



РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА
МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО

БИРО ЗА ЛЕКОВИ

Бр. 15-3789/2-10
Дата 08.11.2010
Скопје

"50-та Дивизија"-66 Скопје
☎/факс: 2-3298-435

До
БЕЛУПО дооел - Скопје

Предмет: MISAR таблета 0,5 mg
- нотификација на промена Тип IB/42.a.1 -

Ве известуваме дека Вашето барање за воведување на промена настаната во документацијата на лекот MISAR таблета 0,5 mg на производителот BELUPO Ijekovi i kozmetika d.d. – Копривница, Р.Хрватска е нотифицирано.

Промената на одобрението за ставање во промет на лекот

1. MISAR (alprazolam) таблета 0,5 mg:

- тип IB/42.a.1 – промена на рокот на употреба на готовиот производ од 18 месеци на 24 месеци,
е прифатена.

ДИРЕКТОР,
Илчо Захаријев, прим.м-р.фарм.



ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

MISAR® / МИСАР® 0,5 mg таблети

alprazolamum

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 таблета содржи 0,5 mg алпразолам.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4. 1. ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Алпразоламот се користи за лекување на:

- анксиозни нарушувања
- мешани анксиозности и депресии
- панични нарушувања
- состојби на алкохолна апстиненција.

4. 2. ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Примената треба да биде што пократка. Се препорачува да се контролира болниот во периоди не подолги од 4 седмици и да се процени потребата за продолжување на лекувањето, особено во случаи кога болниот е без симптоми. Вкупното траење на лекувањето не би требало да биде подолго од 8 до 12 седмици, вклучувајќи го и времето потребно за постепено намалување на дозата до потполно престанување на примената.

Во одредени случаи може да биде потребна и подолга примена; во такви случаи, пред одлуката за продолжување на примената на алпразолам, лекарот треба повторно да го процени статусот на болниот. Притоа треба да се има на ум дека, како и кај другите бензодијазепини, долготрајната примена на лекот кај некои болни може да предизвика зависност.

Дозирањето на алпразолам треба индивидуално да се приспособи, зависно од тежината на симптомите и одговорот на терапијата. Се препорачува да се применуваат најмалку ефикасни дози на алпразолам. Дозирањето треба повторно да се евалуира во интервали не подолги од 4 седмици. Наведените дневни дози (види ги таблиците) ги задоволуваат потребите на повеќето болни. Кај некои болни кои бараат поголеми дози, дозата на лекот може да се зголеми со неопходни мерки на претпазливост поради можниот развој на нуспојави. Кога е потребно зголемување на дозата, прво треба да се зголеми вечерната доза. Општо земено, на болните кои претходно не примале психотропни лекови, како и на хроничните алкохоличари, потребни им се помали дози.

Како и во случајот на други бензодијазепини, постарите болни, поради



намален клиренс, поосетливи се на дејството на алпразолам.

МИСАР ТАБЛЕТИ	ВООБИЧАЕНА ПОЧЕТНА ДОЗА*	ВКУПНА ДНЕВНА ДОЗА
• Анксиозни нарушувања	0,25 - 0,5 mg три пати на ден	0,5 - 4,0 mg на ден во поделени дози
• Мешани анксиозности и депресии	0,5 mg три пати на ден	1,5 - 4,5 mg на ден во поделени дози
• Состојби на алкохолна апстиненција	0,5 mg три пати на ден	1,5 - 4,5 mg на ден во поделени дози
• Панични нарушувања	0,5 - 1 mg во вечерната доза пред спиење или 0,5 mg три пати на ден	Дозата треба да се приспособи кон клиничкиот одговор на терапијата. Зголемувањето на дозата треба да биде постепено, за најмногу 1 mg секои 3 - 4 дена. Дополнителни дози на лекот можат да се додаваат сè додека не се постигне примена 3 – 4 пати на ден.

- ако се појават нуспојави, дозата треба да се намали.

Постари болни и болни исцрпени од болеста

МИСАР таблети: 0,25 mg 2-3 пати на ден.

Ако е потребно, вкупната дневна доза може постепено да се зголемува ако болниот го поднесува лекот.

Деца

Не се препорачува примена кај деца.

Ако се појават нуспојави, дозата треба да се намали. Се препорачува редовно да се евалуира лекувањето и што е можно побргу да се прекине со примената на лекот. Ако е потребна долготрајна примена, треба да се разгледа интермитентна примена на лекот, со цел можноста од зависност да се сведе на најмала можна мерка.

