

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Maprazax 0,25 mg tablete  
Maprazax 0,5 mg tablete  
Maprazax 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: laktoza monohidrat

Ena 0,25-miligramska tableta vsebuje 89,90 mg laktoze monohidrata.

Ena 0,5-miligramska tableta vsebuje 89,64 mg laktoze monohidrata.

Ena 1-miligramska tableta vsebuje 89,08 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

#### **Maprazax 0,25 mg tablete**

Bele do skoraj bele, okrogle, bikonveksne tablete, z zarezo na eni strani in približnim premerom 7 mm.

#### **Maprazax 0,5 mg tablete**

Bledo rožnate, okrogle, bikonveksne tablete, z zarezo na eni strani in približnim premerom 7 mm.

#### **Maprazax 1 mg tablete**

Bledo vijoličaste, okrogle, bikonveksne tablete, z zarezo na eni strani in približnim premerom 7 mm.

Zareza ni namenjena delitvi tablete.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Napadi panike z agorafobijo ali brez nje.

Stanja tesnobe različne jakosti, vključno s stanji, povezanimi z depresijo.

Agitacija, nemir in napetost, ki jih lahko spremljajo psihosomatski simptomi.

Tesnoba, ki spremlja depresivno motnjo pri začetnem zdravljenju depresije.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Za optimalen terapevtski odziv bolnika je treba odmerjanje individualno prilagoditi glede na resnost simptomov. Zdravljenje je treba začeti z najmanjšim učinkovitim odmerkom, ki ustreza določenemu stanju.

Pri bolnikih, pri katerih je treba odmerek povečati, je potrebna previdnost, da bi se izognili morebitnim neželenim učinkom.

Zdravljenje tesnobe z zdravili mora biti vedno dopolnilo k psihoterapiji. Pri zdravljenju napadov panike pa je lahko farmakološko zdravljenje primarno.

Na splošno bodo bolniki, ki predhodno niso prejemali psihotropnih zdravil, potrebovali manjše odmerke kot tisti, ki so bili zdravljeni na ta način.

Priporoča se, da se pri starejših in/ali oslabelih bolnikih upošteva splošno načelo uporabe najmanjšega učinkovitega odmerka, da se prepreči pojav ataksije ali čezmerne sedacije.

Če je mogoče, naj zdravljenje začne, spremlja in konča isti zdravnik.

Če so starejšim bolnikom predpisani večji odmerki, se lahko pojavi stanje zmedenosti.

#### *Napadi panike*

Zdravljenje pri teh bolnikih se mora začeti z začetnim odmerkom od 0,50 mg do 1 mg pred spanjem. Odmerek zdravila je nato treba prilagoditi odzivu bolnika. Odmerek se lahko povečuje za 1 mg na vsake 3 do 4 dni. Vzdrževalni odmerek se lahko titrira do 6 mg na dan, deljen v 3 do 4 odmerke.

#### *Tesnoba*

Začetni odmerek mora biti od 0,25 mg do 0,50 mg trikrat na dan. Odmerek zdravila se nato lahko poveča glede na potrebe bolnika. Običajni vzdrževalni odmerek je 0,5 mg do največjega dnevnega odmerka 3 mg v deljenih odmerkih.

V primeru tesnobe in vznemirjenosti, povezanih z depresijo, se lahko dnevni odmerek titrira do 3 mg v deljenih odmerkih.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost alprazolama pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani; uporaba alprazolama zato ni priporočena.

#### *Starejši in bolniki, občutljivi na sedativne učinke alprazolama*

Pri zdravljenju napadov panike se lahko daje največ 4,5 mg na dan v deljenih odmerkih. Začetni odmerek pri zdravljenju anksiozne motnje mora biti 0,25 mg od 2 do 3-krat na dan in se lahko po potrebi postopoma poveča.

#### Trajanje zdravljenja

Zdravljenje mora trajati čim krajši čas. Priporoča se, da se ob koncu obdobja zdravljenja, ki ni daljše od štirih tednov, ponovno ocenita bolnikovo stanje in potreba za nadaljnje zdravljenje, še zlasti če bolnik nima simptomov. Celotno trajanje zdravljenja pri tesnobi ne sme biti daljše od 8 do 12 tednov, vključno z obdobjem zmanjševanja odmerka za postopno prenehanje zdravljenja.

#### Prenehanje zdravljenja

Da bi se izognili pojavu odtegnitvenega sindroma, je treba odmerek zmanjševati postopoma (glejte poglavje 4.4).

