

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Maprazax 0,25 mg tablete  
Maprazax 0,5 mg tablete  
Maprazax 1 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tableta od 0,25 mg sadrži 89,90 mg laktoze hidrata.

Jedna tableta od 0,5 mg sadrži 89,64 mg laktoze hidrata.

Jedna tableta od 1 mg sadrži 89,08 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Maprazax 0,25 mg tablete

Bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete s urezom na jednoj strani te približnim promjerom od 7 mm.

Maprazax 0,5 mg tablete

Blijedoružičaste, okrugle, bikonveksne tablete s urezom na jednoj strani te približnim promjerom od 7 mm.

Maprazax 1 mg tablete

Blijedoljubičaste, okrugle, bikonveksne tablete s urezom na jednoj strani te približnim promjerom od 7 mm.

Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

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

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

#### 4.2 Doziranje i način primjene

### 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 optimalni učinak, doziranje treba biti individualno prilagođeno na temelju težine simptoma i odgovora bolesnika. Liječenje treba započeti s najnižom učinkovitom dozom koja odgovara određenom stanju. 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, nadzirati i dovršiti isti liječnik.

Kada se više doze propisuju starijim bolesnicima, može doći do stanja konfuzije.

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

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

*Anksioznost:* Početna doza treba biti od 0,25 mg do 0,5 mg tri puta na dan. Dozu je potrebno individualno prilagoditi. Kao doza održavanja daje se 0,5 mg do 3 mg dnevno, u podijeljenim dozama.

U slučajevima anksioznosti i agitacije povezanih s depresijom, dnevna doza može se titrirati do 3 mg, u podijeljenim dozama. Starijim i osjetljivim bolesnicima u početku se daje 0,25 mg 2-3 puta dnevno. U slučaju potrebe, doza se može postupno povisivati.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost alprazolama u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene; stoga se primjena alprazolama u ovoj dobnoj skupini ne preporučuje.

### Način primjene

Za primjenu kroz usta. Maprazax se može uzimati s hranom ili bez nje.

## **4.3 Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatnu tvar, druge benzodiazepine ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- sindrom apneje u snu;
- miastenija gravis;
- teška respiratorna insuficijencija;
- teška jetrena insuficijencija;
- akutno trovanje alkoholom ili drugim tvarima koje utječu 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 populacije**

#### *Oštećenje funkcije bubrega i jetre*

Potreban je oprez u bolesnika s oštećenjem bubrega ili blagom do umjerenom insuficijencijom jetre. Benzodiazepini se ne smiju propisivati bolesnicima s teškom jetrenom insuficijencijom zbog rizika od razvoja encefalopatije.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost alprazolama u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene; stoga se primjena alprazolama ne preporučuje.

#### *Stariji bolesnici*

Benzodiazepine i srodne lijekove treba primjenjivati oprezno u starijih bolesnika zbog rizika od sedacije i/ili slabosti u kostima i mišićima koji mogu uzrokovati padove, često s ozbiljnim posljedicama u ovoj populaciji. U starijih bolesnika ili bolesnika s lošim općim stanjem, preporučuje se pridržavanje općim načelima primjene najniže učinkovite doze kako bi se spriječio razvoj ataksije ili prekomjerne sedacije (vidjeti dio 4.2).

#### *Respiratorna insuficijencija*

Preporučuje se niža doza također u bolesnika s kroničnom respiratornom insuficijencijom zbog rizika od respiratorne depresije.

#### *Zloupotreba alkohola ili droga*

Benzodiazepine treba primjenjivati iznimno oprezno u bolesnika s anamnezom zloupotrebe alkohola ili droge/lijekova (vidjeti dio 4.5).

### **Depresija/suicidalno ponašanje**

Benzodiazepini i lijekovi slični benzodiazepinu se ne smiju propisivati sami za liječenje depresije jer mogu potaknuti ili povećati rizik od samoubojstva.

