanjem, 2 mg**
Pakovanje: blister, 3 x 10 tableta sa produženim oslobađanjem

Proizvođač: **1. KRKA, TOVARNA ZDRAVIL, D.D.**
 2. KRKA FARMA D.O.O.
 1. Šmarješka cesta 6, Novo Mesto, Slovenija
Adresa: **2. Cvetković bb, Jastrebarsko, Hrvatska**
Podnosilac zahteva: **KRKA FARMA D.O.O. BEOGRAD**
Adresa: **Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd**

Napomena: Δ prazan trougao u boji teksta, ▲ pun trougao crvene boje i § simbol paragrafa u boji teksta (Član 83. Pravilnik o sadržaju i načinu obeležavanja spoljnjeg i unutrašnjeg pakovanja leka, dodatnom obeležavanju, kao i sadržaju uputstva za lek ("Službeni glasnik RS", br. 41/2011 od 10.6.2011. godine)).

Broj rešenja: 515-01-04817-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 0,5mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem
Broj rešenja: 515-01-04818-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 1mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem
Broj rešenja: 515-01-04819-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 2mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

1. IME LEKA, INTERNACIONALNO NEZAŠTIĆENO IME LEKA (INN)

- ▲ Helex[®] SR, 0,5 mg, tableta sa produženim oslobađanjem
- ▲ Helex[®] SR, 1 mg, tableta sa produženim oslobađanjem
- ▲ Helex[®] SR, 2 mg, tableta sa produženim oslobađanjem

INN: alprazolam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 0,5 mg, 1 mg ili 2 mg alprazolama.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

	0,5 mg tablete sa produženim oslobađanjem	1 mg tablete sa produženim oslobađanjem	2 mg tablete sa produženim oslobađanjem
laktosa	183,74 mg	183,68 mg	182,92 mg

Ostale pomoćne supstance navedene su u tački 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

Helex SR, 0,5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem su okrugle, blago bikonveksne tablete, zelenkasto-žute boje.

Helex SR, 1 mg, tablete sa produženim oslobađanjem su okrugle, blago bikonveksne tablete, bele boje.

Helex SR, 2 mg, tablete sa produženim oslobađanjem su okrugle, blago bikonveksne tablete, svetloplave boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Helex SR je indikovano za kratkotrajno lečenje umerenih ili teških anksioznih stanja i anksioznosti povezanih sa depresijom.

Takođe je indikovano kod napada panike sa ili bez agorafobije.

Nije indikovano za kratkotrajno lečenje blage anksioznosti, odnosno napetosti usled svakodnevnog stresa.

Alprazolam je indikovano samo u slučajevima kada je bolest teška, onesposobljava pacijenta i kada je pacijent izložen teškom obliku anksioznosti.

4.2. Doziranje i način primene

Simptomatska terapija anksioznosti

U početku se daje 0,5 mg jednom dnevno. Dozu je potrebno individualno prilagoditi. Doza održavanja je od 0,5

Broj rešenja: 515-01-04817-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 0,5mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04818-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 1mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04819-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 2mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

mg do 3 mg dnevno kao pojedinačna doza ili podeljena u dve doze.

Za starije pacijente, pacijente sa oštećenjem jetre i oštećenjem bubrežne funkcije koji su osetljivi na sedativni efekat leka, inicijalna doza i doza održavanja je 0,5 mg-1 mg dnevno. Doza može biti povećavana postepeno ako je neophodno.

Panični napadi

Inicijalna doza je 0,5 mg-1 mg uveče. Doza može da se prilagođava individualno i može biti povećavana do maksimalno 1 mg na svaka 3-4 dana. Doza održavanja je 3 mg/dnevno do maksimalno 6 mg/dnevno podeljena u dve doze. U nekim slučajevima, doza može biti povećana do 10mg/dnevno, primenjena u podeljenim dozama.

Kod starijih pacijenata, pacijenata sa oštećenjem hepatične i bubrežne funkcije i koji su osetljivi na sedativni efekat lekova, inicijalna i doza održavanja je 0,5 mg dnevno. Doza može biti povećana postepeno ako je potrebno. Maksimalna doza je 4,5 mg/dnevno podeljena u dve doze.