Odmerek se lahko zmanjšuje za 0,5 mg na teden, v nekaterih primerih pa celo v manjših korakih.

Pri nenadni ukinitvi benzodiazepinov se lahko pojavijo parestezije, motnje zaznavanja in depersonalizacija, ki trajajo en teden ali dva. Prav tako so pri nenadni ukinitvi benzodiazepinov poročali o odtegnitvenih simptomih, kot sta blaga disforija in nespečnost, ter krčih mišic in želodca, bruhanju, znojenju in tremorju. V nekaterih primerih so poročali tudi o konvulzijah.

#### Način uporabe

Za peroralno uporabo. Zdravilo Maprazax se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino, druge benzodiazepine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- sindrom apneje v spanju,
- miastenija gravis,
- huda dihalna insuficienca,
- huda insuficienca jeter,
- akutna zastrupitev z alkoholom ali drugimi snovmi, ki vplivajo na CŽS.

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

#### **Posebne skupine bolnikov**

##### *Okvara ledvic in jeter*

Pri bolnikih z okvaro ledvic ali blago do zmerno okvaro jeter je potrebna previdnost. Benzodiazepini se zaradi tveganja za razvoj encefalopatije ne smejo predpisovati pri bolnikih s hudo insuficienco jeter.

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost alprazolama pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani; uporaba alprazolama zato ni priporočena.

##### *Starejši bolniki*

Benzodiazepine in sorodna zdravila je treba pri starejših bolnikih uporabljati previdno zaradi tveganja za sedacijo in/ali šibkost kosti in mišic, kar lahko povzroči padce, ki imajo pri tej populaciji pogosto resne posledice. Pri starejših bolnikih ali bolnikih s slabim splošnim stanjem se priporoča upoštevanje splošnega načela uporabe najmanjšega učinkovitega odmerka, da bi preprečili nastanek ataksije ali čezmerne sedacije (glejte poglavje 4.2).

##### *Kronična dihalna insuficienca*

Manjši odmerek se priporoča tudi pri bolnikih s kronično dihalno insuficienco zaradi tveganja za respiratorno depresijo.

##### *Anamneza zlorabe alkohola ali drog*

Pri bolnikih z anamnezo zlorabe alkohola ali drog je treba benzodiazepine uporabljati skrajno previdno (glejte poglavje 4.5).

#### **Depresija/tesnoba**

Benzodiazepini se ne smejo uporabljati za primarno zdravljenje duševnih motenj.

Benzodiazepini niso primerni za primarno zdravljenje hude depresije in se ne smejo uporabljati kot samostojno zdravilo pri zdravljenju tesnobe, povezane s hudo depresijo, ker bi lahko taki bolniki storili samomor. Alprazolam je treba uporabljati previdno, velikost predpisovanja pa mora biti pri bolnikih z znaki in simptomi depresivne motnje ali samomorilskimi težnjami omejena.

#### **Odvisnost**

Dolgotrajna uporaba benzodiazepinov lahko povzroči nastanek telesne in psihične odvisnosti. Tveganje se povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja, večje pa je tudi pri bolnikih, nagnjenih k zlorabi alkohola in drog. Odvisnost od zdravila se lahko pojavi pri terapevtskih odmerkih in/ali bolnikih brez dejavnikov tveganja. Tveganje za odvisnost od zdravila je večje pri sočasni uporabi več benzodiazepinov, ne glede na indikacijo. Poročali so tudi o primerih zlorabe zdravila.

#### **Odtegnitveni simptomi**

Ko se razvije zasvojenost, se v primeru nenadne prekinitve zdravljenja lahko pojavijo odtegnitveni simptomi, vključno z glavobolom, bolečino v mišicah, izrazito tesnobo, napetostjo, nemirrom,

vznemirjenostjo, nespečnostjo in razdražljivostjo. V hudih primerih se lahko pojavijo naslednji simptomi: nezmožnost razumevanja (derealizacija), depersonalizacija, hiperakuza, mravljinčenje in odrevenelost udov, preobčutljivost na svetlobo, hrup in telesni stik, halucinacije ali konvulzije. Odtegnitveni simptomi se lahko pojavijo več dni po prenehanju zdravljenja.