Прекин на терапијата

Дозата треба постепено да се намалува. Се препорачува дневната доза на алпразолам да се намалува за најмногу 0,5 mg секои три дена. Кај некои болни е потребно уште побавно намалување на дозата.

4.3. КОНТРАИНДИКАЦИИ

- пречувствителност кон бензодијазепин или кон некои од помошните состојки на лекот;



- мијастенија гравис;
- тешка респираторна инсуфициенција;
- синдром на апнеа при спиење;
- тешка инсуфициенција на црниот дроб.

4. 4. МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Не е утврдена сигурноста и делотворноста на алпразолам кај деца помлади од 18 години.

Толеранција

После повторувани примени во тек на неколку седмици може да дојде до намалување на хипнотичкиот ефект на бензодијазепините.

Зависност

Кон сите бензодијазепини, па така и кон алпразолам, може да се развие навика и психо-физичка зависност. Ризикот од зависност расте со дозата и траењето на лекувањето; исто така е поголем и кај болни кои се склони кон злоупотреба на лекови (наркомани) и алкохоличари.

Еднаш кога ќе се развие зависност, во случај на нагло прекинување на терапијата, можат да се јават симптоми на воздржување кои вклучуваат главоболка, болки во мускулите, изразена анксиозност, напнатост, немир, збунетост и раздрзливост. Во потешки случаи можат да се јават следните симптоми: неспособност за разбирање, деперсонализација, хиперакузија, тапост и треперење на екстремитетите, преосетливост кон светлина, врева и физички контакт, халуцинации и епилептички напади.

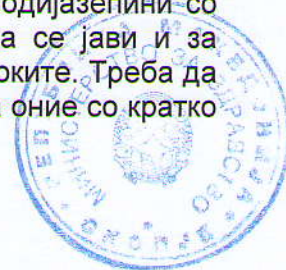
"Rebound" бессоница и анксиозност: минлив синдром што може да настане при прекин на примената, при што симптомите кои доведоа до лекување со бензодијазепини се враќаат во засилена форма, а можни се и други реакции, вклучувајќи промени на расположението, анксиозност или нарушено спиење и вознемиреност. Наведеното укажува дека треба да се избегнува наглиот прекин на терапијата, па затоа се препорачува постепено намалување на дозата за најмногу 0,5 mg секои 3 дена. Кај некои болни е потребно уште побавно намалување на дозата.

Траење на лекувањето

Траењето на лекувањето треба да биде што пократко, зависно од индикацијата, но не треба да биде подолго од 8 до 12 седмици, вклучувајќи го и времето потребно за постепено намалување на дозата до потполен прекин на примената (види поглавје 4.2). Подолгата примена е оправдана дури по потполната проценка на состојбата на болниот.

Кога ќе се започне со лекувањето, корисно е болниот да се извести дека тоа ќе има ограничено траење и детално да му се објасни потребата од постепено намалување на дозата. Исто така е важно болниот да биде запознат со можноста од појава на повратни феномени (*"rebound" феномен*), со цел да се намали анксиозноста поради настанатите симптоми ако тие се појават за време на прекилот на примената на лекот.

Постојат индикации при кои, во случај на примена на бензодијазепини со краткотрајно дејство, феноменот на воздржување може да се јави и за време на примена на терапевтски дози, посебно оние повисоките. Треба да се избегнува премин од бензодијазепини со долго дејство на оние со кратко



дејство, заради можната појава на симптоми на воздржување.

Амнезија

Бензодијазепини можат да предизвикаат антероградна амнезија. Таа обично се јавува неколку часа по земањето на лекот, па од таа причина болниот треба да спие најмалку 7-8 часа без прекин, за да се намали ризикот (види поглавје 4.8).

Душезни нарушувања и нарушувања во однесувањето

За време на примената на бензодијазепини можни се реакции како што се вознемиреност, немир, раздразливост, агресивност, привид, бес, ноќни мори, халуцинации, психози, несоодветно однесување и други несакани ефекти врз однесувањето. Во случај на нивна појава треба да се прекине со примената на лекот.

Поголема е веројатноста овие реакции да се јават кај децата и постарите болни.

