

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Alprazolam  |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

## 1. IME ZDRAVILA

Helex 0,25 mg tablete

Helex 0,5 mg tablete

Helex 1 mg tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 0,25 mg, 0,5 mg ali 1 mg alprazolama.

Pomožna snov z znanim učinkom:

|         | 0,25 mg tablete | 0,5 mg tablete | 1 mg tablete |
|---------|-----------------|----------------|--------------|
| laktoza | 85,98 mg        | 87,31 mg       | 89,97 mg     |

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete po 0,25 mg: bele do skoraj bele, okrogle, izbočene tablete s prirezanimi robovi. Tableta ima na eni strani razdelilno zarezo in na drugi strani vtisnjeno oznako 0,25; premer je 7 mm. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

Tablete po 0,5 mg: blede rožnate, marmorirane, okrogle, izbočene tablete s prirezanimi robovi. Tableta ima na eni strani razdelilno zarezo in na drugi strani vtisnjeno oznako 0,5; premer je 7 mm. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

Tablete po 1 mg: blede zelenkasto modre do blede modre, marmorirane, okrogle, izbočene tablete s prirezanimi robovi. Tableta ima na eni strani razdelilno zarezo in na drugi strani vtisnjeno oznako 1; premer je 7 mm. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Helex je indicirano za kratkotrajno simptomatsko zdravljenje anksioznosti pri odraslih. Zdravilo Helex je indicirano le, če je motnja huda, onesposablajoča ali je posameznik zaradi nje v hudi stiski.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

##### *Trajanje zdravljenja*

Alprazolam je treba uporabljati v najmanjšem možnem učinkovitem odmerku, za najkrajši možni čas in največ 2–4 tedne. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je treba pogosto ponovno ocenjevati. Dolgotrajno zdravljenje ni priporočljivo. Tveganje za odvisnost se lahko poveča z odmerkom in

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Alprazolam  |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

trajanjem zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Optimalni odmerek alprazolama mora biti določen za vsakega bolnika posebej na osnovi bolnikovih simptomov in individualnega odziva. V preglednici je prikazano okvirno odmerjanje, ki ustreza največjemu številu bolnikov. Bolnikom, ki jim ti odmerki ne zadostujejo, moramo odmerke previdno povečevati, da se izognemo neželenim učinkom. Najprej povečamo večerni odmerek, nato še dnevnega.

| Indikacija  | Začetek zdravljenja  | Vzdrževalno zdravljenje  |
|-------------|--|--|
| Anksioznost | Odrasli:<br>0,25 do 0,5 mg 3-krat na dan<br><br>Starejše ali oslabei bolniki:<br>0,25 mg 2- do 3-krat na dan | Odrasli:<br>0,5 do 4 mg na dan, v dveh ali treh odmerkih<br><br>Starejše ali oslabei bolniki:<br>0,5 do 0,75 mg na dan, v dveh ali treh odmerkih |

Če se že pri začetnih odmerkih pojavijo neželeni učinki, je treba odmerek zmanjšati.

#### *Prekinitev zdravljenja*

Ker gre za simptomatsko zdravljenje, se po njegovi prekinitvi lahko spet pojavijo prvotni simptomi. Odmerek je treba zmanjšati postopoma.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Helex pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Zato uporaba zdravila Helex v tej strostni skupini ni priporočljiva.

#### *Način uporabe*

Tableto pogoltnite s tekočino.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Helex je kontraindicirano pri bolnikih z ugotovljeno preobčutljivostjo na benzodiazepine, alprazolam ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Benzodiazepini so kontraindicirani tudi pri bolnikih z miastenijo gravis, hudo respiratorno insuficienco, sindromom apneje v spanju in hudo jetrno insuficienco.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### *Trajanje zdravljenja*

Trajanje zdravljenja mora biti čim krajše in ne daljše od 2–4 tednov (glejte poglavje 4.2). Podaljšanja časa zdravljenja preko tega obdobja se ne sme opraviti brez ponovne ocene stanja.

Ob uvedbi zdravljenja je smiselno bolnika seznaniti s časovno omejitvijo zdravljenja in mu natančno pojasniti, kako se bo odmerek postopoma zmanjševal. Obstajajo dokazi, ki kažejo, da se lahko pri uporabi kratkodelujočih benzodiazepinov pojavijo odtegnitveni simptomi, zlasti pri velikih odmerkih. Pri dolgotrajno delujočih benzodiazepinih je treba bolnika obvestiti, da ne sme preiti na kratkodelujoči benzodiazepin, saj se lahko nato razvijejo odtegnitveni simptomi.