Med postopnim prenehanjem zdravljenja z alprazolamom je treba odmerek skladno z dobro medicinsko prakso zmanjševati postopoma, da se prepreči pojav odtegnitvenega sindroma. Priporoča se, da se dnevni odmerek alprazolama ne zmanjša za več kot 0,5 mg na vsake tri dni. Pri nekaterih bolnikih bo lahko potrebno še počasnejše zmanjševanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

### **Povratna nespečnost in tesnoba**

Ob prekinitvi zdravljenja se lahko pojavi prehodni sindrom z okrepljenimi simptomi, ki so privedli do zdravljenja z benzodiazepini. Spremljajo ga lahko druge reakcije, vključno s spremembami razpoloženja, tesnobo, motnjami spanja in nemirom. Ker je tveganje za odtegnitvene pojave/povratne pojave večje po nenadni prekinitvi zdravljenja, je priporočljivo odmerek zmanjšati postopoma.

### **Trajanje zdravljenja**

Zdravljenje mora trajati čim krajši čas (glejte poglavje 4.2), odvisno od indikacije, in ne sme biti daljše od 8 do 12 tednov, vključno z obdobjem postopnega prenehanja zdravljenja. Daljša uporaba od navedene zahteva ponovno oceno bolnikovega stanja.

Bolnike bi bilo koristno seznaniti z omejeno dolžino zdravljenja in jim natančno razložiti, kako se bo odmerek postopoma zmanjševal. Poleg tega je pomembno, da je bolnik seznanjen z možnostjo pojava povratnega učinka, da bi zmanjšali zaskrbljenost glede simptomov, ki se lahko pojavijo pri prenehanju zdravljenja. Obstajajo dokazi, da se lahko pri kratko delujočih benzodiazepinih odtegnitveni simptomi pojavijo pri terapevtskih odmerkih, še zlasti pri večjih odmerkih.

Dolgo delujoči benzodiazepini se ne smejo zamenjati s kratko delujočimi benzodiazepini, ker se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi.

### **Amnezija**

Benzodiazepini lahko povzročijo anterogradno amnezijo. To stanje se običajno pojavi v nekaj urah po zaužitju zdravila. Za zmanjšanje tveganja mora bolnik po zaužitju zdravila nepretrgano spati od 7 do 8 ur (glejte poglavje 4.8).

### **Psihiatrične in paradokсне reakcije**

Pri uporabi benzodiazepinov se lahko pojavijo reakcije, kot so nemir, agitacija, razdražljivost, agresivnost, blodnje, besnenje, nočne more, halucinacije, psihoze, neprimerno vedenje in druge oblike neprimerne vedenja. Če se take reakcije pojavijo, je treba prenehati z uporabo zdravila. Pogosteje se pojavijo pri starejših in otrocih.

Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju benzodiazepinov bolnikom z mejno ali antisocialno osebnostno motnjo.

### **Toleranca**

Po nekaj tedenski redni uporabi se lahko hipnotični učinek benzodiazepinov zmanjša.

Pri bolnikih z depresijo so poročali o epizodah hipomanije in manije, povezanih z uporabo alprazolama.

Napadi panike so običajno povezani s primarno ali sekundarno depresivno motnjo, pri nezdravljenih bolnikih pa je povečano tveganje za samomor. Zato je potrebna previdnost pri uporabi večjih odmerkov alprazolama za zdravljenje bolnikov s paničnimi motnjami in uporabi katerega koli psihotropnega zdravila za zdravljenje depresivnih bolnikov ali bolnikov, pri katerih je pričakovati skrite samomorilne misli ali načrte.

### **Tveganje ob sočasni uporabi opioidov**

Sočasna uporaba zdravila Maprazax in opioidov lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj mora biti sočasno predpisovanje sedativov, kot so benzodiazepini ali sorodna

zdravila, na primer zdravilo Maprazax, in opioidov pridržano za bolnike, pri katerih druge možnosti zdravljenja ne pridejo v poštev. Če je sprejeta odločitev za sočasno predpisovanje zdravila Maprazax in opioidov, je treba uporabiti najmanjši učinkovit odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše (glejte tudi splošno priporočilo za odmerjanje v poglavju 4.2).

Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov respiratorne depresije in sedacije. S tega vidika se močno priporoča seznanitev bolnikov in njihovih skrbnikov (če je smiselno) s temi simptomi (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Maprazax 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**

### ***Farmakodinamične interakcije***

#### **Psihotropna zdravila**

Previdnost je potrebna pri sočasnem dajanju z drugimi zdravili, ki zavirajo delovanje osrednjega živčevja (OŽS), npr. antipsihotikov (nevroleptikov), hipnotikov, anksiolitikov/sedativov, antidepressivov, narkotičnih analgetikov, antiepileptikov, anestetikov in sedativnih antihistaminikov. Pri sočasni uporabi z narkotičnimi analgetiki pa se lahko pojavi zvečana euforia, ki lahko vodi v večjo psihično odvisnost.

