

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Helex SR 0,5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

Helex SR 1 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

Helex SR 2 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Helex SR 0,5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem*

Svaka Helex SR 0,5 mg tableta s prilagođenim oslobađanjem sadrži 0,5 mg alprazolama.

*Helex SR 1 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem*

Svaka Helex SR 1 mg tableta s prilagođenim oslobađanjem sadrži 1 mg alprazolama.

*Helex SR 2 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem*

Svaka Helex SR 2 mg tableta s prilagođenim oslobađanjem sadrži 2 mg alprazolama.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

	0,5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem	1 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem	2 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem
laktoza	183,74 mg	183,68 mg	182,92 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s prilagođenim oslobađanjem.

*Helex SR 0,5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem*

Helex SR 0,5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem: zelenkasto-žute, okrugle, lagano obostrano izbočene, promjera 10 mm.

*Helex SR 1 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem*

Helex SR 1 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem: bijele, okrugle, lagano obostrano izbočene, promjera 10 mm.

*Helex SR 2 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem*

Helex SR 2 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem: svijetloplave, okrugle, lagano obostrano izbočene, promjera 10 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

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

Helex SR 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 SR 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 želuca, povraćanje, znojenje i tremor. U nekim slučajevima prijavljene su i konvulzije.

Kao rezultat njihovog farmaceutskog oblika, produljeno je vrijeme apsorpcije Helex SR tableta (5 - 11 sati). Također, vezano uz farmaceutski oblik, tablete se ne smiju lomiti.

### Doziranje

#### *Anksioznost*

U početku se daje 0,5 mg. Dozu je potrebno individualno prilagoditi. Kao doza održavanja daje se 0,5 - 3 mg dnevno, podijeljeno na 1 - 2 doze. Za starije i osjetljive bolesnike, niža doza može biti prihvatljivija. Ako je potrebno, doza se može postupno povećavati.

Preporuča se da se dnevne doze veće od 3 mg uzimaju podijeljene u 2 doze.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Helex SR u djece u dobi ispod 18 godina nije još ustanovljena, stoga se primjena alprazolama u ovoj dobnoj skupini ne preporučuje.

### Način primjene

Kroz usta.

Helex SR tablete se mogu uzimati neovisno o obroku.

Helex SR tablete se trebaju uzeti cijele, ne smiju se žvakati, drobiti ili lomiti.

## 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na alprazolam, 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 - 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

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

Potreban je oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili blage do umjerene insuficijencije jetre. Benzodiazepini nisu namijenjeni liječenju bolesnika s teškom jetrenom insuficijencijom, jer mogu pospešiti razvoj encefalopatije.

###### *Pedijatrijska populacija*

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

###### *Stariji bolesnici*

Benzodiazepine i slične lijekove treba koristiti s oprezom u starijih bolesnika zbog rizika od sedacije i/ili slabosti u kostima i mišićima koji mogu izazvati padove, često s ozbiljnim posljedicama u ovoj populaciji. U starijih bolesnika ili bolesnika lošeg općeg stanja, preporuča se pridržavanje općih načela primjene najmanje učinkovite doze kako bi se spriječio razvoj ataksije ili prekomjerne sedacije (vidjeti dio 4.2.).

###### *Respiratorna insuficijencija*

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

###### *Zloupotreba 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 kod kojih 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 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 primjenjivo), kako bi bili svjesni navedenih 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 poznati je rizik za alprazolam i druge benzodiazepine te je sukladno tome potrebno pratiti bolesnike pri uzimanju alprazolama. Postoji i rizik od diverzije s ovim lijekom. Prijavljeni su smrtni slučajevi povezani s predoziranjem 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 kako 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 rizičnih faktora. Postoji povećan rizik od ovisnosti o lijeku pri kombiniranoj primjeni nekoliko benzodiazepina 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 ili 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*

Prolazni sindrom koji može nastati prilikom prestanka primjene, pri čemu se simptomi koji su doveli do liječenja benzodiazepinima vraćaju u pojačanom obliku. Moguće su i druge reakcije, uključujući i promjene raspoloženja, anksioznost ili poremećaji 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. Ovo stanje obično se 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.).