#### *Posebne skupine bolnikov*

Varnost in učinkovitost zdravila Helex pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista dokazani, zato uporaba pri njih ni priporočljiva.

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Alprazolam  |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Pri zdravljenju bolnikov z okvarjenim delovanjem ledvic ali blago do zmerno insuficienco jeter je potrebna previdnost.

#### *Starejši bolniki*

Pri starejših bolnikih je treba benzodiazepine in sorodna zdravila uporabljati previdno zaradi tveganja za pojav sedacije in/ali mišično-skeletne šibkosti, zaradi česar lahko pride do padcev, ki imajo lahko pri tej populaciji pogosto resne posledice.

Pri starejših in/ali oslabeledih bolnikih je priporočljivo uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek, da bi preprečili ataksijo ali čezmerno sedacijo.

Pri predpisovanju benzodiazepinov osebam z anamnezo zlorabe alkohola ali zdravil je potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Benzodiazepinov ali benzodiazepinom podobnih zdravil ne smemo dajati samih za zdravljenje depresije, saj lahko povzročijo ali povečajo tveganje za samomor. Alprazolam je treba uporabljati previdno, predpisovanje pa je treba omejiti pri bolnikih z znaki in simptomi depresije ali s samomorilnimi težnjami.

#### *Toleranca*

Po nekajtedenski zaporedni uporabi lahko nastopi zmanjšanje hipnotičnega učinka benzodiazepinov.

#### *Odvisnost, zloraba in odtegnitveni sindrom*

Pri uporabi benzodiazepinov se lahko razvijeta fizična in psihična odvisnost od teh zdravil. Tveganje za odvisnost se poveča z odmerkom in trajanjem zdravljenja; prav tako je večje pri bolnikih z anamnezo zlorabe alkohola ali zdravil. Do odvisnosti od zdravila lahko pride pri terapevtskih odmerkih in/ali pri bolnikih brez individualnih dejavnikov tveganja. Pri sočasni uporabi več benzodiazepinov je tveganje za odvisnost od zdravila večje, ne glede na to, ali se uporabljajo kot anksiolitiki ali hipnotiki.

Zloraba je znano tveganje za alprazolam in ostale benzodiazepine zato je potrebno med zdravljenjem bolnike ustrezno spremljati. Poročali so o smrtnih primerih povezanih s prevelikim odmerjanjem, ko je bil alprazolam zlorabljen z drugimi zaviralci centralnega živčnega sistema, vključno z opiodi, ostalimi benzodiazepini in alkoholom. Ta tveganja se mora upoštevati ob predpisovanju in izdaji alprazolama. Da bi zmanjšali tveganje za zlorabo se mora uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek, bolnikom pa svetovati glede pravilnega shranjevanja in odstranjevanja neuporabljenega zdravila (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 4.9).

Ko se razvije fizična odvisnost, se ob nenadni prekinitvi zdravljenja pojavijo odtegnitveni simptomi. Med temi so lahko glavoboli, bolečina v mišicah, huda anksioznost, napetost, nemirnost, zmedenost, in razdražljivost. V hudih primerih se lahko pojavijo naslednji simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuza, otrplost in ščemenje v okončinah, preobčutljivost na svetlobo, hrup in fizični stik, halucinacije ali epileptični napadi.

#### *Povratna anksioznost*

Ob prekinitvi zdravljenja se lahko pojavi prehodni sindrom, za katerega so značilni okrepljeni simptomi, zaradi katerih je bilo sprva uvedeno zdravljenje z benzodiazepini. Sindrom lahko spremljajo druge reakcije, vključno s spremembami razpoloženja, anksioznostjo ali motnjami spanja in nemirom. Ker je tveganje za pojav povratnih znakov večje ob nenadni prekinitvi zdravljenja, je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka.

Pri uporabi benzodiazepinov z dolgotrajnim delovanjem ni priporočljivo preiti na zdravljenje z benzodiazepini s kratkotrajnim delovanjem, saj lahko pride do pojava odtegnitvenih simptomov.

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Alprazolam  |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

#### *Psihiatrične in paradokсне reakcije*

Znano je, da se pri uporabi benzodiazepinov pojavijo reakcije, kot so nemirnost, agitacija, razdražljivost, agresivnost, blodnje, bes, nočne more, halucinacije, psihoze, neprimerno vedenje in drugi negativni učinki na vedenje. Če se pojavijo tovrstne reakcije, je treba z uporabo zdravila prekiniti. Bolj verjetno je, da se pojavijo pri otrocih in starejših bolnikih.