Stoga alprazolam treba koristiti s oprezom u bolesnika sa znakovima i simptomima depresivnog poremećaja ili suicidalnim tendencijama te ograničiti propisivanje lijeka u najmanjoj veličini pakiranja. 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 uzrokovati razvoj fizičke i psihičke ovisnosti. Rizik se povećava s dozom i trajanjem liječenja te je također veći u bolesnika koji su skloni zloupotrebi alkohola i droga/lijekova. Zloupotreba 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 predoziranje prilikom zlouporabe alprazolama s ostalim depresorima središnjeg živčanog sustava, uključujući opioide, druge benzodiazepine i alkohol. Ti se rizici trebaju uzeti u obzir prilikom propisivanja ili izdavanja alprazolama, a da bi se smanjili potrebno je koristiti najmanju odgovarajuću dozu i savjetovati bolesnike o pravilnom čuvanju i zbrinjavanju neiskorištenog lijeka (vidjeti dio 4.2, 4.8. i 4.9 ). Ovisnost o lijeku može se pojaviti pri terapijskim dozama i/ili u bolesnika bez čimbenika rizika. Postoji povećani rizik od ovisnosti o lijeku kada se kombinira nekoliko benzodiazepina, neovisno o indikaciji.

### **Simptomi ustezanja**

Nakon razvoja ovisnosti te u slučaju iznenadnog prekida liječenja, mogu se pojaviti simptomi ustezanja koji uključuju glavobolju, bol u mišićima, izrazitu anksioznost, napetost, nemir, agitaciju, nesanicu i razdražljivost. U teškim slučajevima mogu se javiti sljedeći simptomi: nesposobnost razumijevanja (derealizacija), depersonalizacija, hiperakuzija, obamrlost i trnci u ekstremitetima, preosjetljivost na svjetlost, buku i fizički kontakt, halucinacije ili napadaji. Simptomi ustezanja mogu se razviti nekoliko dana nakon prekida liječenja.

Tijekom postupnog prekida liječenja alprazolamom, dozu treba postupno smanjivati u skladu s dobrom liječničkom praksom kako bi se izbjegla pojava sindroma ustezanja.

### **Povratna ("rebound") anksioznost i nesаница**

Može se pojaviti prolazni sindrom 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, poremećaje spavanja i nemir. S obzirom da je rizik od simptoma ustezanja/povratnog ("rebound") učinka veći nakon naglog prekida liječenja, preporučuje se postupno smanjivati dozu.

### **Amnezija**

Benzodiazepini mogu uzrokovati anterogradnu amneziju. Ovo se stanje obično pojavljuje unutar nekoliko sati nakon uzimanja ovog lijeka. Za smanjivanje rizika bolesnik bi trebao odspavati 7 do 8 sati bez prekida nakon uzimanja lijeka (vidjeti dio 4.8).

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

Poznato je da se reakcije poput nemira, agitacije, razdražljivosti, agresije, deluzija, ispada bijesa, noćnih mora, halucinacija, psihoza, neprikladnog ponašanja i drugih oblika neodgovarajućeg ponašanja pojavljuju prilikom uporabe benzodiazepina. U tom slučaju, potrebno je prekinuti primjenu lijeka. Vjerojatnije je da će se te reakcije pojaviti u starijih osoba te u djece.

Potreban je poseban oprez prilikom propisivanja benzodiazepina bolesnicima s graničnim ili antisocijalnim poremećajem osobnosti.

### **Tolerancija**

Određeni gubitak hipnotičkog učinka benzodiazepina može se razviti nakon opetovane primjene tijekom nekoliko tjedana.

Maprazax 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 kod istodobne primjene s drugim lijekovima koji imaju depresorni 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, anestetici i sedativnim antihistaminicima. Međutim, kod istodobne primjene s narkotičkim analgeticima može se pojaviti pojačana euforija koja može uzrokovati pojačanu psihičku ovisnost.

### **Alkohol**

Ne preporučuje se unos alkohola. Kombinacija s alkoholom povećava sedativni učinak alprazolama.

### **Opioidi**

Istodobna uporaba lijekova za sedaciju poput benzodiazepina, kao što je alprazolam, ili srodnih lijekova s opioidima povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresornog učinka na SŽS. Dozu i trajanje istodobne primjene treba ograničiti (vidjeti dio 4.4).

### **Klozapin**

Kod istodobne primjene s klozapinom uvijek postoji povećani rizik od zatajenja respiratornog sustava i/ili srca.

### ***Farmakokinetičke interakcije***

#### **Inhibitori CYP3A4**

S obzirom da se alprazolam metabolizira putem određenih enzima u jetri (osobito putem CYP3A4), njegov je učinak pojačan lijekovima koji inhibiraju te enzime. Alprazolam se stoga mora uvijek primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju te lijekove, a možda će biti potrebno i smanjiti dozu alprazolama.

