

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Helex 2 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 2 mg alprazolama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka tableta sadrži 179,94 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete s ukošenim rubovima i urezom na obje strane. Tablete imaju utisnutu oznaku 2 na obje strane, promjera su 9 mm.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

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

Helex je indiciran samo kada je riječ o teškom poremećaju koji onesposobljuje pojedinca ili ga izlaže ekstremnoj tjeskobi.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Trajanje liječenja:* Potrebno je primijeniti najnižu moguću učinkovitu dozu lijeka Helex tijekom najkraćeg mogućeg razdoblja od najdulje 2-4 tjedna. Potrebu za nastavkom liječenja treba učestalo iznova procjenjivati. Ne preporučuje se dugotrajno liječenje. Rizik od ovisnosti se može povećati s povećanjem doze i trajanja liječenja (vidjeti dio 4.4).

Za optimalan učinak doziranje treba biti individualno prilagođeno na temelju težine simptoma i odgovora bolesnika. Liječenje treba započeti s najmanjom učinkovitom dozom. Potreban je oprez u bolesnika koji zahtijevaju povećanje doze kako bi se izbjegle moguće nuspojave.

Liječenje anksioznosti lijekovima mora uvijek biti adjuvantno.

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

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

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

U slučajevima naglog prestanka uzimanja benzodiazepina, tijekom jednog ili dva tjedna mogu se javiti parestezije, poremećaji percepcije i depersonalizacija. U slučajevima naglog prestanka uzimanja benzodiazepina, prijavljeni su i simptomi apstinencije u obliku blage disforije i insomnije, kao i grčevi u mišićima i želucu, povraćanje, znojenje i tremor. U nekim slučajevima prijavljene su i konvulzije.

#### *Anksioznost*

U početku se daje 0,25-0,5 mg tri puta dnevno. Dozu je potrebno individualno prilagoditi. Kao doza održavanja daje se 0,5-3 mg dnevno, u podijeljenim dozama. Starijim i osjetljivim bolesnicima u početku se daje 0,25 mg dva do tri puta dnevno. U slučaju potrebe, doza se može postupno povisivati.

Ako su potrebne pojedinačne doze manje od 2 mg, dostupne su druge jačine Helex tableta.

#### *Pedijatrijska populacija*

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

#### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Helex 2 mg se može uzimati neovisno o obroku.

### **4.3. Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatnu tvar, druge benzodiazepine ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.,
- apneja u spavanju,
- mijastenija gravis,
- teška respiratorna insuficijencija,
- teška insuficijencija jetre,
- akutno trovanje alkoholom ili drugim tvarima s utjecajem na SŽS.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Trajanje liječenja

Trajanje liječenja mora biti što kraće i ne dulje od 2 do 4 tjedna (vidjeti dio 4.2.). Primjena dulja od ovog razdoblja zahtijeva ponovnu procjenu stanja bolesnika.

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

#### Posebne skupine bolesnika

##### *Pedijatrijska populacija*

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost alprazolama u bolesnika mlađih od 18 godina; stoga se primjena alprazolama u njih ne preporučuje.

##### *Oštećenje funkcije bubrega i jetre*

Potreban je oprez kada se liječe bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili s blagom do umjerenom jetrenom insuficijencijom. Benzodiazepini nisu namijenjeni liječenju bolesnika s teškom jetrenom insuficijencijom, jer mogu pospješiti razvoj encefalopatije.

##### *Stariji bolesnici*

U starijih se bolesnika benzodiazepini i srodni lijekovi trebaju koristiti s oprezom zbog rizika od

pojave sedacije i/ili mišićno-koštane slabosti, zbog čega može doći do padova koji u toj populaciji često imaju ozbiljne posljedice. U starijih ili bolesnika lošeg općeg stanja preporučljivo je pridržavanje općih načela primjene najniže učinkovite doze kako bi se spriječio razvoj ataksije ili pretjerane sedacije (vidjeti dio 4.2.).

#### *Respiratorna insuficijencija*

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

#### *Zlouporaba alkohola ili opojnih droga*

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

#### *Depresija/suicidalno ponašanje*

Benzodiazepini i lijekovi slični benzodiazepinu ne smiju se propisivati sami za liječenje depresije jer mogu potaknuti ili povećati rizik od samoubojstva. Helex treba oprezno primjenjivati, a propisanu količinu ograničiti u bolesnika sa znakovima i simptomima depresivnog poremećaja ili sklonosti samoubojstvu.