#### *Amnezija*

Benzodiazepini lahko povzročijo anterogradno amnezijo. Najpogosteje do tega pojava pride nekaj ur po zaužitju zdravila.

#### *Tveganje zaradi sočasne uporabe opioidov*

Sočasna uporaba zdravila Helex in opioidov lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj se sedativna zdravila, kot so benzodiazepini, ali sorodna zdravila, kot je zdravilo Helex, lahko sočasno predpisujejo z opiodi le pri bolnikih, pri katerih ni drugih možnosti zdravljenja. Pri odločitvi, da se zdravilo Helex predpiše sočasno z opiodi, je treba uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti kar se da kratko (glejte tudi splošna priporočila za odmerjanje v poglavju 4.2).

Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojava znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. Zelo priporočljivo je tudi naročiti bolnikom in (kjer je to smiselno) njihovim skrbnikom, naj bodo pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

#### *Laktoza*

Zdravilo Helex vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Pri sočasni uporabi benzodiazepinov z alkoholom ali drugimi snovmi, ki delujejo zaviralno na osrednje živčevje, pride do aditivnega učinka. Sočasna uporaba z alkoholom ni priporočljiva.

#### *Opioidi*

Sočasna uporaba sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini, ali sorodna zdravila, kot je zdravilo Helex, z opiodi poveča tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt zaradi aditivnega depresivnega učinka na osrednje živčevje. Odmerek in trajanje sočasnega zdravljenja morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

Alprazolam je treba v kombinaciji s snovmi, ki delujejo zaviralno na osrednje živčevje, uporabljati previdno. Do okrepljenega zaviralnega učinka na osrednje živčevje lahko pride pri sočasni uporabi antipsihotikov (nevroleptikov), anksiolitikov/sedativov, nekaterih antidepresivov, opioidov, antikonvulzivov in sedativnih antihistaminikov.

Pri sočasni uporabi alprazolama in zdravil, ki zavirajo jetrne encime CYP3A4, lahko pride do farmakokinetičnega medsebojnega delovanja; posledica je zvečanje plazemske koncentracije alprazolama.

Pri sočasni uporabi alprazolama z močnimi zaviralci CYP3A4, kot so azolni antimikotiki (ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol), zaviralci proteaze ali nekateri makrolidi (eritromicin, klaritromicin, telitromicin), je potrebna previdnost; razmisliti je treba o precejšnjem zmanjšanju odmerka.

Pri uporabi alprazolama so, predvsem pri starejših bolnikih (> 65 let), poročali o povečanih

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Alprazolam  |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

koncentracijah digoksina, zato je treba bolnike, ki prejemajo alprazolam in digoksin, spremljati glede znakov in simptomov, povezanih s toksičnostjo digoksina.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Jemanje alprazolama med nosečnostjo lahko škodljivo vpliva na otroka, zato ga v tem stanju in med dojenjem ne priporočamo.

##### Nosečnost

Velika količina podatkov iz kohortnih študij kaže, da izpostavljenost benzodiazepinom v prvem trimesečju nosečnosti ni povezana s povečanim tveganjem za večje malformacije. Vendar pa so nekatere zgodnje epidemiološke študije primerov in kontrol pokazale dvakrat povečano tveganje za razcepljeno nebo. Podatki kažejo, da je tveganje za pojav razcepljenega neba pri novorojenčku po izpostavljenosti matere benzodiazepinom manj kot 2/1000, v primerjavi s pričakovanim tveganjem pri splošni populaciji, ki je za take okvare približno 1/1000.

Med zdravljenjem z benzodiazepini v velikih odmerkih med drugim in/ali tretjim trimesečjem nosečnosti so opazili zmanjšanje aktivnih gibov in variabilnost srčnega ritma pri plodu.

Če je zdravljenje v zadnjem delu nosečnosti iz medicinskih razlogov nujno potrebno, tudi če le z majhnimi odmerki, se lahko pri otroku pojavi hipotonični sindrom (aksialna hipotonija, težave pri sesanju, ki povzročijo počasnejše pridobivanje telesne mase). Ti znaki so reverzibilni, vendar pa lahko trajajo od 1 do 3 tednov, skladno z razpolovnim časom zdravila. Pri velikih odmerkih se lahko pri novorojenčku pojavijo respiratorna depresija ali apneja in hipotermija. Poleg tega lahko pri novorojenčku nekaj dni po porodu opazimo odtegnitvene simptome, vključno s hiperekscitabilnostjo, agitacijo in tremorjem; le-ti se lahko pojavijo, tudi če ni opaziti hipotoničnega sindroma. Pojav odtegnitvenih simptomov po rojstvu je odvisen od razpolovnega časa učinkovine.