Trajanje terapije

Trajanje terapije treba da bude što kraći ako je moguće. Pacijentovo stanje treba pratiti redovno, i potrebu za nastavkom terapije treba razmotriti, naročito kod asimptomatskih pacijenata.

Lečenje ne treba da traje duže od 8-12 nedelja, uključujući i period postepenog prekida terapije.

Podaci iz kliničkih ispitivanja su potvrdili šestomesečnu terapiju sa alprazolom za anksioznost i duže od osam meseci za panični poremećaj.

Prekid terapije

Doza treba postepeno da se smanjuje. Odobreno je da dnevna doza alprazolama bude redukovana i da ne prelazi 0,5 mg nedeljno, ali kod nekih pacijenata može biti potrebno da se smanjenje doze vrši postepeno.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost alprazolama nije potvrđena kod dece i adolescenata ispod 18 godina, stoga se upotreba alprazolama ne preporučuje.

Način primene:

Helex SR tableta ima produženo vreme apsorcije (5-11 sati) zbog farmaceutskog oblika.

Zbog farmaceutskog oblika, tablete treba progutati cele, ne smeju se lomiti ni usitnjavati.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na alprazolam, druge benzodiazepine ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.
- Mijastenija gravis.
- Teška respiratorna insuficijencija.
- Težak oblik „sleep apnea“ sindroma.

Broj rešenja: 515-01-04817-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 0,5mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04818-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 1mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04819-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 2mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

- Teška insuficijencija jetre.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Tolerancija

Posle nekoliko nedelja kontinuirane upotrebe može doći do određenog gubitka hipnotičkog dejstva benzodiazepina.

Zavisnost

Upotreba benzodiazepina može dovesti do psihičke i fizičke zavisnosti na ove lekove. 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 na lek se može pojaviti i pri primeni terapijskih doza i kod pacijenata sa ili bez individualnih faktora rizika. Rizik za nastanak zavisnosti je povećan ukoliko se istovremeno primenjuje nekoliko benzodiazepina bez obzira na indikaciju: kao anksiolitik ili hipnotik. Takođe su zabeleženi slučajevi zloupotrebe leka.

Kada se fizička zavisnost jednom razvije, naglo obustavljanje terapije može biti praćeno simptomima obustave leka. Oni obuhvataju: glavobolju, bol u mišićima, ekstremnu anksioznost, napetost, nemir, konfuziju i razdražljivost. U teškim slučajevima mogu se otkriti sledeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, utrnulost i peckanje u ekstremitetima, preosetljivost na svetlost, buku i fizički kontakt, halucinacije ili epileptički napadi. Simptomi obustave mogu se pojaviti nekoliko dana nakon završetka terapije.

Povratna anksioznost

Nakon obustavljanja primene leka može se razviti prolazni sindrom u kome se javljaju isti simptomi zbog kojih je uvedena terapija benzodiazepinima, samo u pogoršanom obliku. Ova pojava ,može biti praćena drugim reakcijama uključujući promene raspoloženja, anksioznost, nemir ili poremećaj sna. Pošto su simptomi obustave leka izraženiji posle naglog smanjenja doze ili naglog prekida terapije preporučuje se da se doza smanjuje postepeno.

Dužina trajanja terapije

Trajanje lečenja treba da bude što je kraće moguće (videti odeljak 4.2) u zavisnosti od indikacije, a u slučaju anksioznosti ne treba da traje duže od 8 do 12 nedelja, uključujući i period postepenog prekidanja. Prolongiranje terapije iznad ovih okvira dozvoljeno je isključivo nakon prethodne procene kliničkog stanja.

Savetuje se da pacijent na početku terapije dobije informaciju o njenom ograničenom trajanju i da mu se objasne pojedinosti o postepenom isključivanju terapije. Važno je da pacijent bude upoznat sa mogućnošću pojave povratnog efekta, čime se svodi na minimum pacijentova anksioznost vezana za eventualnu pojavu ovih simptoma kod prekidanja terapije. Postoje indicije, da se u slučaju benzodiazepina kratkog dejstva, klinički manifestovani simptomi obustave leka mogu javiti unutar doznog intervala, naročito pri visokim dozama.