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

#### *Rizik pri istodobnoj primjeni s opioidima*

Istodobna primjena alprazolama i opioida može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih se rizika sedativi poput benzodiazepina, kao što je alprazolam, ili sličnih lijekova trebaju propisivati s opioidima samo bolesnicima za koje drugi načini liječenja nisu mogući. Ako se donese odluka o propisivanju alprazolama istodobno s opioidima treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće (vidjeti također opću preporuku za doziranje u dijelu 4.2.). Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. O tome se preporučuje obavijestiti bolesnike i njihove skrbnike (gdje je to moguće), kako bi bili svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5.).

#### *Ovisnost*

Primjena benzodiazepina može dovesti do razvoja fizičke i psihičke ovisnosti. Rizik se povećava s dozom i trajanjem liječenja te je također veći u bolesnika koji su skloni zlouporabi lijekova te u alkoholičara. Zlouporaba lijeka je poznati rizik za alprazolam i druge benzodiazepine te je sukladno tome potrebno pratiti bolesnike pri uzimanju alprazolama. Postoji i rizik od diverzije ovim lijekom. Prijavljeni su smrtni slučajevi povezani s predoziranje prilikom zlouporabe alprazolama s ostalim depresorima središnjeg živčanog sustava, uključujući opioide, druge benzodiazepine i alkohol. Ti se rizici trebaju uzeti u obzir prilikom propisivanja ili izdavanja alprazolama, a da bi se smanjili potrebno je koristiti najmanju odgovarajuću dozu i savjetovati bolesnike o pravilnom čuvanju i zbrinjavanju neiskorištenog lijeka (vidjeti dijelove 4.2., 4.8. i 4.9.).

Ovisnost o lijeku može se pojaviti pri terapijskim dozama i/ili u bolesnika bez prisutnih individualnih rizičnih faktora. Pri istodobnoj primjeni više benzodiazepina postoji povećan rizik od razvoja ovisnosti o lijeku, bez obzira na indikaciju.

#### *Simptomi ustezanja*

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

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

#### *Povratna anksioznost i nesanica*

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

#### *Amnezija*

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

#### *Psihijatrijski poremećaji i „paradoksalne“ reakcije*

Tijekom primjene benzodiazepina moguće reakcije kao što su nemir, uznemirenost, razdražljivost, agresivnost, deluzije, bijes, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje i drugi neprikladni oblici ponašanja. Ako se to dogodi, potrebno je prekinuti primjenu lijeka. Te su reakcije češće u djece i starijih osoba.

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

#### *Tolerancija*

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

#### *Laktoza*

Helex sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Farmakodinamičke interakcije

#### *Psihotropni lijekovi*

Potreban je oprez u slučaju istodobne primjene s drugim lijekovima koji imaju depresivni učinak na središnji živčani sustav (SŽS). Pojačan depresivni učinak na SŽS može se pojaviti u slučajevima istodobne primjene s antipsihoticima (neuroleptici), hipnoticima, anksioliticima/sedativima, antidepresivima, narkotičkim analgeticima, antiepilepticima, anesteticiima i sedirajućim antihistaminicima. Međutim, pri istodobnoj primjeni s narkotičkim analgeticima, može se javiti pojačana euforija koja može dovesti do povećane psihičke ovisnosti.

#### *Alkohol*

Ne preporučuje se istodobni unos s alkoholom. Kombinacija s alkoholom pojačava sedativni učinak alprazolama.

#### *Opioidi*

Istodobna primjena sedativa poput benzodiazepina, kao što je alprazolam ili srodnih lijekova s opioidima povećava rizik za pojavu sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresivnog učinka na središnji živčani sustav. Doziranje i trajanje istodobne primjene mora se ograničiti (vidjeti dio 4.4.).

#### *Klozapin*

S klozapinom postoji povećani rizik od respiratornog i/ili srčanog aresta.

### Farmakokinetičke interakcije

#### *Inhibitori CYP3A4*

S obzirom da se alprazolam metabolizira putem CYP3A4 enzima u jetri, njegova je koncentracija veća

i učinak se pojačava lijekovima koji inhibiraju te enzime. Alprazolam se stoga mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju te lijekove te može biti potrebno smanjenje doze.

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

Itrakonazol, snažni CYP3A4 inhibitor povećava bioraspoloživost te produljuje poluvrijeme eliminacije alprazolama. U studiji na zdravim dobrovoljcima koji su primili 200 mg itrakonazola na dan i 0,8 mg alprazolama, bioraspoloživost je porasla dva do tri puta, a poluvrijeme eliminacije produljilo se na otprilike 40 sati. Uočene su promjene psihomotoričkih funkcija uzrokovanih alprazolamom. Itrakonazol može pojačati učinak alprazolama na depresiju SŽS te se nakon prekida uzimanja itrakonazola može smanjiti učinak alprazolama.