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

**Itrakonazol**, potentni inhibitor CYP3A4 povećava bioraspoloživost i produljuje poluvijek eliminacije alprazolama. U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima koji su primali 200 mg itrakonazola po danu te 0,8 mg alprazolama, bioraspoloživost se povećala za dva do tri puta, a poluvijek eliminacije produljen je na približno 40 sati. Uočene su promjene psihomotornih funkcija uzrokovane alprazolamom. Itrakonazol može pojačati depresorni učinak alprazolama na SŽS. Nakon prekida primjene itrakonazola, taj učinak alprazolama može se smanjiti.

Ne preporučuje se istodobna primjena sa snažnim inhibitorima CYP3A4, poput **ittrakonazola**, **ketokonazola**, **vorikonazola** i **inhibitora HIV proteaze**. Međutim, ako je potrebna istodobna primjena alprazolama i snažnog inhibitora CYP3A4, doza alprazolama se mora smanjiti na polovicu ili trećinu preporučene doze.

**Fluvoksamin** produljuje poluvijek eliminacije alprazolama za 20 do 34 sata te dvostruko povećava bioraspoloživost. Kod istodobne primjene preporučuje se dati polovicu preporučene doze alprazolama.

**Fluoksetin** ima umjereni inhibicijski učinak na metabolizam alprazolama što rezultira povišenim plazmatskim koncentracijama. Pri istodobnoj primjeni pojačavaju se psihomotorički učinci alprazolama. Može biti potrebna prilagodba doze.

**Eritromicin** inhibira metabolizam alprazolama te povećava bioraspoloživost alprazolama za približno 50%. Može biti potrebna prilagodba doze.

**Drugi CYP3A4 inhibitori** koji mogu povećati plazmatsku koncentraciju alprazolama su: **klaritromicin**,

**telitromicin, diltiazem i flukonazol.** Može biti potrebno smanjenje doze.

**Cimetidin** smanjuje klirens alprazolama što može pojačati učinak. Klinički značaj te interakcije još nije utvrđen.

#### ***Induktori CYP3A4***

S obzirom da se alprazolam metabolizira putem CYP3A4 enzima, induktor tog enzima može pojačati metabolizam alprazolama.

Interakcije koje uključuju **inhibitor HIV proteaze (ritonavir)** i alprazolam su kompleksne i ovisne o vremenu. Kratkoročno gledano, niska doza ritonavira rezultira većim padom klirensa alprazolama, produljenjem poluvijeka njegove eliminacije te pojačanim kliničkim učincima. Međutim, 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 plazmatske koncentracije alprazolama od bolesnika koji uzimaju alprazolam kao monoterapiju, vjerojatno zbog indukcije metabolizma. Klinički značaj te interakcije još nije utvrđen.

Pokazalo se da **karbamazepin** inducira metabolizam alprazolama što rezultira smanjenim učinkom. Klinički značaj te interakcije još nije utvrđen. Slični učinci mogu se očekivati kod istodobne primjene s rifampicinom ili gospinom travom.

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

Povišene plazmatske koncentracije **digoksina** uočene su kod istodobne primjene alprazolama, osobito u starijih bolesnika (>65 godina starosti). Stoga je potrebno pomno nadzirati bolesnike koji istodobno uzimaju alprazolam i digoksin radi znakova i simptoma trovanja digoksinom.

Bolesnike treba pripremiti na pojačani učinak **miorelaksansa** (rizik od pada) kod istodobne primjene s alprazolamom, osobito na početku liječenja.

#### ***Potrebno je izbjegavati sljedeće kombinacije***

**Dekstropropoksifen** može inhibirati metabolizam/smanjiti klirens alprazolama s posljedičnim porastom plazmatske koncentracije što uzrokuje pojačani učinak alprazolama. Istodobnu primjenu s dekstropropoksifenom treba izbjegavati jer postoji rizik od razvoja respiratorne depresije (vidjeti dio 4.4).

#### ***Sljedeće kombinacije mogu zahtijevati prilagodbu doze***

Na početku liječenja alprazolamom, **imipramin** i njegov metabolit desmetilimipramin mogu doseći 30% više plazmatske koncentracije zbog inhibicije metabolizma.

**Nefazodon** inhibira oksidaciju alprazolama putem CYP3A4, što rezultira udvostručenjem plazmatske koncentracije i pojačanim učinkom alprazolama. Potrebno je uzeti u obzir smanjenje doze alprazolama za 50%.

#### ***Interakcije koje treba uzeti u obzir prilikom prilagodbe doze***

**Kontraceptivi:** tablete za sprječavanje začeća mogu inhibirati metabolizam benzodiazepina i oksidaciju alprazolama što rezultira povišenom plazmatskom koncentracijom te pojačanim učinkom alprazolama.