Kada se leče sa benzodiazepinima sa dugotrajnim dejstvom, pacijenti moraju da budu obavešteni da ne smeju naglo da zamene lek sa drugim benzodiazepinom koji ima kratkotrajno dejstvo, budući da se mogu javiti

Broj rešenja: 515-01-04817-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 0,5mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04818-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 1mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04819-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 2mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

apstinencijalni simptomi.

Psihijatrijske i paradoksalne reakcije

Kao i sa ostalim benzodiazepinima, mogu se javiti paradoksalne reakcije, na primer: nemir, agitiranost, razdražljivost, agresivnost, sumanute misli, bes, noćne more, halucinacije, psihoze, promene ponašanja. Primenu alprazolama treba obustaviti ukoliko se javi bilo šta od navedenog. Ove reakcije češće su kod dece i starijih osoba. Ukoliko dođe do razvoja neželjenih reakcija terapiju alprazolamom treba prekinuti.

Amnezija

Benzodiazepini mogu da indukuju anterogradnu amneziju. Ona se mnogo češće javlja nekoliko sati posle uzimanja leka.

Specifične grupe pacijenata

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost primene alprazolama kod dece i adolescenata ispod 18 godina nije dokazana; zbog toga se upotreba leka u ovoj uzrasnoj grupi ne preporučuje.

Oštećenje bubrega ili jetre

Uobičajene mere opreza preporučuju se kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili blagom do umerenom insuficijencijom jetre (videti odeljak 4.2), dok je kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre kontraindikovana upotreba benzodiazepina jer ona može izazvati encefalopatiju.

Starija populacija

Preporučuje se da opšti princip lečenja starijih ili oslabljenih pacijenata bude korišćenje najniže efikasne doze kako bi se sprečio nastanak ataksije ili prekomerne sedacije (videti odeljak 4.2). Alprazolam treba koristiti s oprezom kod starijih pacijenata jer postoji rizik od padova kao posledica miorelaksantnog dejstva benzodiazepina.

Pacijenti sa epizodama major depresije

Kod pacijenata sa epizodama major depresije ili kod anksioznosti povezanom sa depresijom, ne treba koristiti benzodiazepine ili benzodiazepinima slične lekove kao monoterapiju, jer oni mogu prouzrokovati ili povećati rizik za nastanak suicida. Stoga, alprazolam treba koristiti s oprezom ili ograničiti propisivanje benzodiazepina kod pacijenata sa znacima i simptomima depresivnog poremećaja i suicidalnih tendencija.

Pacijenti sa paničnim poremećajima

Panični poremećaji su bili povezani sa primarnim ili sekundarnim epizodama major depresije i povećanim brojem samoubistava među nelečenim pacijentima. Stoga, iste mere opreza se moraju koristiti kada se upotrebljavaju visoke doze alprazolama za lečenje pacijenata sa paničnim poremećajima kao i one koje se koriste kod primene bilo kog psihotropnog leka za lečenje depresivnih pacijenata ili kod onih pacijenata za koje se posumnja da imaju prikrivene suicidalne ideje ili planove.

Broj rešenja: 515-01-04817-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 0,5mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04818-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 1mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04819-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 2mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Kod pacijenata sa hroničnom respiratornom insuficijencijom treba koristiti niže doze, zbog mogućnosti nastanka respiratorne depresije.

Benzodiazepini nisu efikasni za primarno lečenje psihoza.

Nekoliko slučajeva maničnih epizoda je bilo zabeleženo kod pacijenata sa latentnom depresijom.

Zbog mogućih antiholinergičkih neželjenih dejstava, benzodiazepine treba sa velikim oprezom primenjivati kod pacijenata sa akutnim glaukomom uskog ugla ili kod predisponiranih pacijenata.

Benzodiazepine bi trebalo, takođe, sa najvećim oprezom koristiti kod pacijenata sa anamnezom zloupotrebe alkohola ili lekova (videti odeljak 4.5).