Ne preporučuje se istodobna primjena sa snažnim CYP3A4 inhibitorima, poput itrakonazola, ketokonazola, vorikonazola i inhibitora HIV proteaze. Međutim, ako je neophodna istodobna primjena alprazolama i snažnog CYP3A4 inhibitora, doza alprazolama se mora smanjiti na jednu polovinu ili jednu trećinu.

Fluvoksamin produljuje poluvrijeme eliminacije alprazolama za 20 do 34 sati i udvostručuje koncentraciju alprazolama u plazmi. Pri istodobnoj primjeni, preporučuje se smanjenje doze alprazolama na polovinu.

Fluoksetin ima umjereni inhibicijski učinak na metabolizam alprazolama, što rezultira povećanjem koncentracije u plazmi. Pri istodobnoj primjeni pojačavaju se psihomotorički učinci alprazolama, zbog čega može biti potrebno prilagođavanje doze.

Eritromicin inhibira metabolizam alprazolama te povećava koncentraciju alprazolama u plazmi za približno 50%, zbog čega može biti potrebno prilagođavanje doze.

Drugi CYP3A4 inhibitori koji mogu povisiti koncentraciju alprazolama u plazmi su: klaritromicin, telitromicin, diltiazem i flukonazol. Može biti potrebno smanjenje doze.

Cimetidin smanjuje klirens alprazolama, što može pojačati učinak. Klinički značaj ove interakcije još nije utvrđen.

#### *Induktori CYP3A4*

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

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

Bolesnici koji istodobno uzimaju alprazolam i teofilin imaju znatno niže vrijednosti alprazolama u plazmi od bolesnika koji uzimaju alprazolam kao monoterapiju, vjerojatno uzrokovano indukcijom metabolizma. Još nije utvrđen klinički značaj ove interakcije.

Pokazalo se da karbamazepin inducira metabolizam alprazolama, što dovodi do smanjenog učinka. Još nije utvrđen klinički značaj ove interakcije. Slični učinci mogu se očekivati kod istodobne primjene s rifampicinom ili gospinom travom.

#### *Učinak alprazolama na farmakokinetiku drugih lijekova*

Povećane vrijednosti digoksina u plazmi zabilježene su pri istodobnoj primjeni alprazolama, posebno

u starijih bolesnika (> 65 godina starosti). Stoga je potrebno pomno znakove i simptome trovanja digoksinom u bolesnika koji istodobno uzimaju alprazolam i digoksin.

Potrebno je pripremiti bolesnike na pojačani učinak miorelaksansa (rizik od padova) pri istodobnoj primjeni s alprazolamom, osobito na početku liječenja.

#### *Sljedeće kombinacije treba izbjegavati*

Dekstropropoksifen može inhibirati metabolizam ili smanjiti klirens alprazolama s posljedičnim povećanjem koncentracije alprazolama u plazmi, što uzrokuje pojačani učinak alprazolama. Treba izbjegavati istodobnu primjenu s dekstropropoksifenom s obzirom na rizik od depresije disanja (vidjeti dio 4.4.).

#### *Sljedeće kombinacije mogu zahtijevati prilagođavanje doze*

Na početku liječenja alprazolamom, imipramin i njegov metabolit desmetilimipramin mogu dosegnuti 30% više vrijednosti u plazmi zbog inhibicije metabolizma.

Nefazodon inhibira oksidaciju alprazolama putem sustava CYP3A4, što rezultira udvostručenjem vrijednosti u plazmi i pojačanim učinkom alprazolama. Potrebno je razmotriti smanjenje doze alprazolama za 50%.

#### *Interakcije koje treba razmotriti pri prilagođavanju doze*

Kontraceptivi: tablete za sprječavanje začeća mogu inhibirati metabolizam benzodiazepina i oksidaciju alprazolama što dovodi do povećanja vrijednosti alprazolama u plazmi i pojačanog učinka alprazolama.

Omeprazol može inhibirati metabolizam alprazolama, što dovodi do povećanja vrijednosti alprazolama u plazmi i njegovog pojačanog učinka.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Velika količina podataka na temelju kohortnih studija ukazuju da izlaganje benzodiazepinima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nije povezano s povećanim rizikom teških oštećenja ploda. Međutim, neka ranija epidemiološka ispitivanja pokazala su da postoji povećani rizik za rascjep nepca. Podaci ukazuju da je rizik od rođenja djeteta s rascjepom nepca nakon izlaganja majke benzodiazepinima tijekom trudnoće manji od 2 na 1000 uzoraka u usporedbi s pojavnosću od 1 na 1000 u općoj populaciji.