**Omeprazol** može inhibirati metabolizam alprazolama što dovodi do povećanje plazmatske koncentracije te pojačanog učinka alprazolama.

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



## **Trudnoća**

Velika količina podataka na temelju kohortnih studija ukazuje da izloženost benzodiazepinima tijekom prvog tromjesečja nije povezana s povećanim rizikom od teških oštećenja fetusa. Međutim, neka od ranijih epidemioloških istraživanja o izloženosti u ljudi pokazala su da postoji povećani rizik od rascjepa nepca. Podaci pokazuju da je rizik od rođenja djeteta s rascjepom nepca nakon izloženosti majke benzodiazepinima tijekom trudnoće manji od 2/1000 u usporedbi s incidencijom u općoj populaciji (1/1000).

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

Kada su benzodiazepini medicinski indicirani tijekom posljednjeg razdoblja trudnoće čak i pri niskim dozama, može se javiti sindrom mlohavog djeteta (engl. "floppy infant syndrome") u vidu aksijalne hipotonije i oslabljenog refleksa sisanja uz smanjen prirast tjelesne težine. Ti su simptomi reverzibilni, ali može proći od 1 do 3 tjedna da se povuku, uzimajući u obzir poluvijek lijeka. Pri visokim dozama, u novorođenčadi se mogu pojaviti respiratorna depresija ili apneja i hipotermija. Nekoliko dana nakon rođenja moguće je uočiti neonatalne simptome ustezanja s hiperekscitabilnošću, agitacijom i tremorom čak i ako je odsutan sindrom mlohavog djeteta. Pojava simptoma ustezanja ovisi o poluvijeku lijeka. Uzimajući u obzir prethodno navedene podatke, primjenu alprazolama tijekom trudnoće treba uzeti u obzir samo ako se strogo slijede odobrene indikacije i doziranje lijeka te ako je liječenje apsolutno neophodno.

Liječnici koji propisuju alprazolam ženama u reproduktivnoj dobi moraju upozoriti svoje bolesnice da ih kontaktiraju ako misle da su trudne ili planiraju trudnoću kako bi prekinuli liječenje.

Zbog njegovog farmakološkog učinka mogu se očekivati učinci alprazolama na novorođenče (hipotermija, hipotonija i umjerena respiratorna depresija). Stoga, uporaba alprazolama u vrijeme porođaja dopuštena je samo u slučaju kritične indikacije. Nadalje, djeca majki koje su uzimale benzodiazepine redovito na kraju trudnoće mogu pokazivati simptome ustezanja tijekom postnatalnog razdoblja.

Ako je nužno uzimati alprazolam tijekom posljednjeg razdoblja trudnoće, potrebno je izbjegavati visoke doze te nakon poroda nadzirati novorođenče radi moguće pojave simptoma ustezanja i /ili pojave sindroma mlohavog djeteta.

Ako će se alprazolam primjenjivati tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni tijekom primjene alprazolama, bolesnicu treba upozoriti na moguće oštećenje fetusa.

## **Dojenje**

Alprazolam se izlučuje u malim količinama 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 Maprazax 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 oštećenje funkcija mišića mogu negativno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U slučaju nedovoljnog sna, smanjenje pozornosti može biti jače izraženo.

Bolesnike treba upozoriti na tu opasnost i savjetovati im da ne voze za vrijeme liječenja i ne bave se drugim opasnim aktivnostima. Ti se učinci mogu pojačati konzumacijom alkohola (vidjeti dio 4.5).

### **4.8 Nuspojave**

Nuspojave uočene tijekom liječenja alprazolamom prikazane su sa sljedećom učestalošću pojavljivanja: 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).

Klasa organskog sustava prema MedDRA-i	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
<b>Endokrini poremećaji</b>						Hiperprolaktinemija*
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		Smanjeni apetit				Anoreksija, povećani apetit
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	Depresija	Konfuzno stanje, dezorijentacija, smanjeni libido, anksioznost, nesanica, nervoza, pojačani libido*	Manija (vidjeti dio 4.4), * halucinacije* bijes*, agitacija*, ovisnost o lijeku			Hipomanija*, agresivno/neprijateljsko ponašanje*, agresivnost* iluzije*, psihomotorna hiperaktivnost*, zlouporaba droga*
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	Sedacija, somnolencija, ataksija, poremećaj pamćenja, dizartrija, omaglica, glavobolja omamljenost	Poremećaj ravnoteže, poremećaj koordinacije, poremećaj pozornosti, hipersomnija, letargija, tremor, ošamućenost	Amnezija			Nestabilnost autonomnog živčanog sustava*, distonija*, usporeno vrijeme reakcije, nepovezan govor, hipotonija
<b>Poremećaji oka</b>		Zamućen vid				
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Konstipacija, suha usta	Mučnina	Povraćanje, proljev			Poremećaji probavnog sustava*, disfagija
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>						Hepatitis*, abnormalna jetrena funkcija*, žutica*
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Dermatitis*				Angioedem*, reakcija fotoosjetljivosti*
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>			Mišićna slabost			
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>			Inkontinencija*			Retencija urina*
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>		Seksualna disfunkcija*	Neredovite menstruacije*			



