

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Alprazolam Krka 0,25 mg tablete
Alprazolam Krka 0,5 mg tablete
Alprazolam Krka 1 mg tablete
Alprazolam Krka 2 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg ili 2 mg alprazolama.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Laktoza hidrat, izračunato kao laktoza:

	0,25 mg tablete	0,5 mg tablete	1 mg tablete	2 mg tablete
laktoza	85,98 mg	87,31 mg	89,97 mg	179,94 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

0,25 mg tablete: bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete s ukošenim rubovima. Tablete imaju urez na jednoj strani i utisnutu oznaku 0.25 na drugoj strani, promjera 7 mm. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

0,5 mg tablete: blijedo ružičaste, mramorirane, okrugle, bikonveksne tablete s ukošenim rubovima. Tablete imaju urez na jednoj strani i utisnutu oznaku 0.5 na drugoj strani, promjera 7 mm. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

1 mg tablete: blijedo zelenkasto plave do blijedo plave, mramorirane, okrugle, bikonveksne tablete s ukošenim rubovima. Tablete imaju urez na jednoj strani i utisnutu oznaku 1 na drugoj strani, promjera 7 mm. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

2 mg tablete: bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete s ukošenim rubovima i urezom na obje strane. Tablete na obje strane imaju utisnutu oznaku 2 s jedne strane ureza, promjera 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

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

Primjena alprazolama indicirana je samo kada je poremećaj težak, onesposobljujući za osobu ili je podvrgava iznimnoj patnji.

4.2 Doziranje i način primjene

HALMED
11 - 03 - 2024
ODOBRENO

Doziranje

Trajanje liječenja

Potrebno je primijeniti najnižu moguću učinkovitu dozu alprazolama 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.

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.

Anksiozni poremećaj

Početna doza je 0,25 mg do 0,5 mg, 3 puta dnevno. Dozu je potrebno individualno prilagođavati. Doza održavanja je 0,5 mg do 3 mg dnevno, podijeljena u nekoliko doza.

Starije osobe i bolesnici osjetljivi na sedativne učinke alprazolama

Početna doza je 0,25 mg, 2-3 puta dnevno u liječenju anksioznog poremećaja i može se po potrebi postupno povećavati.

Ako se koriste previsoke doze u starijih bolesnika, može doći do konfuzije.

Oštećenje funkcije jetre

Oprez se preporučuje kod liječenja bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4). Alprazolam je kontraindiciran kod teškog oštećenja funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Savjetuje se oprez kod liječenja bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost alprazolama u djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina nisu još ustanovljene; stoga se primjena alprazolama ne preporučuje.

Prekid liječenja

Dozu treba postupno smanjivati kako bi se izbjegli simptomi ustezanja (vidjeti dio 4.4).

U slučajevima naglog prekida uzimanja benzodiazepina, mogu se pojaviti parestezija, poremećaji percepcije i depersonalizacija tijekom jednog ili više tjedana.

U slučajevima naglog prekida uzimanja benzodiazepina, također su zabilježeni simptomi apstinencije u obliku blage disforije i nesаницe, kao i grčevi u želucu i mišićima, povraćanje, znojenje i tremor. U nekim slučajevima zabilježeni su i napadaji (vidjeti dio 4.8).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje i trebaju se progutati s malom količinom tekućine.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Miastenija gravis.
- Teška respiratorna insuficijencija.
- Sindrom apneje u spavanju.

- Teška insuficijencija jetre.
- Akutno trovanje alkoholom ili drugim depresorima 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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost alprazolama u djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina nisu još ustanovljene; stoga se primjena alprazolama ne preporučuje.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Oprez se preporučuje kod liječenja bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili blagom do umjerenom insuficijencijom jetre. Budući da benzodiazepini mogu pospješiti razvoj encefalopatije, alprazolam je kontraindiciran u liječenju bolesnika s teškom insuficijencijom jetre.

