

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

- Anksiozna stanja s simptomi depresije ali brez njih.
 - Simptomi anksioznih stanj se kažejo v obliki tesnobe, napetosti, strahu, boječnosti, nemira, slabe koncentracije, razdražljivosti, nespečnosti in/ali avtonomne hiperaktivnosti, ki lahko povzročajo različne telesne težave.
 - Depresivni simptomi, ki se lahko pojavljajo pri bolnikih z anksioznimi stanji, se kažejo kot depresivno ali disforično razpoloženje, izguba zanimanja ali zadovoljstva, zmanjšana energija, psihomotorični nemir.
- Anksiozna stanja in mešana anksiozno-depresivna stanja, ki spremljajo organska obolenja.
- Panične motnje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Odmerjanje

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 ali anksioznost s simptomi depresije	Odrasli: 0,25 do 0,5 mg 3-krat na dan Starejše ali oslabei bolniki: 0,25 mg 2- do 3-krat na dan	Odrasli: 0,5 do 4 mg na dan, v dveh ali treh odmerkih Starejše ali oslabei bolniki: 0,5 do 0,75 mg na dan, v dveh ali treh odmerkih
Panične motnje	0,5 do 1 mg 3-krat na dan (ne povečamo za več kot 1 mg v 3 do 4 dneh)	4 do 10 mg na dan, v več odmerkih

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

Prekinitev zdravljenja

Zdravljenje z alprazolamom ukinjamo postopoma; ob naglem prenehanju se namreč lahko pojavijo odtegnitveni simptomi. Ti simptomi so lahko blažje disforične reakcije, nespečnost, pa tudi hudi simptomi, kot so krči v mišicah in trebuhu, bruhanje, potenje, tremor in konvulzije. Postopno odtegotvanje je dolgotrajno. Če npr. bolnik jemlje 0,5 mg zjutraj, 0,5 mg opoldne in 1 mg zvečer, priporočajo, da se dnevni odmerek vsake tri dni zmanjša za največ 0,25 mg. Nekateri priporočajo zmanjševanje dnevnega odmerka ne glede na višino dnevnega odmerka za 0,5 mg vsake tri dni. Če se pojavijo značilni odtegnitveni simptomi, je treba ponovno vzpostaviti prejšnjo shemo odmerjanja do stabiliziranja bolnika, nato pa začeti še postopneje zmanjševati dnevne odmerke.

Bolniki, ki jemljejo dnevne odmerke alprazolama, večje od 4 mg, imajo pri zmanjševanju odmerkov več težav.

Nadzorovane študije po prihodu zdravila na trg so pokazale, da dolžina jemanja (do 6 mesecev) pri bolnikih s paničnimi napadi ni značilno vplivala na odtegnitvene simptome.

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 strotni 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

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Posebne skupine bolnikov

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

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 oslabelih 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).

Pri bolnikih s hudo depresijo ali anksioznostjo, povezano z depresijo, se benzodiazepinov ali benzodiazepinom podobnih zdravil ne sme uporabljati samih za zdravljenje depresije, saj lahko povzročijo ali poslabšajo tveganje za samomor. Pri bolnikih z znaki in simptomi depresije ali s samomorilnimi težnjami je treba alprazolam uporabljati previdno in jim predpisati primerno manjše pakiranje.

Panične motnje so bile pri nezdravljenih bolnikih povezane s primarnimi in sekundarnimi hudimi depresivnimi motnjami in povečanim številom poročil o samomoru. Pri uporabi velikih odmerkov zdravila Helex pri bolnikih s paničnimi motnjami je torej potrebna enaka previdnost kot pri uporabi kateregakoli psihotropnega zdravila pri depresivnih bolnikih ali takih, za katere obstaja sum, da imajo prikrita samomorilne misli ali načrte.

Toleranca

Po nekajtedenski zaporedni uporabi lahko nastopi zmanjšanje hipnotičnega učinka benzodiazepinov.

Odvisnost

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. Poročali so tudi o primerih zlorabe.