Специфични групи на болни

Бензодијазепините не треба да се применуваат кај деца без внимателна процена, а и тогаш траењето на лекувањето треба да се сведи на најкратка можна мерка. Кај постарите болни треба да се применуваат помали дози (види поглавје 4.2). Помали дози се препорачуваат и за болни со хронична респираторна инсуфициенција, поради ризикот од респираторна депресија. Бензодијазепините не се наменети за лекување на болни со тешка црнодробна инсуфициенција, затоа што можат да го засилат развојот на енцефалопатија. Внимателност е потребна и при примена кај болни со нарушена функција на бубрезите или црниот дроб.

Бензодијазепините не се наменети за примарно лекување на душевни болести.

Бензидојазепините не треба да се применуваат сами при лекување на депресија или анксиозност поврзана со депресија (можен е зголемен ризик од самоубиство кај тие болни). Примена кај болни со тешка депресија, односно кај болни со склоност кон самоубиство е можна, но со соодветни мерки на претпазливост и со пропишување на ограничена количина на лекот. При примена на бензодијазепини кај болни кои се склони кон злоупотреба на лекови (наркомани) и кај алкохоличари, потребна е посебна претпазливост.

Не се препорачува примена на лекот кај болни кои страдаат од ретки херидитарни нарушувања: интолеранција на глукоза, Lapp лактаза дефициенција или глукоза-галактоза малапсорпција.

4. 5. ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

Не се препорачува истовремена примена со алкохол, затоа што е можно засилување на седативниот ефект, што влијае и врз способноста за управување со моторни возила и машини.

Бензодијазепините, вклучувајќи го алпразолам, дејствуваат синергистички со другите психотропни лекови (антипсихотици, хипнотици, анксиолитици/седативи, антидепресиви), наркотични аналгетици, антиепилептици,



седативни антихистаминици, анестетици и другите лекови кои имаат депресивен ефект врз централниот нервен систем (ЦНС).

При истовремена примена на алпразолам со лекови кои интерферираат со неговиот метаболизам доаѓа до фармакокинетички интеракции. Лековите кои инхибираат одредени цитохромни ензими (особено цитохром P450 3A4) можат да ја зголемат концентрацијата на алпразолам и да ја засилат неговата активност. Податоците од клиничките испитувања и *in vitro* студиите со алпразолам, како и клиничките студии со лековите кои се метаболизираат на сличен начин како алпразолам, упатуваат на можноста од негови интеракции со бројни лекови.

Зависно од степенот на можни интеракции и врз основа на достапните податоци, се советува следното:

- не се препорачува истовремена примена на алпразолам со кетоназол, итраконазол или други лекови за лекување на габични инфекции од групата на азоли;
- претпазливост и намалување на дозата се препорачува при примена на алпразолам со флуоксетин, пропоксифен, орални контрацептиви, сертралин, дилтиазем или макролидни антибиотици како што се еритромицин и тролеандомицин;
- претпазливост и намалување на дозата се препорачува при истовремена примена на алпразолам и нефазодон, флувоксамин и циметидин;
- интеракциите на алпразолам и инхибиторите на протеазата кои се применуваат при лекување на ХИВ-инфекција (на пр. ритонавир) се сложени и зависни од времето, а бараат приспособување на дозата или прекин на примената на алпразолам.

4. 6. УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ЛАКТАЦИЈА

Бременост

Познато е дека бензодијазепините можат да предизвикаат конгенитални малформации доколку се применуваат во првото тримесечје на бременоста, па затоа примената на алпразолам во тој период би требало да се избегнува.

Во случаја ако болната земала алпразолам за време на бременоста или останала бремена за време на земањето на лекот, потребно е да се запознае со можните ризици за фетусот.

Примената на алпразолам во доцниот период на бременоста или за време на породот може да резултира со хипотермија, хипотонија или умерена респираторна депресија на новороденчето.

Новороденчињата на мајки кои во доцната фаза на бременоста континуирано земале бензодијазепини можат да развијат физичка зависност, а кај нив можат да се појават и симптоми на воздржување во постнаталниот период.

Лактација

Со оглед на тоа што бензодијазепините се излучуваат во мајчиното



млеко, жените кои дојат треба да прекинат со примената на алпразолам или доењето.

4. 7. ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Алпразолам влијае врз психофизичката способност, па болните треба да се предупредат да не управуваат со моторни возила и машини за време на примената на лекот. Тие ефекти се засилени ако алпразолам се зема истовремено со алкохол (види поглавје 4.5).