Starije osobe i oslabljeni bolesnici

U starijih se bolesnika benzodiazepini i srodni lijekovi moraju 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 i/ili oslabljenih bolesnika preporučljivo je primijeniti najnižu djelotvornu dozu da se spriječi 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.

Povijest zlouporabe alkohola ili lijekova

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

Depresija/suicidalno ponašanje

Benzodiazepini i benzodiazepinima slični lijekovi ne smiju se primjenjivati sami za liječenje depresije jer mogu ubrzati ili povećati rizik od suicida. Zbog toga se alprazolam mora koristiti s oprezom, a propisivanje treba biti ograničeno u bolesnika sa znakovima i simptomima depresivnog poremećaja ili sklonostima suicidu.

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

Psihoze

Benzodiazepini se ne preporučuju za primarno liječenje psihotične bolesti.

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 ili srodnih lijekova kao što je alprazolam s opioidima trebaju propisivati samo bolesnicima za koje nema drugih načina liječenja. 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. U tom se smislu preporučuje obavijestiti bolesnike i njihove skrbnike (gdje je to moguće), kako bi bili svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5).

Tolerancija

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

Ovisnost

Primjena benzodiazepina može dovesti do razvoja fizičke i psihičke ovisnosti na te lijekove. Rizik se povećava s dozom i trajanjem liječenja te je također veći u bolesnika koji su skloni zlouporabi lijekova te u alkoholičara. 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 anksiolitičku ili hipnotičku indikaciju.

Simptomi ustezanja

Kad se razvije ovisnost, nagli prekid liječenja može biti praćen simptomima ustezanja. Oni se mogu sastojati od glavobolje, bolova u mišićima, izrazite anksioznosti, napetosti, nemira, smetenosti, nesanice, razdražljivosti i disforije. U težim slučajevima mogu nastati sljedeći simptomi: nesposobnost shvaćanja (derealizacija), depersonalizacija, hiperakuzija, obamrlost i trnci u ekstremitetima, grčevi u mišićima i abdomenu, povraćanje, znojenje, tremor, preosjetljivost na svjetlost, buku i fizički dodir, halucinacije i epileptički napadaji. Simptomi ustezanja mogu se razviti nekoliko dana nakon prekida liječenja. Dozu treba postupno smanjivati nakon prestanka terapije alprazolamom.

Zlouporaba lijeka

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 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 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).

Povratna anksioznost i nesanica

Povratna anksioznost je prolazni sindrom koji može nastati prilikom prestanka primjene lijeka, pri čemu se simptomi koji su doveli do liječenja benzodiazepinima vraćaju u pojačanom obliku. Moguće su i druge reakcije, uključujući promjene raspoloženja, anksioznost ili poremećaji spavanja i nemir. Budući da je rizik od simptoma ustezanja/povratnog učinka („rebound“) veći nakon naglog prekida liječenja, preporučuje se postupno smanjivanje doze (vidjeti dio 4.2).

Važno je obavijestiti bolesnika da se simptomi ustezanja/povratnog učinka mogu pojaviti nakon prestanka liječenja kako bi se bolesnikov osjećaj nelagode što je više moguće smanjio. Naglim prestankom uzimanja benzodiazepina može doći do parestezije, promjena percepcije i preosjetljivosti tijekom jednog ili više tjedana. U nekim slučajevima zabilježene su konvulzije.

Psihijatrijske 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. Vjerojatnije je da će se pojaviti u djece i starijih bolesnika. Oprez je potreban u propisivanju benzodiazepina bolesnicima s graničnim ili antisocijalnim poremećajem osobnosti.

Amnezija

Benzodiazepini mogu izazvati anterogradnu amneziju. To se stanje obično javlja nekoliko sati nakon

H A L M E D
11 - 03 - 2024
ODOBRENO

uzimanja lijeka te bi zbog smanjivanja rizika bolesnik trebao biti siguran da će imati 7–8 sati neprekinutog sna (vidjeti dio 4.8).

Dekstropropoksifen

Istodobno liječenje dekstropropoksifenom potrebno je izbjegavati zbog rizika od respiratorne depresije.