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, hiperakuzza, 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.

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja mora biti kratko, kot je le mogoče (glejte poglavje 4.2), odvisno od indikacije, vendar pa ne sme preseči 8 do 12 tednov pri zdravljenju anksioznosti, vključno s postopnim zmanjševanjem odmerka. Za zdravljenje, daljše od teh obdobj, se ne smemo odločiti brez ponovne ocene stanja.

Morda je koristno, da bolnika ob začetku zdravljenja obvestimo, da bo zdravljenje trajalo omejen čas in da mu natančno razložimo, kako se bo odmerek postopoma zmanjševal. Še bolj pomembno je, da se bolnik zaveda možnosti pojava povratnega učinka v procesu prekinitve zdravljenja, ker na ta način zmanjšamo anksioznost, ki bi lahko nastala ob pojavu tega učinka. Kaže, da se pri benzodiazepinih s kratkotrajnim delovanjem odtegnitveni simptomi lahko pojavijo med intervalom odmerjanja, še zlasti pri velikih odmerkih.

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

Psihiatrične in paradoksne 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 opioidi le pri bolnikih, pri katerih ni drugih možnosti zdravljenja. Pri odločitvi, da se zdravilo Helex predpiše sočasno z opioidi, 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 opioidi 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).

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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.

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

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 Neželeni učinki

Neželeni 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 ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

<i>Organski sistem po MedDRA</i>	<i>Pogostnost</i>	<i>Neželeni učinki</i>
Bolezni endokrinega sistema	občasni	hiperprolaktinemija
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšanje apetita
Psihiatrične motnje	pogosti	zmedenost, depresija
	občasni	halucinacije, bes, agresivno vedenje, sovražno vedenje, anksioznost, agitacija, spremembe libida, nespečnost, nenormalno razmišljanje, živčnost, stimulacija
Bolezni živčevja	zelo pogosti	sedacija, dremavost
	pogosti	ataksija, motnje koordinacije, poslabšanje spomina, nerazločno govorjenje, težave s koncentracijo, omotica/vrtoglavica, glavobol, omotica
	občasni	amnezija, distonija, tremor
	neznana	motnje avtonomnega živčevja
Očesne bolezni	pogosti	zamegljen vid
Bolezni prebavil	pogosti	zaprtje, navzea
	občasni	bruhanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	nenormalno delovanje jeter, zlatenica
	neznana	hepatitis
Bolezni kože in podkožja	občasni	dermatitis
	neznana	angioedem

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

<i>Organski sistem po MedDRA</i>	<i>Pogostnost</i>	<i>Neželeni učinki</i>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	mišičnoskeletna šibkost
Bolezni sečil	občasni	inkontinenca, retencija urina
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	motnje spolnosti, motnje menstruacije
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	astenija, razdražljivost
	neznana	periferni edem
Preiskave	občasni	sprememba telesne mase, zvišan očesni tlak

Uporaba (tudi v terapevtskih odmerkih) lahko vodi do fizične odvisnosti: prekinitve 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

spletna stran: 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 izpraznenje 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 koma in v zelo redkih primerih smrt.

Kot antidot se lahko uporabi flumazenil.

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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. Alprazolam izkazuje tudi antidepresivne lastnosti, ki so za klasične benzodiazepinske preparate neobičajne. Te so verjetno povezane z njegovo sposobnostjo povečanja latence spanja REM. Omenjeni učinek opazimo le pri tricikličnih antidepresivih, pri drugih benzodiazepinih pa ne.

Obstajajo številni dokazi, da alprazolam in triciklični antidepresivi učinkujejo podobno. Znižujejo število betaadrenergičnih receptorjev in prek noradrenergičnega mehanizma učinkujejo antipanično.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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 LD₅₀ 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 samčkih.

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

Mutagenega ali karcinogenega učinka alprazolama niso ugotovili.

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

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 obojnine 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.

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

Datum zadnjega podaljšanja: 26. 10. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13. 12. 2019