4. 8. НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Нуспојавите, кои настануваат при примена на алпразолам, најчесто на почетокот на терапијата и обично спонтано исчезнуваат со продолжување на лекувањето или намалувањето на дозата, се: сонливост/забавеност, збунетост, премаленост на чувствата, намалена будност, конфузија, замор, главоболка, заматување, мускулна слабост, атаксија, двоен или замаглен вид, бессоница, нервоза/анксиозност, тремор, промени на телесната тежина. Други повремено забележани нуспојави се различни дигестивни пречки, промени на либидото и кожни реакции.

Други нуспојави забележани при примена на алпразолам се: дистонија, анорексија, пречки во говорот, жолтица, мускулно-коскена слабост, промена на либидото, неправилности на менструалниот циклус, хиперпролактинемија, инконтиненција, ретенција на урината и нарушување на црнодробната функција. Ретко е забележано зголемување на интраокуларниот притисок.

Симптомите на воздржување можат да се јават по брзо намалување или нагло прекинување на примената на бензодијазепини, вклучувајќи го и алпразоламот. Тие симптоми можат да варираат од блага непријатност и бессоница до сериозни пречки во форма на абдоминални и мускулни грчеви, повраќање, засилено потење, тремор и конвулзии.

Амнезија

Антероградна амнезија може да настане и при примена на препорачани терапевтски дози, но ризикот е поголем при примена на поголеми дози. Последица од амнезијата може да биде несоодветно однесување (види поглавје 4.4).

Депресија

За време на примената на бензодијазепини можно е повторно активирање на депресијата што постои од порано.

Душезни нарушувања и нарушувања во однесувањето

За време на примената на бензодијазепини можни се реакции како што се вознемиреност, немир, раздразливост, агресивност, привид, бес, ноќни мори, халуцинации, психози, несоодветно однесување и други несакани ефекти врз однесувањето. Во случај на нивна појава треба да се прекине со примената на лекот. Поголема е веројатноста овие



реакции да се јават кај децата и постарите болни.

При многу спонтани пријави на нуспојави кои опишуваат промена на однесувањето, болните обично земале неколку лекови со дејство врз ЦНС или имале поставена психијатриска дијагноза. Посебно осетливи се болни со гранична промена на личноста, со насилство и агресивно однесување во анамнезата, алкохоличари или лица склони кон злоупотреба на лекови. Кај болни со посттравматско стресно нарушување за време на прекинот на примената на алпразолам забележана е раздразливост, непријателство и наметливост.

Зависност

Кон сите бензодиазепини, па така и кон алпразолам, може да се развие навика и психофизичка зависност; по прекинот на лекувањето можат да се јават симптоми на воздржување или повратен феномен ("rebound феномен"). Постојат и пријави на злоупотреба на бензодиазепини.

4. 9. ПРЕДОЗИРАЊЕ

Предозирањето со алпразолам, како и со останатите бензодиазепини, ретко го доведува болниот во животна опасност, освен ако се примени во комбинација со други лекови кои предизвикуваат депресија на ЦНС или со алкохол.

Симптомите на предозирање со алпразолам вклучуваат отежнат говор, сонливост, конфузни состојби, отежната координација на движењата, слабеење на рефлексите и кома.

При благи случаи на предозирање се јавува сонливост, ментална конфузија и летаргија, додека при потешки случаи доаѓа до атаксија, хипотонија, хипотензија, респираторна депресија, ретко кома, а особено ретко и смрт.

При лекувањето на предозирањето треба да се има на ум фактот дека предозирањето често е последица на земање на повеќе видови лекови.

Терапија при предозирање

Треба да се предизвика повраќање и/или да се промие желудникот, како и да се преземат вообичаени мерки за одржување на нормалната функција на организмот. Ако желудникот не се промива, треба да се примени активен јаглен за да се намали апсорпцијата.

Внимателно треба да се контролира функцијата на респираторниот и кардиоваскуларниот систем во единицата за интензивна нега.

Хемодијализата и форсираната диуреза имаат мало значење.

Специфичен антидот е бензодиазепинскиот антагонист флумазенил, а најдобро е да се примени во форма на инфузија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5. 1. ФАРМАКОДИНАМИЈА

Како и останатите деривати на бензодиазепините, алпразолам дејствува депресорно врз ЦНС, предизвикувајќи различни степени на депресија, од блага седација преку хипнотички ефект до кома, зависно



од дозата.