<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	Umor, razdražljivost		Sindrom ustezanja od lijeka*			Periferni edem*
<b>Pretrage</b>		smanjena tjelesna težina, povećana tjelesna težina				Povišeni intraokularni tlak*

\* nuspojava identificirana nakon stavljanja lijeka u promet

### **Depresija**

Prethodno postojeća depresija može se razotkriti u sklonih pojedinaca tijekom uporabe benzodiazepina.

### **Psihijatrijske i „paradoksalne“ reakcije**

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

### **Ovisnost**

Uzimanje ovog lijeka (čak i pri terapijskim dozama) može uzrokovati razvoj psihičke ovisnosti. Prekid terapije može rezultirati simptomima ustezanja od lijeka te može doći do pogoršanja bolesti uslijed naglog prekida uzimanja lijeka ("rebound" učinak) (vidjeti dio 4.4). Može doći do fizičke ovisnosti o lijeku. Zabilježena je zlouporaba benzodiazepina.

### **Amnezija**

Anterogradna amnezija može se pojaviti pri terapijskim dozama, s povećanim rizikom pri primjeni viših doza.

Amnezija može biti povezana s neprikladnim ponašanjem (vidjeti dio 4.4).

### **Prijavljivanje sumnji na nuspojave**

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 s drugim benzodiazepinima, predoziranje alprazolamom ne bi smjelo biti opasno po život osim ako se ne kombinira s drugim depresorima SŽS-a (uključujući alkohol). U slučaju predoziranja bilo kojim lijekom, uvijek treba imati na umu mogućnosti da je bolesnik uzeo više od jednog lijeka.

### **Simptomi**

Predoziiranje benzodiazepinima obično se očituje različitim stupnjevima depresije središnjeg živčanog sustava, od omamljenosti do kome.

U blagim slučajevima simptomi uključuju omamljenost, mentalnu konfuziju i letargiju, a u ozbiljnijim slučajevima simptomi mogu uključivati ataksiju, omaglicu, dizatriju, slabost mišića, hipotoniju, hipotenziju, respiratornu depresiju, paradoksalne reakcije poput nemira, agresivnosti i halucinacija, eventualno miozu ili midrijazu, rijetko komu te vrlo rijetko smrt.

Anksioznost i halucinacije su češće kada se uzima alprazolam u usporedbi s drugim benzodiazepinima. Pri višim dozama, mogu se pojaviti respiratorna depresija te pad krvnog tlaka. Mogu se pojaviti čak i napadaji i učinci na srce poput tahikardije i hipotermije, te također mučnina i povraćanje.

### **Toksičnost**

25 - 50 mg u kombinaciji s alkoholom (2 ‰ u krvi) uzrokovalo je smrtonosnu toksičnost u odraslih. U osmogodišnjaka 0,3 mg/kg uzrokovalo je umjereno jaku intoksikaciju. U trinaestogodišnjaka 10 mg uzrokovalo tešku intoksikaciju. Kod odraslih bolesnika doza od 15 mg (s alkoholom) uzrokovala je tešku intoksikaciju dok je doza od 20 do 40 mg također u odraslih uzrokovala umjereno tešku intoksikaciju.