#### **Alkohol**

Uživanje alkohola ni priporočljivo. Kombinacija z alkoholom poveča sedativni učinek alprazolama.

#### **Opioidi**

Sočasna uporaba sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, na primer zdravilo Maprazax, z opioidi zaradi aditivnih zaviralnih učinkov na OŽS poveča tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Odmerjanje in trajanje sočasne uporabe morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

To je še zlasti mogoče pričakovati pri starejših bolnikih. Odmerek mora biti čim manjši, trajanje zdravljenja pa čim krajše.

#### **Klozapin**

Pri sočasnem dajanju s klozapinom je povečano tveganje za respiratorno in/ali srčno popuščanje.

### ***Farmakokinetične interakcije***

#### ***Zaviralci encima CYP3A4***

Ker se alprazolam presnavlja preko nekaterih encimov v jetrih (zlasti preko encima CYP3A4), njegov učinek okrepijo zdravila, ki zavirajo te encime. Alprazolam je zato treba pri bolnikih, ki jemljejo ta zdravila, uporabljati previdno in odmerek alprazolama po potrebi zmanjšati.

Podatki iz kliničnih preskušanj alprazolama, študij *in vitro* in kliničnih študij z zdravili, ki se presnavljajo na podoben način kot alprazolam, so pokazali različno stopnjo interakcij in možnost interakcij med številnimi zdravili in alprazolamom.

**Itrakonazol**, močan zaviralec encima CYP3A4, povečuje biološko uporabnost alprazolama in podaljšuje njegov razpolovni čas izločanja. V študiji pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli 200 mg itrakonazola in 0,8 mg alprazolama na dan, se je biološka uporabnost povečala od dvakrat do trikrat, razpolovni čas izločanja pa se je podaljšal na približno 40 ur. Ugotovljene so bili spremembe psihomotoričnih funkcij, ki jih je povzročil alprazolam. Itrakonazol lahko poveča depresivni učinek alprazolama na OŽS. Po prekinitvi vnosa itrakonazola se lahko ta učinek alprazolama zmanjša.

Sočasno dajanje z močnimi zaviralci encima CYP3A4, na primer **ittrakonazolom**, **ketokonazolom**,

**vorikonazolom** in **zaviralci proteaze HIV**, ni priporočljivo. Če pa je sočasno dajanje alprazolama in močnega zaviralca encima CYP3A4 potrebno, je treba odmerek alprazolama zmanjšati na polovico do tretjino priporočenega odmerka.

**Fluvoksamin** podaljša razpolovni čas izločanja alprazolama za 20 do 34 ur in poveča njegovo biološko uporabnost za dvakrat. Pri sočasni uporabi se priporoča dajanje polovice priporočenega odmerka alprazolama.

**Fluoksetin** ima zmeren učinek na presnovo alprazolama in poveča njegovo plazemsko koncentracijo. Ob sočasni uporabi je mogoče pričakovati povečane psihomotorične učinke alprazolama. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka.

**Eritromicin** zavira presnovo alprazolama in poveča njegovo biološko uporabnost za približno 50 %. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka.

**Drugi zaviralci encima CYP3A4**, ki lahko povečajo plazemsko koncentracijo alprazolama, so **klaritromicin**, **telitromicin**, **diltiazem** in **flukonazol**. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka.

**Cimetidin** zmanjša očistek alprazolama in lahko s tem poveča njegov učinek. Klinični pomen te interakcije še ni bil ugotovljen.

#### ***Induktorji encima CYP3A4***

Ker se alprazolam presnavlja preko encima CYP3A4, lahko induktorji tega encima povečajo presnovo alprazolama.

Interakcije, pri katerih sta udeležena **zaviralec proteaze HIV (ritonavir)** in alprazolam, so kompleksne in odvisne od časa. Kratkoročno majhen odmerek ritonavirja močno zmanjša očistek alprazolama, podaljša njegov razpolovni čas izločanja in poveča njegove klinične učinke. Po dolgotrajni izpostavljenosti ritonavirju pa to inhibicijo uravnovesi indukcija encimov CYP3A. Ta interakcija lahko zahteva prilagoditev odmerka ali prekinitve zdravljenja z alprazolamom.