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Helex SR tablete sadrže laktozu. Pacijenti koji boluju od retkog naslednog oboljenja intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktozne ili loše glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije

Psihotropni lekovi

Potreban je oprez prilikom istovremene primene alprazolama sa drugim psihotropnim lekovima. Pojačani depresivni efekat na centralni nervni sistem se može pojaviti kada se alprazolam istovremeno primenjuju sa psihotropnim lekovima kao što su antipsihotici (neuroleptici), hipnotici, sedativi, pojedini antidepressivi, opiodi, antiepileptici, sedativni H1- antihistaminici.

Posebne mere opreza su neophodne sa lekovima koji imaju depresivno dejstvo na respiratornu funkciju kao što su opiodi (analgetici, antitusici, supstituciona terapija), posebno kod starijih pacijenata. Međutim, kada se tablete alprazolama uzimaju u kombinaciji sa opiodima, može doći do pojačane euforije što može dovesti do nastanka psihičke zavisnosti.

Alkohol

Kombinacija sa alkoholom potencira sedativno dejstvo alprazoloma. Ovo može uticati na sposobnost pacijenta da upravlja motornim vozilima ili mašinama. Konzumiranje alkohola se ne preporučuje tokom terapije alprazolom.

Klozapin:

Primena klozapina istovremeno sa alprazolom dovodi do povećanog rizika za nastanak respiratornog i/ili srčanog zastoja.

Mišićni relaksanti

Pacijenta treba obavestiti da lek dovodi do pojačane mišićne relaksacije (rizik od padova) kada se alprazolam

Broj rešenja: 515-01-04817-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 0,5mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04818-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 1mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04819-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 2mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

koristi istovremeno sa mišićnim relaksantima, naročito na početku lečenja alprazolom.

Farmakokinetičke interakcije

Farmakokinetičke interakcije se mogu pojaviti kada se alprazolam primenjuje sa lekovima koji inhibiraju hepatički enzim CYP3A4 zbog povećanja nivoa alprazolama u plazmi.

CYP3A4 inhibitori:

Antimikotici: Istovremena primena itraconazola, ketokonazola, posakonazola, vorikonazola kao drugih antigljivičnih lekova tipa azola (potentni CYP3A4 inhibitori) se ne preporučuje.

Poseban oprez je neophodan kao i razmatranje značajnog smanjenja doze leka prilikom istovremene primene CYP3A4 inhibitora kao što su inhibitori HIV proteaza, fluoksetin, dekstropropoksifen, oralni kontraceptivi, sertralin, diltiazem ili makrolidni antibiotici kao što su eritromicin, klaritromicin, telitromicin i trolendomicin.

Itraconazol, potentni CYP 3A4 inhibitor, povećava vrednosti PIK alprazolama i produžava poluvreme eliminacije alprazolama. U ispitivanju kod zdravih dobrovoljaca koji su dobijali 200 mg/dan itraconazola i 0,8 mg alprazolama, vrednost PIK-a je bila povećana dvostruko ili trostruko, a poluvreme eliminacije je bilo produženo na oko 40 sati. Uočene su takođe izmene alprazolama na psihomotorne funkcije. Itraconazol može pojačati depresivno dejstvo alprazolama na CNS, a obustava itraconazola može umanjiti terapijsko dejstvo alprazolama.

Nefazodin, fluvoksamin i cimetidin: neophodan je oprez prilikom istovremene primene ovih lekova (CYP3A4 inhibitori) i alprazolama, i trebalo bi razmotriti smanjenje doze alprazolama.

Nefazodin inhibira CYP3A4 posredovanu oksidaciju alprazolama, što dovodi do dvostrukog povećanja plazma koncentracije alprazolama i rizika za intenzivnije dejstvo na CNS. U ovoj kombinaciji, preporučuje se smanjenje doze alprazolama na polovinu.

Lečenje fluvoksaminom produžava poluvreme eliminacije alprazolama sa 24 sata na 34 sata, i dvostruko povećava koncentraciju alprazolama u plazmi. Kada se koristi u ovoj kombinaciji, dozu alprazolama treba smanjiti na polovinu.