Правото место и механизмот на дејство не е во потполност познат, но и покрај разните мислења за начинот на дејство на бензодијазепините, се верува дека го засилуваат и олеснуваат инхибиторниот невротрансмисииски ефект на гама-амино маслената киселина (GABA), која е една од најзастапените инхибиторни невротрансмитери во мозокот и посредува во пред- и пост- синаптичката инхибиција во сите регии на ЦНС.

Како и останатите бензодијазепини, алпразолам манифестира антиконвулзивен, мускулно-релаксирачки и седативно-хипнотички ефект и, во однос на останатите бензодијазепини, понагласен анксиолитички и антипаничен ефект.

5. 2. ФАРМАКОКИНЕТИКА

Апсорпција

По пероралната примена алпразолам добро се апсорбира. Биорасположивоста по пероралната примена изнесува 92%. Максимална концентрација во плазмата постигнува по 1 до 2 часа, односно 5 до 11 часа по примената на таблети со продолжено ослободување. Состојба на динамичка рамнотежа ("steady state") се воспоставува 2 до 3 дена по почетокот на лекувањето.

Распределба

Алпразолам брзо се распределува по телото, а волуменот на распределба изнесува 0,7 - 1,4 l/kg. 70% до 80% од лекот се врзува за протеините на плазмата, првенствено за албумините.

Метаболизам

Алпразолам се метаболизира во црниот дроб, а најважни метаболити се 1- и 4- хидроксиалпразолам. Тие брзо конјугираат со глукуронската киселина и потоа се излачуваат во урината во форма на глукурониди. 1-хидроксиалпразолам пројавува околу половина фармаколошки активности на алпразолам, додека 4-хидроксиалпразолам исто така има слаба фармаколошка активност. Меѓутоа, излачувањето на метаболити со конјугација во глукурониди е многу брзо, па нивната концентрација во плазмата е ниска. Затоа метаболитите имаат минимално учество во фармаколошкиот ефект на лекот.

Излачување

Алпразолам се излачува во урината, главно во форма на метаболити, а само околу 20% од лекот се излачува во непроменета форма. Полувремето на излачување на алпразолам и неговите метаболити изнесува во просек 12 часа. Повтореното дозирање може да доведе до акумулација, особено кај постарите болни и болни со нарушена функција на црниот дроб или бубрезите.

5. 3. ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

Резултатите од испитувањата на акутната токсичност на алпразолам покажаа дека се работи за умерено токсична супстанција. Вредностите на



просечните летални дози (LD_{50}) на перорално применетиот алпразолам изнесуваа 770 mg/kg при експерименти со глвци и 1220 mg/kg при експерименти со стаорци.

Испитувања на хронична токсичност извршени се кај стаорци со примена на алпразолам во дози до 150 пати поголеми од препорачаните хумани дози. Во студијата не се забележани патолошки промени на хематолошкиот систем, ниту промени во функцијата на црниот дроб и бубрезите. Кај испитуваните животни е забележана поголема зечестеност на катаракта и васкуларизација на рожницата. Спомнатите промени забележани се откако лекот бил применуван кај стаорци континуирано повеќе од 11 месеци.

Примената на алпразолам кај стаорци и питоми зајачиња за време на органогенезата, во доза 8 пати поголема од препорачаната хумана доза немаше влијание врз развојот на плодовите. При испитувањата на влијанието на алпразолам врз пре- и постнаталниот развој на глвците, забележани се промени во однесувањето на новородените кои за време на пренаталниот развој биле изложени на алпразолам. Значењето на овие наоди за луѓето не е познат.

При *in vitro* и *in vivo* испитувањата алпразолам не покажа мутагени својства.

Во студиите со глвци и стаорци, перорално применетиот алпразолам во дози 50 - 150 пати поголеми од препорачаните хумани дози не бил карциноген.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6. 1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

лактоза монохидрат; пченкарен скроб; микрокристална целулоза; силициум-диоксид, безводен; калциум-стеарат.

6. 2. ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

- / -

6. 3. РОК НА УПОТРЕБА

24 месеци.

6. 4. НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура до 25° C.

6. 5. ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)

Блистер пакување (PVC/Al фолија).



6. 6. УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ

- / -

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ И УВОЗНИКОТ

БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје,
ул. III МУБ 6.6., 1000 Скопје, Р. Македонија
застапник на производителот Белупо, лекови и козметика а.д.,
Улица Даница 5, 48 000 Копривница, Хрватска
(во соработка со Зентива, а.с., Прага, Чешка Република)

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

24.04.2007 год.

9. ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

15-3767/07

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

08.11.2010 год.