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

Kada je terapija benzodiazepinima medicinski indicirana tijekom posljednjeg dijela trudnoće, čak i pri niskim dozama, moguća je pojava sindroma mlohavog dojenčeta (engl. *floppy infant syndrome*) kao što je aksijalna hipotonija te oslabljeno sisanje uz smanjen prirast težine. Ti znakovi su reverzibilni, no mogu trajati od 1 do 3 tjedna, ovisno o poluvijeku lijeka. Pri visokim dozama se u novorođenčadi mogu javiti respiratorna depresija ili apneja i hipotermija. Osim toga, mogu se javiti neonatalni simptomi ustezanja s hiperekscitabilnošću, agitacijom i tremorom nekoliko dana nakon rođenja, čak i bez pojave sindroma mlohavog djeteta. Pojava simptoma ustezanja nakon rođenja ovisi o poluvijeku lijeka.

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

S obzirom na svoj farmakološki učinak, može se očekivati učinak alprazolama na novorođenče (hipotermija, hipotonija i umjerena respiratorna depresija). Stoga je primjena alprazolama za vrijeme porođaja dozvoljena samo u slučaju kritične indikacije. Nadalje, djeca majki koje su redovito uzimale

benzodiazepine pri kraju trudnoće, mogu pokazati znakove ustezanja za vrijeme postnatalnog razdoblja.

Ako je potrebno liječenje alprazolamom tijekom posljednjeg razdoblja trudnoće, potrebno je izbjegavati visoke doze i pratiti pojavu simptoma ustezanja i/ili sindroma mlohavog djeteta u novorođenčadi.

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

#### Dojenje

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

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

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

#### **4.8. Nuspojave**

Nuspojave su navedene obzirom na učestalost:

- Vrlo često ( $\geq 1/10$ )
- Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )
- Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )
- Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )
- Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

<b>Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
Endokrini poremećaji	Nepoznato	hiperprolaktinemija*
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	smanjen apetit
	Nepoznato	anoreksija, pojačan apetit
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često	depresija
	Često	konfuzija, dezorijentacija, smanjeni libido, anksioznost, nesanica, nervoza, povećani libido*
	Manje često	manija (vidjeti dio 4.4.)*, halucinacije*, ljutnja*, agitacija*
	Nepoznato	hipomanija*, agresivno/neprijateljsko ponašanje*, agresivnost*, iluzije *, psihomotorna hiperaktivnost*
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	sedacija, somnolencija, ataksija, poremećaj pamćenja, dizartrija, omaglica, glavobolja, omamljenost
	Često	poremećaj ravnoteže, poremećaj koordinacije, poteškoće u koncentraciji, hipersomnija, letargija, tremor, ošamućenost

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Učestalost	Nuspojava
	Manje često	amnezija
	Nepoznato	poremećaj autonomnog živčanog sustava*, distonija*
Poremećaji oka	Često	zamućen vid
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	zatvor, suhoća usta
	Često	mučnina
	Manje često	povraćanje, proljev
	Nepoznato	gastrointestinalna nelagoda *, disfagija
Poremećaji jetre i žuči		
	Nepoznato	hepatitis*, abnormalna funkcija jetre*, žutica*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	dermatitis*
	Nepoznato	angioedem*, fotosenzitivna reakcija*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	mišićna slabost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	inkontinencija*
	Nepoznato	urinarna retencija*
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	seksualna disfunkcija*
	Manje često	poremećaji menstruacije*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	umor, razdražljivost
	Nepoznato	periferni edem*
Pretrage	Često	gubitak tjelesne težine, porast tjelesne težine
	Nepoznato	povišen intraokularni tlak*

\*nuspojave prijavljene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet

### Depresija

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

### Psihijatrijske i „paradoksalne“ reakcije

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

### Ovisnost

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

### Amnezija

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

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9. Predoziranje**

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



### Simptomi

Predoziranje benzodiazepinima se obično manifestira kao depresija središnjeg živčanog sustava u različitim stupnjevima, od omamljenosti do kome. U blagim slučajevima simptomi uključuju omamljenost, mentalnu smetenost i letargiju, a u ozbiljnijim slučajevima simptomi mogu uključivati ataksiju, vrtoglavicu, disartriju, slabost mišića, hipotoniju, hipotenziju, respiratornu depresiju, paradoksalne reakcije, kao što su uznemirenost, agresivnost i halucinacije, eventualno midrijazu ili miozu, rijetko komu i vrlo rijetko, smrt.