Cimetidin smanjuje klirens alprazolama što može pojačati terapijsko dejstvo. Klinički značaj ove interakcije još uvek nije utvrđen.

CYP3A4 induktori

Smanjenje dejstava alprazolama može se pojaviti kod pacijenata koji uzimaju CYP3A4 induktore kao što je rifampicin, fenitoin, karbamazepin ili kantarion. Koncentracija alprazolama u plazmi u fazi eliminacije zavisi od određenih enzima jetre za metabolizam (naročito CYP3A4) i smanjuje se tokom istovremene primene induktora ovih enzima. Kada se terapija kantarionom ili drugim induktorima CYP3A4 enzima naglo obustavi, mogu se pojaviti simptomi predoziranja alprazolom.

Efekti alprazolama na farmakokinetiku drugih lekova

Broj rešenja: 515-01-04817-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 0,5mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04818-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 1mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04819-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 2mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Digoksin

Povećanje plazmatske koncentracije digoksina je zabeleženo tokom istovremene primene 1 mg alprazolama dnevno, naročito kod starijih pacijenata. Stoga je neophodan medicinski nadzor pacijenata, koji istovremeno primenjuju alprazolam i digoksin, zbog pojave znakova i simptoma toksičnosti digoksina.

Imipramin i dezipramin

Zabeleženo je da istovremena primena alprazolama (u dozama do 4mg/dan) sa imipraminom ili dezipraminom dovodi do povećanja plazmatske koncentracije ovih lekova u stanju ravnoteže za 31% odnosno 20%. Još uvek nije utvrđen klinički značaj ovih promena.

Varfarin

Nije utvrđeno da li alprazolam utiče na protrombinsko vreme i plasmatsku koncentraciju varfarina.

Nisu dokazane interakcije sa propranololom i disulfiramom.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Kada se lek propisuje ženama u generativnoj dobi, potrebno ih je upozoriti da se posavetuju sa svojim lekarom u vezi prekida terapije ukoliko planiraju trudnoću ili su trudne.

Velika količina podataka na osnovu kohortnih studija ukazuje da izlaganje benzodiazepimima u prvom trimestru trudnoće nije povezano sa rizikom za nastanak velikih malformacija. Međutim, pojedinačni slučajevi iz epidemioloških studija su ukazali na rizik za nastanak rasepa usana. Podaci ukazuju da je rizik za nastanak rasepa usne kod novorođenčeta čije su majke bile izložene benzodiazepinima manji od 2/1000 u poređenju sa očekivanom stopom za nastanak ovog defekta u opštoj poulaciji koja iznosi oko 1/1000.

Lečenje visokim dozama benzodiazepina, tokom drugog i/ili trećeg trimestra trudnoće je dovelo do smanjenja aktivnih pokreta fetusa i do promena srčanog ritma fetusa.

Kada je iz medicinskih razloga neophodna primena alprazolama u poslednjem trimestru trudnoće, čak i pri niskim dozama, može se pojaviti sindrom mlitavog odojčeta kao što je aksijalna hipotonija, problemi sa sisanjem koji dovode do slabog rasta. Ovi znaci su reverzibilni, i mogu trajati od 1 do 3 nedelje, u skladu sa poluvremenom eliminacije leka. Pri visokim dozama, može nastati respiratorna depresija ili apnea i hipotermija novorođenčeta.

Pored toga, neonatalni simptom obustave sa hiperekscitabilnošću, agitacijom i tremorom se može uočiti nekoliko dana nakon rođenja, čak iako sindrom mlitavog odojčeta nije primećen. Trajanje simptoma obustave novorođenčeta zavisi od poluvremena eliminacije leka.

Uzimajući u obzir ove podatke, može se razmotriti primena alprazolama tokom trudnoće, ako se indikacije i doziranje strogo poštuju.

Ako je terapija alprazolom neophodna tokom poslednjeg trimestra trudnoće, trebalo bi izbegavati visoke doze a novorođenče pažljivo pratiti zbog eventualne pojave simptoma obustave leka i/ili sindroma mlitavog odojčeta.