Posebna upozorenja o pomoćnim tvarima

Alprazolam Krka 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

Budući da se može javiti pojačan središnji depresivni učinak, potreban je oprez u slučaju istodobne primjene alprazolama s drugim lijekovima koji imaju depresivni učinak na središnji živčani sustav (SZS), kao što su antipsihotici (neuroleptici), hipnotici, sedativi, neki antidepresivi, narkotički analgetici, antiepileptici, anestetici i sedirajući antihistaminici. Pri istodobnoj primjeni s narkotičkim analgeticima, može se javiti pojačana euforija koja može dovesti do povećane psihičke ovisnosti.

Alkohol

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

Opioidi

Istodobna primjena sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi kao što je alprazolam 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

Istodobna primjena s klozapinom može dovesti do povećanog rizika od respiratornog i/ili srčanog aresta.

Farmakokinetičke interakcije

Inhibitori CYP3A4

S obzirom na to da se alprazolam metabolizira putem CYP3A4 enzima u jetri, inhibitori ovih enzima mogu povećati učinak i koncentraciju alprazolama. Alprazolam se stoga mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju inhibitore enzima CYP3A4 te može biti potrebno smanjenje doze.

Podaci iz kliničkih ispitivanja s alprazolamom, *in vitro* ispitivanja i klinička ispitivanja s lijekovima koji se metaboliziraju uz isti enzim dokazali su različite stupnjeve interakcija i moguće interakcije između brojnih lijekova i alprazolama.

Itrakonazol, snažni CYP3A4 inhibitor povećava biorasploživost te produljuje poluvrijeme eliminacije alprazolama. U studiji na zdravim dobrovoljcima, koji su primili 200 mg itrakonazola na dan i 0,8 mg alprazolama, biorasploživost je porasla 2 do 3 puta, a poluvrijeme eliminacije produljilo se na otprilike 40 sati. Uočene su promjene psihomotoričkih funkcija uzrokovanih alprazolamom. Itrakonazol može pojačati učinak alprazolama na depresiju SZS 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. Ako je istodobna primjena alprazolama i snažnog CYP3A4 inhibitora neophodna, doza alprazolama se mora 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 s alprazolamom preporučuje se smanjenje doze alprazolama na polovinu.

Fluoksetin ima umjereni inhibicijski učinak na metabolizam alprazolama, što rezultira povećanjem koncentracija u plazmi. Pri istodobnoj primjeni pojačavaju se psihomotorički učinci alprazolama, što može dovesti do prilagođavanja doze.

Eritromicin inhibira metabolizam alprazolama te povećava koncentracije alprazolama u plazmi za približno 50% , što može dovesti do prilagođavanja doze.

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

Cimetidin smanjuje klirens alprazolama što može pojačati njegov 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 koncentracije 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 njegovog 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 1 mg 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 ili smanjiti klirens alprazolama s posljedičnim povećanjem vrijednosti alprazolama u plazmi, što uzrokuje pojačani učinak alprazolama. Treba izbjegavati istodobnu primjenu s dekstropropoksifenom.

Sljedeće kombinacije mogu zahtijevati prilagođavanje doze

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

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

alprazolama na jednu polovicu.

Interakcije koje treba razmotriti pri prilagođavanju doze

Kontraceptivi: Kontraceptivi 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 koncentracija 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 pojavnosću 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, alprazolam može dovesti do hipotermije, hipotonije i umjerene respiratorne depresije u novorođenčeta. Stoga je primjena alprazolama tijekom trudnoće dopuštena 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 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 nuspojave u novorođenčeta.

Dojenje

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Alprazolam Krka umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Sedacija, amnezija, poremećaj koncentracije i mišićne funkcije mogu imati negativan 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 ili rade sa strojevima za vrijeme liječenja. Ovi se učinci mogu pojačati konzumacijom alkohola (vidjeti dio 4.5).