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

Tijekom primjene benzodiazepina mogu se pojaviti reakcije kao što su uznemirenost, nemir, razdražljivost, agresivnost, deluzije, bijes, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje kao i drugi neprikladni oblici ponašanja. Ako se pojave spomenuti simptomi, treba prekinuti primjenu lijeka. Vjerojatnije je da će se pojaviti u djece i starijih bolesnika.

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 SR 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 (neurolepticima), hipnoticima, anksioliticima/sedativima, antidepresivima, narkotičkim analgeticima, antiepilepticima, anestheticima i sedirajućim antihistaminicima. Međutim, pri istodobnoj primjeni s narkotičkim analgeticima, može se javiti pojačana euforija koja može dovesti do povećane psihičke ovisnosti.

#### *Opioidi*

Istodobna primjena sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi kao što je Helex SR 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.).

#### *Alkohol*

Ne preporuča se istodobna primjena lijeka s alkoholom. Kombinacija s alkoholom pojačava sedativni učinak alprazolama.

#### *Klozapin*

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

#### Farmakokinetičke interakcije

##### *Inhibitori CYP3A4*

S obzirom na to da se alprazolam metabolizira putem određenih enzima u jetri (osobito putem CYP3A4), njegova koncentracija je 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 dokazali su 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 mora se smanjiti na jednu polovinu ili jednu trećinu.

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

Fluoksetin ima umjereni učinak na metabolizam alprazolama, što rezultira povećanjem vrijednosti u plazmi. Pri istodobnoj primjeni pojačavaju se psihomotorički učinci alprazolama. Može biti potrebno prilagođavanje doze.

Eritromicin inhibira metabolizam alprazolama te povećava vrijednosti alprazolama u plazmi za približno 50%. Može biti potrebno prilagođavanje doze.

Drugi CYP3A4 inhibitori koji mogu povisiti vrijednosti 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 značajno 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 koncentracije digoksina u plazmi zabilježene su pri istodobnoj primjeni alprazolama, posebno u starijih bolesnika (>65 godina starosti). Stoga je u bolesnika koji istodobno uzimaju alprazolam i digoksin potrebno pomno pratiti znakove i simptome povezane s toksičnošću digoksina.

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/smanjiti klirens alprazolama s posljedičnim povećanjem vrijednosti 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 pojačanog učinka alprazolama.

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

### *Trudnoća*

Velika količina podataka na temelju kohortnih studija ukazuju da izlaganje benzodiazepinu tijekom prvog tromjesečja nije povezano s povećanim rizikom od teških oštećenja ploda. Međutim, neka ranija

epidemiološka ispitivanja kontrole slučajeva pokazala su da postoji povećani rizik od rascjepa nepca. Podaci pokazuju da je rizik od rođenja djeteta s rascjepom nepca nakon izlaganja majke benzodiazepinima tijekom trudnoće manji od 2/1000 u usporedbi s pojavnošću u općoj populaciji (1/1000).

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

Kada je medicinski indicirana primjena benzodiazepina tijekom posljednjeg razdoblja trudnoće, čak i pri niskim dozama, moguća je pojava sindrom mlohavog dojenčeta (engl. *floppy infant syndrome*) kao što je aksijalna hipotonija, te oslabljeno sisanje uz smanjen prirast težine. Ovi simptomi su reverzibilni, ali mogu potrajati 1 do 3 tjedna, uzimajući u obzir poluvijek lijeka. Pri visokim dozama moguća je pojava respiratorne depresije ili apneje i hipotermije u novorođenčeta. Nekoliko dana nakon rođenja moguće je primijetiti neonatalne simptome ustezanja s hiperekscitabilnošću, agitacijom i tremorom, čak i kada nije prisutan sindrom mlohavog djeteta. Pojava simptoma ustezanja ovisi o poluvijeku lijeka.