Bolniki, ki sočasno jemljejo alprazolam in **teofilin**, imajo bistveno nižjo plazemsko koncentracijo alprazolama kot bolniki, ki jemljejo alprazolam kot samostojno zdravilo, verjetno zaradi indukcije presnove. Klinični pomen te interakcije še ni bil ugotovljen.

**Karbamazepin** dokazano inducira presnovo alprazolama in s tem zmanjša njegov učinek. Klinični pomen te interakcije še ni bil ugotovljen. Podobne učinke je mogoče pričakovati pri sočasni uporabi z rifampicinom ali šentjanževko.

#### ***Učinek alprazolama na farmakokinetiko drugih zdravil***

Pri sočasni uporabi alprazolama so bile zlasti pri starejših bolniki ugotovljene zvišane plazemske koncentracije **digoksina**. Zato je treba pri bolnikih, ki sočasno jemljejo alprazolam in digoksin, skrbno spremljati morebiten pojav znakov in simptomov zastrupitve z digoksinom.

Bolniki morajo biti pri sočasni uporabi z alprazolamom pripravljene na povečan učinek **miorelaksantov** (tveganje za padec), še zlasti na začetku zdravljenja.

#### ***Izogibati se je treba naslednjim kombinacijam***

**Dekstropropoksifen** lahko zavira presnovo/zmanjša očistek alprazolama in tako povzroči zvišanje njegove plazemske koncentracije, zaradi česar se poveča učinek alprazolama. Sočasnemu dajanju z dekstropropoksifenom se je treba izogibati, saj obstaja tveganje za nastanek respiratorne depresije (glejte poglavje 4.4).

#### ***Naslednje kombinacije lahko zahtevajo prilagoditev odmerka***

Na začetku zdravljenja z alprazolamom lahko **imipramin** in njegov presnovek desmetilimipramin zaradi

zaviranja presnove dosežeta za 30 % višje plazemske koncentracije.

**Nefazodon** zavira oksidacijo alprazolama preko CYP3A4, zaradi česar se podvoji plazemska koncentracija in poveča učinek alprazolama. Smiselno je razmisliti o zmanjšanju odmerka alprazolama za 50 %.

#### ***Interakcije, ki jih je treba upoštevati pri prilagajanju odmerka***

**Kontraceptivi:** tablete za preprečevanje zanositve lahko zavirajo presnovo benzodiazepinov in oksidacijo alprazolama, zaradi česar se zviša plazemska koncentracija alprazolama in okrepi njegov učinek.

**Omeprazol** lahko zavira presnovo alprazolama, zaradi česar se zviša plazemska koncentracija alprazolama in okrepi njegov učinek.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### **Nosečnost**

Velike količine podatkov iz kohortnih študij kažejo, da izpostavljenost benzodiazepinom v prvem trimesečju ni povezana s povečanim tveganjem za hudo poškodbo ploda. V nekaterih starejših epidemioloških študijah spremljanja človeške izpostavljenosti pa se je pokazalo povečano tveganje za razcepljeno nebo. Podatki kažejo, da je tveganje za rojstvo otroka z razcepljenim nebom po izpostavljenosti matere benzodiazepinom med nosečnostjo manjše od 2/1.000 v primerjavi z incidenco v splošni populaciji (1/1.000).

Uporaba velikih odmerkov benzodiazepinov v drugem in/ali tretjem trimesečju nosečnosti je povezana z zmanjšanjem aktivnega premikanja plodu in variabilnosti srčnega ritma pri plodu. Če je zdravljenje v zadnjem obdobju nosečnosti iz medicinskih razlogov potrebno, tudi če le z majhnimi odmerki, se lahko pojavi sindrom ohlapnega dojenčka z aksialno hipotonijo in oslavljenim sesanjem, ki povzroči počasnejše pridobivanje telesne mase. Ti simptomi so reverzibilni, vendar pa lahko trajajo od 1 do 3 tedne, odvisno od razpolovnega časa zdravila. Pri velikih odmerkih se lahko pri novorojenčku pojavijo respiratorna depresija ali apneja in hipotermija. Pri novorojenčku je nekaj dni po rojstvu mogoče opazovati odtegnitvene simptome s hiperekscitabilnostjo, vznemirjenostjo in tremorjem, tudi kadar ni sindroma ohlapnega dojenčka. Pojav odtegnitvenih simptomov je odvisen od razpolovne dobe zdravila.