4.8 Nuspojave

Tijekom liječenja alprazolamom zabilježene su sljedeće nuspojave sa sljedećim učestalostima:

- 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)

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Učestalost	Nuspojave
Endokrini poremećaji	Nepoznato	hiperprolaktinemija*
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	smanjen apetit
	Nepoznato	anoreksija, povećan apetit
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često	depresija
	Često	konfuzija, dezorijentacija, smanjeni libido, anksioznost, nesanicica, nervoza, povećan libido*
	Manje često	manija* (vidjeti dio 4.4), halucinacije*, bijes*, agitacija*, ovisnost o lijeku
	Nepoznato	hipomanija*, agresija*, neprijateljsko ponašanje*, deluzije*, psihomotorna hiperaktivnost*, zlouporaba lijeka*
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	sedacija, somnolencija, ataksija, poremećaj pamćenja, dizartrija, omaglica, glavobolja, ošamućenost
	Često	poremećaj ravnoteže, poremećaj koordinacije, poteškoće u koncentraciji, hipersomnija, letargija, tremor, stupor
	Manje često	amnezija
	Nepoznato	poremećaj autonomnog živčanog sustava*, distonija*
Poremećaji oka	Često	zamućen vid
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	konstipacija, suha usta
	Često	mučnina
	Manje često	povraćanje, proljev
	Nepoznato	gastrointestinalni poremećaj*, disfagija
Poremećaji jetre i žuči	Nepoznato	hepatitis *, nepravilna funkcija jetre*, žutica*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	dermatitis*
	Nepoznato	angioedem*, reakcija fotoosjetljivosti*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	mišićna slabost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	inkontinencija*
	Nepoznato	urinarna retencija*

H A L M E D

11 - 03 - 2024

ODOBRENO

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	seksualna disfunkcija*
	Manje često	neredoviti menstrualni ciklusi*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	umor, razdražljivost
	Nepoznato	periferni odem*
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

Tijekom liječenja benzodiazepinom, osobito u starijih bolesnika, moguće su reakcije kao što su nemir, uznemirenost, razdražljivost, neosjetljivost, deluzije, bijes, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje te drugi učinci na ponašanje.

Ovisnost

Primjena (čak i u terapijskim dozama) može dovesti do razvoja fizičke ovisnosti: prekid terapije može dovesti do simptoma uestezanja ili povratnog („rebound“) učinka (vidjeti dio 4.4). Može doći i do psihičke ovisnosti. Prijavljeni su i slučajevi zlouporabe lijeka.

Amnezija

Može se javiti anterogradna amnezija primjenom terapijskih doza, a rizik se povećava pri višim dozama. Amnezijski učinci mogu biti povezani s 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 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, omaglicu, dizartriju, slabost mišića, hipotoniju, hipotenziju, respiratornu depresiju, paradoksalne reakcije kao što su uznemirenost, agresivnost i halucinacije. Mogu se pojaviti midrijaza i mioza. Koma se rijetko dogodi, a vrlo rijetko može doći do smrti.

Anksioznost i halucinacije se češće javljaju tijekom liječenja alprazolamom u usporedbi s drugim benzodiazepinima. Više doze alprazolama mogu uzrokovati depresiju disanja i hipotenziju.

Alprazolam može uzrokovati napadaje i učinke na srce poput tahikardije. Također se mogu javiti i hipotermija, mučnina i povraćanje.

Toksičnost

25 mg do 50 mg alprazolama u kombinaciji s alkoholom (2 ‰ u krvi) je u odrasle osobe uzrokovalo letalnu intoksikaciju. U osmogodišnjaka je 0,3 mg/kg alprazolama uzrokovalo umjereno tešku intoksikaciju, kao i 10 mg alprazolama u trinaestogodišnjaka. 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. U teškim slučajevima trovanja s oralnim benzodiazepinima, preporučuje se ispiranje želuca uz zaštitu dišnih putova intubacijom, ako bolesnik nije pri svijesti. Ako je bolesnik pri svijesti, preporučuje se izazivanje povraćanja (unutar jednog sata). Potrebno je dati aktivni ugljen za smanjenje apsorpcije, kao i potporne mjere za respiratorne i kardiovaskularne funkcije.