Dojenje

Alprazolam se u maloj meri izlučuje u mleku majke. Međutim, primena alprazolama se ne preporučuje u periodu

Broj rešenja: 515-01-04817-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 0,5mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04818-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 1mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04819-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 2mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

dojenja.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Alprazolam ima snažan uticaj na upravljanje motornim vozilom i rukovanje mašinama.

Sedacija, amnezija, smanjenje koncentracije i mišićnih funkcija može uticati na sposobnost pacijenata da voze ili upravljaju mašinama. Ukoliko trajanje sna nije zadovoljavajuće, poremećaj opreznosti će verovatno biti povećan.

Pacijente treba upozoriti na ovu opasnost i savetovati im da ne voze i ne upravljaju mašinama tokom terapije ovim lekom. Ovi efekti mogu još više biti potencirani konzumiranjem alkohola (videti odeljak 4.5).

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljene neželjene reakcije tokom primene benzodiazepina su njihovo sedativno dejstvo, što može biti udruženo sa ataksijom, poremećajima koordinacije i konfuzijom. Osetljivost na ove efekte je individualna. Ovi efekti su dozna zavisni i smanjuju se sa smanjenjem doze. Sedativno dejstvo je naročito izraženo kod starijih pacijenata. Efekti benzodiazepina na sedaciju i oštećenje koordinacije su najizraženiji na početku lečenja, a tolerancija na ova dejstva se razvija tokom kontinuirane primene.

Učestalost nevedenih neželjenih dejstava je definisana u skladu sa sledećom konvencijom: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

	Veoma česta	Česta	Povremena	Retka	Nepoznato
Endokrinološki poremećaji			Hiperprolaktinemija		
Poremećaji metabolizma i ishrane		Smanjen apetit	Anoreksija	Pojačan apetit	
Psihijatrijski poremećaji		Konfuzija, depresija (videti tekst ispod), akatizija	Halucinacije, bes, agresivno ponašanje, neprijateljsko ponašanje, anksioznost, agitacija, promene libida, insomnija, abnormalno mišljenje, nervoza, stimulacija	Psihijatrijski i paradoksalni poremećaji i zavisnost (videti tekst ispod)	
Poremećaji nervnog sistema	Sedacija, pospanost	Ataksija, poremećaji	Amnezija (videti tekst ispod),	Stupor, smanjenja	Autonomni poremećaji

Broj rešenja: 515-01-04817-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 0,5mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04818-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 1mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04819-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 2mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

		koordinacije, poremećaj pamćenja, nerazgovetan govor, poremećaj koncentracije, vrtoglavica, glavobolja, nesvestica	distonija, tremor	budnost	
Poremećaji na nivou oka		Zamućen vid	Duple slike		
Kardiološki poremećaji		Tahikardija, palpitacije			
Vaskularni poremećaji				Hipotenzija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Nazalna kongestija			
Gastrointestinalni poremećaji		Gastrointestinalni problemi (opstipacija, nauzeja, dijareja, suvoća usta, pojačana salivacija, disfagija)	Povraćanje		
Hepatobilijarni poremećaji			Žutica, poremećaj funkcije jetre		Hepatitis
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva		Alergijski dermatitis	Dermatitis, svrab	Oboljenja kože	Angioedem
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva			Mišićno-skeletna slabost		
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema			Inkontinencija, retencija urina		
Poremećaji			Seksualna		

Broj rešenja: 515-01-04817-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 0,5mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04818-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 1mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04819-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 2mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

reproduktivnog sistema i na nivou dojki			disfunkcija, menstrualni poremećaji		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Umor, astenija, iritabilnost			Periferni edem
Laboratorijska ispitivanja			Promene telesne mase, povećan intraokularni pritisak		

Amnezija

Benzodiazepini mogu izazvati anterogradnu amneziju, čak i u terapijskim dozama, a rizik se povećava sa većim dozama. Efekti amnezije mogu biti udruženi sa bihejvioralnim promenama (videti odeljak 4.4).

Depresija

Ranije nezapažena depresija može postati klinički manifestna, kod osetljivih pojedinaca, tokom primene benzodiazepina.