Ob upoštevanju navedenih podatkov je uporaba alprazolama med nosečnostjo smiselna le ob strogem upoštevanju odobrenih indikacij in odmerka zdravila in absolutni nujnosti zdravljenja. Zdravniki, ki predpisujejo alprazolam ženskam v rodni dobi, morajo svoje bolnice opozoriti, naj jim sporočijo, če menijo, da so noseče ali načrtujejo nosečnost, da bi zdravljenje ustavili. Zaradi farmakoloških učinkov je učinke alprazolama na novorojenčka mogoče predvideti (hipotermija, hipotonija in zmerna respiratorna depresija). Zato je uporaba alprazolama v času poroda dovoljena samo v primeru kritične indikacije. Poleg tega se lahko pri otrocih mater, ki so ob koncu nosečnosti redno jemale benzodiazepine, v poporodnem obdobju pokažejo odtegnitveni simptomi.

Če je jemanje alprazolama potrebno v zadnjem obdobju nosečnosti, se je treba izogibati velikim odmerkom in biti pri novorojenčku pozoren na pojav odtegnitvenih simptomov in/ali sindroma ohlapnega dojenčka.

Če se bo alprazolam uporabljal med nosečnostjo ali če je bolnica zanosila med dajanjem alprazolama, je treba bolnico opozoriti na možnost škodovanja plodu.

### **Dojenje**

Alprazolam se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Dojenje med zdravljenjem z alprazolamom ni priporočeno. Treba se je odločiti, ali prekiniti dojenje ali ukiniti zdravilo/se vzdržati zdravljenja z zdravilom Maprazax, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

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

Sedacija, amnezija, zmanjšana koncentracija in oslABLJENO delovanje mišic lahko neugodno vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri pomanjkanju spanja se zveča možnost za zmanjšano budnost.

Bolnike je treba posvariti glede upravljanja motornih vozil ali sodelovanja v drugih nevarnih dejavnostih med jemanjem zdravila Maprazax. Te učinke dodatno okrepi alkohol (glejte poglavje 4.5).

#### 4.8 Neželene učinki

Neželene učinki, opaženi med zdravljenjem z alprazolamom, so predstavljeni z naslednjimi pogostnostmi: 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 ( $< 1/10.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA Organski sistem	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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>						hiperprolaktinemija*
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		zmanjšan apetit				anoreksija, povečan apetit
<b>Psihiatrične motnje</b>	depresija	stanje zmedenosti, dezorientirano stanje, zmanjšan libido, tesnoba, nespečnost, živčnost, povečan libido*	manija* (glejte poglavje 4.4), halucinacije*, jeza*, vznemirjenost*			hipomanija*, agresivnost*, sovraštvo*, iluzije*, psihomotorična hiperaktivnost*
<b>Bolezni živčevja</b>	sedacija, somnolenca, ataksija, poslabšanje spomina, dizartrija, omotica, glavobol, zaspanost	motnja ravnotežja, nenormalna koordinacija, motnja pozornosti, hipersomnija, letargija, tremor, vrtoglavica	amnezija			neravnovesje avtonomnega živčevja*, distonija*
<b>Očesne bolezni</b>		zamegljen vid				
<b>Bolezni prebavil</b>	zaprto, suha usta	navzea (siljenje na bruhanje)	bruhanje, driska			bolezen prebavil*, disfagija
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>						hepatitis*, nenormalna jetrna funkcija*, zlatenica*



<b>Bolezni kože in podkožja</b>		dermatitis*				angioedem*, fotosenzitivna reakcija*
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>			mišična šibkost			
<b>Bolezni sečil</b>			inkontinenca*			zastajanje urina*
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>		spolna disfunkcija*	neredna menstruacija*			
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	utrujenost, razdražljivost					periferni edem*
<b>Preiskave</b>		povečana telesna masa, zmanjšana telesna masa				zvišan intraokularni tlak*

\* Neželeni učinek zdravila, ugotovljen v obdobju trženja

### **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

### **Depresija**

Med jemanjem benzodiazepinov se lahko izrazi predhodna depresija.

### **Psihiatrične in paradokсне reakcije**

Pojavijo se lahko reakcije, kot so nemir, vzdraženost, razdražljivost, odrevenelost, blodnja, agresivnost, nočne more, halucinacije, psihoze, neprimerno vedenje in drugi vedenjski neželeni učinki. Pogosteje se pojavijo pri starejših in otrocih.