Glede na navedeno lahko razmislimo o uporabi alprazolama med nosečnostjo, vendar le ob strogem upoštevanju terapevtskih indikacij in odmerjanja.

Če je zdravljenje z alprazolamom potrebno v zadnjem delu nosečnosti, se je treba izogibati velikim odmerkom in novorojenčka opazovati glede pojava odtegnitvenih simptomov in/ali hipotoničnega sindroma.

##### Dojenje

Alprazolam se v materino mleko izloča v majhnih količinah. Kljub temu pa uporaba alprazolama med dojenjem ni priporočljiva.

##### Plodnost

Podatki o vplivu na plodnost pri človeku niso na voljo.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Sedacija, amnezija, zmanjšana sposobnost koncentracije in poslabšana funkcija mišic imajo lahko negativen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Verjetnost za zmanjšanje pozornosti je večja pri nezadostni količini spanca (glejte poglavje 4.5).

#### 4.8 Neželene učinki

Neželene učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z alprazolamom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Alprazolam  |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

| <i>Organski sistem po MedDRA</i>                             | <i>Pogostnost</i> | <i>Neželeni učinki</i>   |
|--|-------------------|--|
| <b>Bolezni endokrinega sistema</b>                           | neznana           | hiperprolaktinemija*   |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>                        | pogosti           | zmanjšanje apetita   |
| <b>Psihiatrične motnje</b>                                   | zelo pogosti      | depresija  |
|  | pogosti           | zmedenost, dezorientiranost, zmanjšan libido, anksioznost, nespečnost, živčnost, povečan libido*                 |
|  | občasni           | manija*, halucinacije*, bes*, agitacija*, odvisnost od zdravila  |
|  | neznana           | hipomanija*, agresija*, sovražnost*, nenormalno razmišljanje*, psihomotorična hiperaktivnost*, zloraba zdravila* |
| <b>Bolezni živčevja</b>                                      | zelo pogosti      | sedacija, somnolenca, ataksija, poslabšanje spomina, disartrijska, omotica, glavobol                             |
|  | pogosti           | motnja ravnotežja, nenormalna koordinacija, motnja pozornosti, hipersomnija, letargija, tremor                   |
|  | občasni           | amnezija   |
|  | neznana           | neravnovesje avtonomnega živčevja*, distonija*   |
| <b>Očesne bolezni</b>  | pogosti           | zamegljen vid  |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                      | zelo pogosti      | zaprtje, suha usta   |
|  | pogosti           | navzea   |
|  | neznana           | motnje prebavil*   |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>                 | neznana           | nenormalno delovanje jeter*, zlatenica*<br>hepatitis*  |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                              | pogosti           | dermatitis*  |
|  | neznana           | angioedem*, fotosenzitivnostna reakcija*   |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b> | občasni           | mišična šibkost  |
| <b>Bolezni sečil</b>   | občasni           | inkontinenca*  |
|  | neznana           | retencija urina*   |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b>                           | pogosti           | motnje spolnosti*  |
|  | občasni           | neredna menstruacija*  |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>       | zelo pogosti      | utrujenost, razdražljivost   |
|  | občasni           | odtegnitveni sindrom*  |
|  | neznana           | periferni edem*  |
| <b>Preiskave</b>   | pogosti           | zmanjšanje telesne mase, zvečanje telesne mase   |
|  | neznana           | zvišan očesni tlak*  |

\* Neželeni učinki zdravila, ugotovljeni v obdobju trženja.

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Alprazolam  |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Uporaba (tudi v terapevtskih odmerkih) lahko vodi do fizične odvisnosti: prekinitev jemanja lahko povzroči odtegnitvene ali povratne simptome. Lahko pride tudi do psihične odvisnosti. Poročali so tudi o zlorabi benzodiazepinov (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Kot pri drugih benzodiazepinih preveliko odmerjanje ne bi smelo biti smrtno nevarno, razen če je bolnik zaužil tudi druge snovi, ki delujejo zaviralno na osrednje živčevje (vključno z alkoholom). Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja kateregakoli zdravila je treba upoštevati možnost, da je bolnik zaužil več različnih snovi oziroma zdravil.

Po prevelikem odmerjanju peroralnih benzodiazepinov je treba spodbuditi bruhanje (v roku 1 ure), če je bolnik pri zavesti, oziroma izprati želodec ter pri tem paziti na zaščito dihalnih poti, če je bolnik nezavesten. Če izpraznjenje želodca ne predstavlja nobene prednosti, je treba dati medicinsko oglje za zmanjšanje absorpcije. Posebno pozornost je v intenzivni negi treba nameniti dihalni in srčnožilni funkciji.