Anksioznost i halucinacije se češće javljaju kod alprazolama u usporedbi s drugim benzodiazepinima. Pri višim dozama mogu se javiti depresija disanja i pad krvnog tlaka. Mogu nastupiti čak i konvulzije i učinci na srce poput tahikardije te hipotermija, mučnina i povraćanje.

### Toksičnost

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

### Liječenje

Bolesnici sa slabim znakovima trovanja trebaju, uz nadzor liječnika, odspavati. Nakon predoziranja oralnim benzodiazepinima treba izazvati povraćanje (unutar jednog sata) ako je bolesnik pri svijesti ili poduzeti ispiranje želuca uz zaštitu dišnih putova intubacijom ako bolesnik nije pri svijesti te je riječ o teškom trovanju.

Ako nema koristi od ispiranja želuca, treba se dati aktivni ugljen kako bi se smanjila apsorpcija. Posebnu pozornost treba posvetiti respiratornoj i kardiovaskularnoj funkciji primjenom suportivnih mjera održavanja disanja i cirkulacije u intenzivnoj njezi.

U teškim slučajevima treba razmotriti liječenje antagonistima benzodiazepina (npr. flumazenil), ali se pritom preporučuje kontinuirana infuzija obzirom na dulji učinak benzodiazepina, (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka flumazenila za podatke o doziranju). Flumazenil može povećati rizik od konvulzija. Forsirana dijaliza i hemodijaliza nemaju učinka.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Anksiolitici; Derivati benzodiazepina, ATK oznaka: N05BA12

#### Mehanizam djelovanja

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

#### Farmakodinamički učinci

Lijek ima brz nastup djelovanja na uobičajene simptome anksioznosti poput agitacije, nemira i napetosti. U terapijskim dozama pospanost je rijetka. U anksiolitičkim dozama alprazolam ne uzrokuje ili može uzrokovati blagu mišićnu slabost.

Alprazolam uzrokuje smanjenje REM spavanja i prolongaciju latencije ovisno o dozi. Primijećen je razvoj tolerancije u odnosu na sedativni učinak, ali ne i na anksiolitički učinak.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Bioraspoloživost alprazolama iznosi oko 90%. Istodobno uzimanje hrane odgađa apsorpciju alprazolama bez učinka na apsorbiranu količinu. Vršna koncentracija alprazolama u plazmi postiže se 1 do 2 sata nakon primjene lijeka. Koncentracija u plazmi proporcionalna je primijenjenoj dozi.

### Distribucija

Stupanj vezanja alprazolama na proteine je oko 70%, klirens je oko 1 ml/min/kg, a volumen distribucije je oko 1 l/kg.

### Biotransformacija

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

### Eliminacija

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

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

### Genotoksičnost i mutagenost

Alprazolam se nije pokazao mutagenim u *in vitro* Amesovom testu, niti je uzrokovao kromosomske aberacije u *in vivo* mikronukleusnom testu na štakorima.

### Kronična toksičnost i kancerogenost

Tijekom dvogodišnje primjene alprazolama u štakora i miševa, pri izloženosti koja značajno premašuje najveću izloženost u ljudi, nije uočen dokaz kancerogenog potencijala. U obje vrste zabilježeno je o dozi ovisno smanjeno preživljavanje. U štakora je nakon 11 mjeseci primjene uočena tendencija porasta broja katarakta u ženki i vaskularizacije rožnice u mužjaka, povezano s visinom doze. Navedeni rezultati nisu značajni za primjenu u ljudi.

### Reproduktivna i razvojna toksičnost

Pri izloženosti koja značajno premašuje najveću izloženost u ljudi (5 mg/kg/dan) alprazolam nije narušio plodnost u mužjaka štakora. Nakon izlaganja skotnih ženki štakora istoj dozi zabilježeno je blago smanjenje postpartalnog preživljavanja mladunčadi.

Vrlo visoke doze alprazolama u skotnih ženki štakora i kunića povezane su s povećanom incidencijom fetalne smrti, malformacija skeleta i zaostajanja u razvoju plodova.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

laktoza hidrat  
kukuruzni škrob  
krospovidon (tip A)  
povidon K 25  
magnezijev stearat (E470b)  
polisorbata 80

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister (PVC/PE/PVDC//Al folija): 10, 20, 30, 50 i 100 tableta, u kutiji.

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-662933581

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 26. srpnja 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. srpnja 2023.

## **10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

05. ožujak 2024.