Pri številnih spontanah poročilih o primerih vedenjskih neželenih učinkov so bolniki sočasno prejeli druga zdravila za OŽS in/ali so pri njih zabeležili osnovna psihiatrična stanja. Taki dogodki ogrožajo bolnike, ki imajo mejno osebnostno motnjo, predhodno anamnezo nasilnega ali agresivnega vedenja ali anamnezo zlorabe alkohola ali drog. Pri bolnikih s postravmatsko stresno motnjo so ob ukinitvi alprazolama poročali o primerih razdražljivosti, sovražnosti in vsiljivih misli.

### **Odvisnost**

Uporaba alprazolama (celo pri terapevtskih odmerkih) lahko povzroči nastanek telesne odvisnosti. Prenehanje zdravljenja lahko povzroči odtegnitvene ali povratne pojave (glejte poglavje 4.4). Pojavi se lahko duševna odvisnost. Poročali so o zlorabi benzodiazepinov.

### **Amnezija**

Pri terapevtskih odmerkih se lahko pojavi anterogradna amnezija, pri čemer je tveganje večje pri večjih odmerkih.

Amnezični učinki so lahko povezani z neprimernim vedenjem (glejte poglavje 4.4).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Tako kot pri drugih benzodiazepinih tudi preveliko odmerjanje alprazolama ne bi smelo predstavljati življenjske nevarnosti, razen če je združeno z drugimi depresorji OŽS (vključno z alkoholom). Pri prevelikem odmerjanju katerega koli zdravila je treba vedno upoštevati možnost, da je bolnik vzel več kot eno zdravilo.

### **Simptomi**

Preveliko odmerjanje benzodiazepinov se običajno pokaže z določeno stopnjo depresije osrednjega živčevja, od zaspanosti do kome.

Simptomi v blagih primerih vključujejo zaspanost, duševno zmedenost in letargijo, in lahko v resnejših primerih vključujejo ataksijo, omotico, dizatrijo, mišično šibkost, hipotonijo, hipotenzijo, respiratorno depresijo, paradokсне reakcije, kot so nemir, agresija in halucinacije, lahko tudi miozo ali midriazo, redko komo in zelo redko smrt.

Tesnoba in halucinacije so pri jemanju alprazolama pogostejše kot pri jemanju drugih benzodiazepinov. Pri večjih odmerkih se lahko pojavita respiratorna depresija in padec krvnega tlaka. Pojavijo se lahko celo epileptični napadi, učinki na srce, npr. tahikardija, navzea in tudi bruhanje.

### **Toksični učinek**

Od 25 mg do 50 mg v kombinaciji z alkoholom (2 ‰ v krvi) je povzročilo smrtno zastrupitev pri odraslih. Pri osemletniku je 0,3 mg/kg povzročilo zmerno hudo zastrupitev. Prav tako je pri trinajstletniku 10 mg povzročilo zmerno hudo zastrupitev. Pri odraslih je odmerek 15 mg (z alkoholom) povzročil hudo zastrupitev, odmerek od 20 mg do 40 mg, prav tako pri odraslih, pa je povzročil zmerno hudo zastrupitev.

### **Zdravljenje**

Bolnike z blagimi znaki zastrupitve je treba pustiti spati pod zdravniškim nadzorom. V hudih primerih je treba opraviti izpiranje želodca, pri nezavestnem bolniku z zaščito dihalnih poti. Če je bolnik pri zavesti, je priporočljivo izzvati bruhanje (če je od zaužitja zdravila minila samo ena ura). Če praznjenje želodca ni smiselno, je na splošno indicirano zmanjševanje absorpcije z aktivnim ogljem. Posebno pozornost je treba na intenzivni negi z uporabo ukrepov za podporo dihanja in cirkulacije nameniti dihalni in srčno-žilni funkciji.

V hudih primerih je treba razmisliti o zdravljenju z antagonisti benzodiazepinov (npr. flumazenilom), pri čemer se zaradi daljšega delovanja benzodiazepinov priporoča kontinuirana infuzija (za navodila za odmerjanje glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za flumazenil). Flumazenil lahko poveča tveganje za pojav konvulzij. Forsirana dializa in hemodializa sta neučinkoviti.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, benzodiazepini; oznaka ATC: N05BA12

### **Mehanizem delovanja**

Alprazolam je benzodiazepin s triazolnim obročem v strukturi. Alprazolam ima visoko afiniteto za benzodiazepinske receptorje in spodbuja inhibitorno nevrotansmitorsko delovanje  $\gamma$ -aminomaslene kisline.