Uzimajući u obzir navedene podatke, primjena alprazolama tijekom trudnoće može se razmotriti samo ako se strogo poštuju odobrene indikacije i doziranje lijeka, 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 dopuštena samo u slučaju kritične indikacije. Nadalje, djeca majki koje su redovito uzimala benzodiazepine pri kraju trudnoće mogu pokazati znakove ustezanja za vrijeme postnatalnog razdoblja.

Ako je neophodno liječenje alprazolamom tijekom posljednjeg razdoblja trudnoće, potrebno je izbjegavati visoke doze, te pratiti simptome ustezanja i/ili pojavu 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 u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Dojenje se ne preporučuje tijekom liječenja alprazolamom. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Helex SR 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 sa 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 ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Učestalost	Nuspojava
Endokrini poremećaji	Nepoznato	hiperprolaktinemija*
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	smanjen apetit
	Nepoznato	anoreksija, pojačan apetit
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često	depresija

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Učestalost	Nuspojava
	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
	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*, nepravilna 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“ učinka (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 traži se 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 obično se manifestira kao depresija središnjeg živčanog sustava u različitim stupnjevima, od omamljenosti do kome. U blagim slučajevima, simptomi su omamljenost, mentalna smetenost i letargija, a u ozbiljnijim slučajevima, simptomi mogu uključivati ataksiju, vrtoglavicu, dizartriju, 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 0,3 mg/kg je uzrokovalo umjereno tešku intoksikaciju. U trinaestogodišnjaka 10 mg je uzrokovalo srednje tešku intoksikaciju. U odrasle 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. U teškim slučajevima preporuča se ispiranje želuca uz zaštitu dišnih putova intubacijom, ako bolesnik nije pri svijesti. Ako je bolesnik pri svijesti, preporuča se izazivanje povraćanja (unutar jednog sata).

Općenito je indicirano uzimanje aktivnog ugljena za smanjenje apsorpcije ako se smatra da pražnjenje želuca neće biti od koristi. Posebna se pozornost mora 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 preporuča kontinuirana infuzija obzirom na dulji učinak benzodiazepina (molimo 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.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

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 mišićnu slabost ili može uzrokovati blagu mišićnu slabost.

Alprazolam uzrokuje smanjenje REM spavanja i prolongaciju REM latencije ovisno o dozi. Primijećen je razvoj tolerancije u odnosu na sedativni učinak, no ne i na anksiolitički učinak alprazolama.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost alprazolama nakon oralne primjene 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.

Alprazolam ili ne uzrokuje indukciju enzima ili uzrokuje samo slabu indukciju enzima.

### Biotransformacija i eliminacija

Alprazolam se ekstenzivno metabolizira u jetri, uglavnom putem hidroksilacije u alfa hidroksialprazolam i 4-hidroksialprazolam. Ti se metaboliti zatim glukuroniziraju prije izlučivanja urinom. Poluvijek eliminacije alprazolama je oko 12 sati, a produljen je u slučaju oštećene funkcije jetre. Glavni metaboliti su biološki aktivni, prisutni su u niskim koncentracijama, a eliminiraju se podjednako 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 kataraktâ 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**

*Helex SR 0,5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem:*

Laktoza hidrat  
Hipromeloza  
Magnezijev stearat  
Indigotin (E132)  
Kinolin žuta boja (E104)

*Helex SR 1 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem:*

Laktoza hidrat  
Hipromeloza  
Magnezijev stearat

*Helex SR 2 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem:*

Laktoza hidrat  
Hipromeloza  
Magnezijev stearat  
Indigotin (E132)

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

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

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 30 i 60 tableta s prilagođenim oslobađanjem.

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

Nema posebnih zahtjeva.

## **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**

Helex SR 0,5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem: HR-H-897863916

Helex SR 1 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem: HR-H-065750123

Helex SR 2 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem: HR-H-678291101

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

Datum prvog odobrenja: 05.11.2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 13.12.2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

16. prosinac 2022.