Preveliko odmerjanje benzodiazepinov se ponavadi kaže z različnimi stopnjami zaviranja osrednjega živčevja, ki lahko segajo od zaspanosti do kome. V blagih primerih simptomi vključujejo zaspanost, zmedenost in letargijo, v resnejših primerih pa simptomi lahko vključujejo ataksijo, hipotonijo, hipotenzijo, respiratorno depresijo, v redkih primerih komo in v zelo redkih primerih smrt.

Kot antidot se lahko uporabi flumazenil.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: anksiolitiki, benzodiazepini, oznaka ATC: N05BA12.

#### Mehanizem delovanja

Alprazolam deluje prek specifičnih benzodiazepinskih receptorjev, ki so najštevilnejši v limbičnem sistemu, hipotalamusu, cerebelumu in corpus striatumu.

#### Farmakodinamični učinki

Alprazolam ima antikonvulzivne, mišičnorelaksantne in anksiolitične učinke, podobne drugim benzodiazepinom.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Alprazolam  |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Po peroralnem zaužitju se alprazolam dobro absorbira iz gastrointestinalnega trakta. Alprazolam doseže maksimalno plazemsko koncentracijo v 1 do 2 urah po zaužitju. Te koncentracije so sorazmerne vzetemu odmerku; pri odmerkih od 0,5 do 3 mg so od 8 do 37 ng/ml. Biološka uporabnost je 80 %, hrana zmanjša hitrost, ne pa velikosti absorpcije.

#### Porazdelitev

Volumen porazdelitve pri alprazolamu niha od 0,8 do 1,3 l/kg, pri ljudeh s čezmerno telesno maso je večji. Alprazolam se v 80 % veže na plazemske beljakovine, v glavnem na albumine.

#### Biotransformacija

Presnavlja se v jetrih. Presnovki zaradi majhnih plazemskih koncentracij klinično niso pomembni.

#### Izločanje

Alprazolam in njegovi presnovki se izločajo pretežno z urinom. Ledvični očistek alprazolama je 371 ml/uro (0,103 ml/s), bistveno zmanjšan je pri starejših bolnikih. Razpolovna doba izločanja je od 11 do 16 ur. Pri starejših moških je očitno daljša kot pri starejših ženskah, prav tako pri ljudeh s čezmerno telesno maso in bolnikih z jetrno cirozo.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Raziskave akutne toksičnosti so pri laboratorijskih živalih pokazale nizko toksičnost alprazolama.

Vrednosti LD<sub>50</sub> so po peroralnem dajanju pri miših nihale od 700 do 1800 mg/kg, pri podganah pa od 300 do več kot 2000 mg/kg.

Raziskave toksičnosti pri podganah so po podaljšanem dajanju pokazale, da alprazolam v zelo velikih odmerkih (375-krat večjih od običajnega odmerka za ljudi) lahko povzroči, odvisno od višine odmerka, katarakto pri samičkah in vaskularizacijo roženice pri samčkah.

Alprazolam je glede teratogenosti uvrščen v skupino D. V prvem tromesečju nosečnosti obstaja povečana možnost anomalij.

Mutagenega ali karcinogenega učinka alprazolama niso ugotovili.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Tablete po 0,25 mg

laktoza monohidrat

koruzni škrob

krospovidon (vrsta A)

povidon K 25

magnezijev stearat (E470b)

polisorbat 80

#### Tablete po 0,5 mg

laktoza monohidrat

koruzni škrob

krospovidon (vrsta A)

povidon K 25

karmini (E120)

magnezijev stearat (E470b)

polisorbat 80



|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Alprazolam  |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

#### Tablete po 1 mg

laktoza monohidrat  
koruzni škrob  
krospovidon (vrsta A)  
povidon K 25  
patentno modro V (E131)  
magnezijev stearat (E470b)  
polisorbat 80

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PE/PVDC-folija): 30 tablet po 0,25 mg v pretisnem omotu (2 pretisna omota po 15 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PE/PVDC-folija): 30 tablet po 0,5 mg v pretisnem omotu (2 pretisna omota po 15 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PE/PVDC-folija): 30 tablet po 1 mg v pretisnem omotu (2 pretisna omota po 15 tablet), v škatli.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/93/00725/001-003

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 2. 7. 1993

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Alprazolam  |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Datum zadnjega podaljšanja: 26. 10. 2009

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

10. 10. 2024