#### Klinična učinkovitost in varnost

To zdravilo hitro učinkuje na pogoste simptome tesnobe, kot so vznemirjenost, nemir in napetost. Pri zdravljenju depresije ima alprazolam anksiolitičen učinek. Če se alprazolam uporablja v terapevtskih odmerkih, je zaspanost redka. Alprazolam v anksiolitičnih odmerkih ne povzroča mišične šibkosti ali pa povzroči blago šibkost.

Študije so pokazale, da je alprazolam pri zdravljenju tesnobe učinkovit do 6 mesecev, pri zdravljenju napadov panike pa do 8 mesecev.

Alprazolam skrajšuje spanje REM in podaljšuje latenco REM, odvisno od odmerka. Poročali so o pojavu tolerance na sedativni učinek, ne pa tudi na anksiolitični učinek alprazolama.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost alprazolama po peroralnem vnosu je približno 90-odstotna. Vnos hrane upočasni absorpcijo alprazolama, ne da bi vplival na absorbirano količino zdravila. Največja plazemska koncentracija alprazolama je dosežena v 1 do 2 urah po dajanju zdravila. Plazemska koncentracija je sorazmerna danemu odmerku.

#### Porazdelitev

Na beljakovine se veže približno 70 % alprazolama, očistek je približno 1 ml/min/kg, volumen porazdelitve pa približno 1 l/kg. Alprazolam ne inducira jetrnih encimov ali jih inducira le šibko.

#### Biotransformacija

Alprazolam se obsežno presnavlja v jetrih, predvsem s hidroksilacijo v  $\alpha$ -hidroksialprazolam in 4-hidroksialprazolam. Ti presnovki se nato glukuronizirajo pred izločanjem v urin.

#### Izločanje

Razpolovni čas izločanja alprazolama je približno 12 ur in je podaljšan pri bolnikih z okvaro jeter. Glavni presnovki so biološko aktivni in so prisotni v nizkih koncentracijah. Njihov razpolovni čas izločanja je primerljiv z alprazolamom in ne prispevajo bistveno k farmakološki aktivnosti.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### Genotoksičnost in mutagenost

Alprazolam ni pokazal mutagenih lastnosti v Amesovem testu *in vitro* in ni povzročil kromosomskih aberacij v *in vitro* mikrojedrnem testu pri podganah.

#### Kronična toksičnost in karcinogenost

Ob dveletni izpostavljenosti podgan in miši bistveno večjim odmerkom alprazolama od odmerkov, ki so priporočeni za ljudi, niso odkrili karcinogenega potenciala. Pri obeh vrstah je bila zabeležena od odmerka odvisna stopnja preživetja. Pri podganah je bila po 11 mesecih zdravljenja ugotovljena tendenca od odmerka odvisnega povečanja števila katarakt (pri samicah) in roženične vaskularizacije (pri samcih). Za izpostavljenost ljudi ti rezultati niso relevantni.

#### Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj

Pri izpostavljenosti odmerkom, ki bistveno presegajo največjo izpostavljenost pri ljudeh (5 mg/kg/dan), alprazolam ni zmanjšal plodnosti podganjih samcev. Po izpostavljenosti brejih samic enakemu odmerku je bilo ugotovljeno rahlo zmanjšanje poporodnega preživetja mladičev. Zelo veliki odmerki alprazolama

pri brejih samicah podgan in kuncev so povezani s povečano incidenco smrti ploda, skeletnih malformacij in zaostanka v razvoju ploda.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

laktoza monohidrat  
škrob, predgelirani  
polisorbat  
krosповidon  
povidon  
magnezijev stearat  
barvilo eritrozín (E127) (jakosti 0,5 mg in 1 mg)  
barvilo indigotin (E132) (samo jakost 1 mg)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

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

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

Zdravilo Maprazax tablete je pakirano v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminijaste folije.  
Na voljo so škatle, ki vsebujejo 30, 90 ali 100 tablet v pretisnih omotih.  
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

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

ALKALOID-INT d.o.o.  
Šlandrova ulica 4  
1231 Ljubljana-Črnuče  
Slovenija  
tel.: +386 (0)1 300 42 90  
faks: +386 (0)1 300 42 91  
e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/19/02541/001-009

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

Datum prve odobritve: 4. 2. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 4. 7. 2023

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

3. 3. 2023