U teškim slučajevima intoksikacije treba razmotriti liječenje antagonistima benzodiazepina (npr. flumazenil) zajedno s kontinuiranom infuzijom s obzirom na produljeni učinak benzodiazepina, (pogledajte 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 omaglica je manje česta. U anksiolitičkim dozama alprazolam ne uzrokuje mišićnu slabost ili može uzrokovati samo 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

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 peroralne primjene lijeka. Koncentracija alprazolama u plazmi proporcionalna je primijenjenoj dozi.

Distribucija

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

Biotransformacija

Alprazolam ne uzrokuje indukciju enzima ili uzrokuje samo slabu indukciju enzima. Alprazolam se ekstenzivno metabolizira u jetri, uglavnom putem hidroksilacije u alfa-hidroksialprazolam i 4-hidroksialprazolam metabolite koji se glukuroniziraju prije izlučivanja urinom.

Eliminacija

Poluvijek eliminacije alprazolama je oko 12 sati. Metaboliti alprazolama su biološki aktivni. Njihovo poluvrijeme eliminacije slično je onom u alprazolama, ali zbog njihove niske koncentracije u plazmi ne pridonose farmakološkom učinku.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Genotoksičnost i mutagenost

Alprazolam se nije pokazao mutagenim u *in vitro* Amesovom testu. Alprazolam nije uzrokovao kromosomske aberacije u *in vivo* mikronukleusnom testu na štakorima do najviše ispitane doze od 100 mg/kg, koja je 500 puta viša od najveće preporučene dnevne doze za ljude od 10 mg/dan.

Kronična toksičnost i kancerogenost

Nije zabilježen kancerogeni potencijal u 2-godišnjim biološkim ispitivanjima alprazolama u štakora u dozama do 30 mg/kg/dan (150 puta od najveće preporučene dnevne doze za ljude od 10 mg/dan) i u miševa u dozama do 10 mg/kg/dan (50 puta najveća preporučena dnevna doza za ljude od 10 mg/dan).

Kada su štakori tretirani s 3, 10 i 30 mg/kg/dan alprazolama oralno (od 15 do 150 puta veće od maksimalne preporučene dnevne doze za ljude) tijekom 2 godine, uočena je o dozi ovisna tendencija povećanja učestalosti pojave katarakte (ženke) i vaskularizacije rožnice (mužjaci). Ta se oštećenja nisu pojavila sve do nakon 11 mjeseci liječenja.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Alprazolam nije narušio plodnost u mužjaka štakora do najviših ispitivanih doza od 5 mg/kg/dan, što je 25 puta veće od najveće preporučene dnevne doze za ljude od 10 mg/dan. 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 potomstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jedna tableta od 0,25 mg sadrži:

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
krospovidon (vrsta A)
povidon K 25
magnezijev stearat (E470b)
polisorbat 80

Jedna tableta od 0,5 mg sadrži:

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
krospovidon (vrsta A)
povidon K 25
boja *Carmin* (E120)
magnezijev stearat (E470b)
polisorbat 80

Jedna tableta od 1 mg sadrži:

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
krospovidon (vrsta A)

povidon K 25
boja *Patent blue V* (E131)
magnezijev stearat (E470b)
polisorbat 80

Jedna tableta od 2 mg sadrži:

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
krosopovidon (vrsta A)
povidon K 25
magnezijev stearat (E470b)
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 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, 60 i 100 tableta, u kutiji.
Perforirani blister s jediničnom dozom (PVC/PE/PVDC//Al folija): 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1 i 100 x 1 tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Krka, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

Alprazolam Krka 0,25 mg tablete: HR-H-832272480
Alprazolam Krka 0,5 mg tablete: HR-H-782396168
Alprazolam Krka 1 mg tablete: HR-H-962529327
Alprazolam Krka 2 mg tablete: HR-H-608489350

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

20. rujna 2018./27. listopada 2022.

H A L M E D
11 - 03 - 2024
ODOBRENO

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08.03.2024.

H A L M E D
11 - 03 - 2024
ODOBRENO