### **Zbrinjavanje bolesnika**

Bolesnike s blagim znakovima trovanja treba pustiti da odspavaju, uz nadzor liječnika. U teškim slučajevima preporuča se ispiranje želuca uz zaštitu dišnih putova intubacijom ako bolesnik nije pri svijesti. Ako je bolesnik pri svijesti, preporučuje se potaknuti povraćanje (unutar jednog sata). Uobičajena je praksa da se aktivni ugljen koristi za smanjenje apsorpcije ako se ispiranje želuca pokaže neuspješnim. Potrebno je obratiti posebnu pozornost na respiratornu i kardiovaskularnu funkciju podupiranjem disanja i krvotoka u intenzivnoj njezi. U teškim slučajevima potrebno je uzeti u obzir liječenje antagonistima benzodiazepina (primjerice flumazenilom) ali savjetuje se neprekidna infuzija radi duljeg trajanja djelovanja benzodiazepina (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijekova za flumazenil za upute o doziranju). Flumazenil može povećati rizik od razvoja konvulzija. Forsirana dijaliza i hemodijaliza nemaju učinka.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Psiholeptici, derivati benzodiazepina.  
ATK oznaka : N05BA12

#### Mehanizam djelovanja

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

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Lijek ima brzodjelujući učinak na česte simptome anksioznosti poput agitacije, nemira i napetosti. Omamljenost je rijetka u terapijskim dozama. U anksiolitičkim dozama alprazolam ne uzrokuje slabost mišića ili može uzrokovati blagu mišićnu slabost.

Alprazolam skraćuje REM fazu sna te produljuje latenciju REM faze sna ovisno o dozi. Prijavljen je razvoj tolerancije u odnosu na sedativni učinak, ali ne i na anksiolitički učinak alprazolama.

### **5.2 Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost alprazolama nakon oralnog unosa iznosi oko 90%. Unos hrane odgađa apsorpciju alprazolama bez promjene apsorbirane količine. Vršne plazmatske koncentracije alprazolama postižu se 1 do 2 sata nakon primjene lijeka. Plazmatska koncentracija je proporcionalna primijenjenoj dozi.

#### Distribucija

Vežanje alprazolama na proteine je otprilike 70%, klirens je približno 1 ml/min/kg, a volumen distribucije je približno 1 l/kg. Alprazolam ne inducira jetrene enzime ili uzrokuje samo slabu indukciju enzima.

### Biotransformacija

Alprazolam se opsežno metabolizira u jetri, uglavnom hidroksilacijom u alfa-hidroksialprazolam i 4-hidroksialprazolam. Ti se metaboliti potom glukuroniziraju prije izlučivanja urinom.

### Eliminacija

Poluvijek eliminacije alprazolama je otprilike 12 sati te je produljen u bolesnika s oštećenjem jetre. Glavni metaboliti su biološki aktivni te su prisutni u niskim koncentracijama, a eliminiraju se podjednakom brzinom zbog čega ne doprinose značajno farmakološkom učinku.

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

### Genotoksičnost i mutagenost

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

### Kronična toksičnost i kancerogenost

Izloženost značajno većim dozama alprazolama od doze preporučene za ljude nije pokazala kancerogenost nakon dvije godine primjene u štakora i miševa. U obje vrste, zabilježena je stopa preživljavanja ovisna o dozi. U štakora je uočena tendencija ka povećanju broja slučajeva katarakte nakon 11 mjeseci tretiranja (kod ženki) te vaskularizacija rožnice (kod mužjaka). Ti rezultati nisu važni za izloženost kod ljudi.

### Reproduktivna i razvojna toksičnost

Pri izloženosti koja značajno premašuje najvišu izloženost u ljudi (5 mg/kg/dan), alprazolam nije narušio plodnost kod mužjaka štakora. Nakon izloženosti gravidnih ženki istoj dozi, uočeno je blago smanjenje postpartalnog preživljavanja mladunčadi.

Vrlo visoke doze alprazolama u gravidnih ženki štakora i kunića povezane su s povećanom incidencijom fetusne smrti, malformacija skeleta te zaostajanja u razvoju fetusa.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

laktoza hidrat  
škrob, prethodno geliran  
polisorbat  
krospovidon  
povidon  
magnezijev stearat  
boja eritrozina aluminij lake (E127) (jačine 0,5 mg i 1 mg)  
boja indigotina aluminij lake (E132) (samo jačina 1 mg)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

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

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

Maprazax tablete pakirane su u blistere od PVC/PVDC/aluminijska folije.  
Dostupne su kutije s 30, 90 i 100 tableta.  
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

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

Alkaloid – INT d.o.o.  
Šlandrova ulica 4  
1231 Ljubljana – Črnuče, Slovenija  
Tel: +386 1 300 42 90  
Fax: +386 1 300 42 91  
e-mail: [info@alkaloid.si](mailto:info@alkaloid.si)

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

Maprazax 0,25 mg tablete: HR-H-713755466  
Maprazax 0,5 mg tablete: HR-H-872999575  
Maprazax 1 mg tablete: HR-H-311121344

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

10. listopada 2018./15. ožujka 2023.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

02. studenog 2023.