Zavisnost

Upotreba benzodiazepina (čak i u terapijskim dozama) može dovesti do razvoja fizičke zavisnosti: prekid terapije može dovesti do simptoma obustave leka ili vraćanja simptoma. Takođe se može javiti psihička zavisnost. Opisana je zloupotreba benzodiazepina (videti odeljak 4.4).

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

Opšte informacije o toksičnosti

Kao i sa drugim benzodiazepinima predoziranje obično ne ugrožava život, osim kada se istovremeno upotrebe

Broj rešenja: 515-01-04817-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 0,5mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04818-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 1mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04819-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 2mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

depresori CNS-a (uključujući alkohol).

Prilikom lečenja predoziranja bilo kojim lekom treba imati na umu mogućnost da je istovremeno uzeto više lekova, i u skladu sa tim prilagoditi terapiju.

Simptomi

Predožiranje benzodiazepinima se obično manifestuje različitim stepenom depresije centralnog nervnog sistema od pospanosti, do kome. U blažim slučajevima, simptomi uključuju pospanost, mentalnu konfuziju i letargiju, u težim slučajevima simptomi mogu uključivati ataksiju, hipotoniju, hipotenziju, respiratornu depresiju, retko komu i veoma retko smrt.

Terapija

Posle oralnog predoziranja benzodiazepinima treba izazvati povraćanje (u roku od sat vremena) ukoliko je pacijent svestan, ili gastričnu lavazu ukoliko je bez svesti, pri čemu se mora obezbediti prohodnost disajnih puteva. Ukoliko pražnjenje želuca ne dovede do poboljšanja, potrebno je dati aktivni uglj da bi se smanjila resorpcija leka. Posebnu pažnju treba obratiti na respiratorne i kardiovaskularne funkcije za vreme urgentne terapije. Dugotrajno forsirana diureza ili hemodijaliza nemaju značaja.

Kao antidot se može koristiti flumazenil.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Anksiolitici; derivati benzodiazepina

ATC kod: N05BA12

Alprazolam, kao i drugi benzodiazepini, ima visok afinitet za benzodiazepinsko mesto vezivanja u mozgu. Olakšava inhibitorno dejstvo neurotransmitera gama-aminobuterne kiseline (GABA) koja posreduje i u presinaptičkoj i u postsinaptičkoj inhibiciji u CNS-u.

Alprazolam je anksiolitik. Kao i drugi benzodiazepini, pored anksiolitičkog dejstva, alprazolam ima i sedativno, hipnotičko, mišićno-relaksantno i antikonvulzivno dejstvo.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne prime ne biorasploživost alprazolama je oko 80%.

Maksimalna koncentracija u plazmi se postiže za 5-11 sati nakon unosa alprazolama tablete sa produženim oslobađanjem.

Distribucija

Koncentracije u plazmi su proporcionalne primenjenoj dozi.

Broj rešenja: 515-01-04817-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 0,5mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04818-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 1mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04819-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 2mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Oko 70% alprazolama se vezuje za protein plazme.

Biotransformacija

Najvažniji metaboliti alprazolama prisutni u urinu su alfa-hidroksialprazolama i benzofenon. Glavni metaboliti koji su prisutni u plazmi su alfa-hidroksialprazolama i 4-hidroksi-alprazolama. Alprazolam se uglavnom metaboliše preko CYP3A4. Derivati benzodiazepina su praktično neaktivni. Biološka aktivnosti alfa-hidroksialprazolama je uporediva sa bioškom aktivnošću alprazolama, dok je 4-hidroksi-alprazolam oko deset puta manje aktivan. Plazmatekse koncentracije ovih metabolita su niske, a njihovo poluvreme eliminacije je slično kao kod alprazolama i stoga ovi metaboliti ne doprinose značajnije farmakološkom efektu.

Izlučivanje

Poluvreme eliminacije alprazolama je između 12 sati. Alprazolam i njegovi metaboliti se najvećim delom izlučuju urinom.

Stariji

Kod starijih pacijenata poluvreme eliminacije može biti produženo (na oko 16 sati).

Oštećenje jetre

Poluvreme eliminacije je produženo ukoliko je oštećena funkcija jetre (na oko 19 sati).

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Kod pacova koji su primali alprazolamo tokom 24 meseca, uočena je tendencija dozno zavisnog povećanja u broju opaženih katarakti kod mužjaka i kornealnih vaskularizacija kod ženki. Konvulzije su zabeležene u toksikološkoj studiji sa ponovljenim dozama kod pasa (12 meseci), sa visokim oralnim dozama, i u određenim slučajevima one su bile fatalne. Nije jasna relevantnost za ljude.

Nije utvrđen karcinogeni potencijak u ispitivanjima sprovedenim na pacovima u dozama do 30 mg/kg/dan (150 puta veća doza od maksimalne preporučene dnevne doze za ljude od 10 mg/dnevno) i na miševima u dozi do 10 mg/kg/dan (50 puta veća doza od maksimalne preporučene dnevne doze za ljude).

Alprazolam primenjen u visokim dozama je doveo do povećanja urođenih defekata i smrti fetusa kod pacova i kunića.

Alprazolam nije bio mutagen u testu mikronukleusa kod pacova u dozama do 100 mg/kg, što je 500 puta više od maksimalne preporučene dnevne doze za ljude od 10 mg/dnevno. Alprazolam nije pokazao mutagenost ni u ispitivanjima *in vitro*.

Alprazolam nije doveo do oštećenja fertiliteta kod pacova u dozama do 5 mg/kg/dan, što je 25 puta više od maksimalne preporučene dnevne doze za ljude.

Prenatalno izlaganje benzodiazepinima, uključujući i alprazolam, je bilo povezano sa promenama ponašanja kod miševa i pacova. Mogući značaj ovih promena kod ljudi nije poznat.

Broj rešenja: 515-01-04817-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 0,5mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04818-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 1mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04819-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 2mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista ekscipijenasa

0,5 mg tablete sa produženim oslobađanjem:

Laktoza, monohidrat
Hipromeloza (E-464)
Magnezijum-stearat (E-572)
Boja Kiwi alu lack (indigotin E-132 + hinolin žuto E-104)

1 mg tablete sa produženim oslobađanjem:

Laktoza, monohidrat
Hipromeloza (E-464)
Magnezijum-stearat (E-572)

2 mg tablete sa produženim oslobađanjem:

Laktoza, monohidrat
Hipromeloza (E-464)
Magnezijum-stearat (E-572)
Indigotin E-132

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.
Čuvati u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je blister (OPA/Al/PVC//Al) koji sadrži 10 tableta sa produženim oslobađanjem.
Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži tri blistera (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

Broj rešenja: 515-01-04817-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 0,5mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04818-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 1mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04819-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 2mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj prve dozvole za stavljanje u promet leka Helex[®] SR 0,5 mg tableta sa produženim oslobađanjem:
2165/2010/12

Broj prve dozvole za stavljanje u promet leka Helex[®] SR 1 mg tableta sa produženim oslobađanjem:
2166/2010/12

Broj prve dozvole za stavljanje u promet leka Helex[®] SR 2 mg tableta sa produženim oslobađanjem:
2164/2010/12

Broj obnove dozvole za stavljanje u promet leka Helex[®] SR 0,5 mg tableta sa produženim oslobađanjem:
515-01-04817-14-001

Broj obnove dozvole za stavljanje u promet leka Helex[®] SR 1 mg tableta sa produženim oslobađanjem:
515-01-04818-14-001

Broj obnove dozvole za stavljanje u promet leka Helex[®] SR 2 mg tableta sa produženim oslobađanjem:
515-01-04819-14-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum prve dozvole: 22.03.2010

Datum obnove dozvole: 01.07.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April 2015.

Broj rešenja: 515-01-04817-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 0,5mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04818-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 1mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem

Broj rešenja: 515-01-04819-14-001 od 01.07.2015. za lek Helex[®] SR; tableta sa produženim oslobađanjem; 2mg; blister, 3x10 tableta sa produženim oslobađanjem