

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

Alprazolam je indiciran za kratkotrajno simptomatsko zdravljenje anksioznosti pri odraslih.

Alprazolam je indiciran samo v primeru, 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 učinkovitem odmerku, 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 trajanjem zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Za optimalen učinek je treba odmerjanje individualno prilagoditi glede na resnost simptomov in odziv bolnika. 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 dopolnilno.

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

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

Odmerek je treba zmanjševati postopoma, da se izognemo odtegnitvenemu sindromu.

V primeru nenadnega prenehanja jemanja benzodiazepinov se lahko v enem ali dveh tednih pojavijo parestezija, motnje zaznavanja in depersonalizacija. V primerih nenadne odtegnitve benzodiazepinov so poročali o odtegnitvenih simptomih, kot sta blaga disforija in nespečnost, pa tudi o krčih v mišicah in trebuhu, bruhanju, znojenju in tremorju. V nekaterih primerih so poročali tudi o konvulzijah.

Tesnoba: Začetni odmerek mora biti od 0,25 mg do 0,50 mg trikrat na dan. Odmerek je treba prilagoditi individualno. Vzdrževalni odmerek je 0,5 mg do 3 mg v deljenih odmerkih.

V primeru tesnobe in vznemirjenosti, povezanih z depresijo, se lahko dnevni odmerek titrira do 3 mg v deljenih odmerkih. Pri starejših in občutljivih bolnikih mora biti začetni odmerek 0,25 mg 2 do 3-krat na dan. Po potrebi se odmerek lahko postopoma povečuje.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost alprazolama pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani; uporaba alprazolama v tej starostni skupini zato ni priporočljiva.

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 respiratorna insuficienca,
- huda insuficienca jeter,
- akutna zastrupitev z alkoholom ali drugimi snovmi, ki vplivajo na OŽS.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Trajanje zdravljenja

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

Ob uvedbi zdravljenja je bolnika smiselno seznaniti s časovno omejitvijo zdravljenja in mu natančno pojasniti, kako se bo odmerek postopoma zmanjševal. Obstajajo dokazi, da se lahko pri uporabi kratkodelujočih benzodiazepinov pojavijo odtegnitveni simptomi v intervalu odmerjanja, zlasti pri velikih odmerkih. Pri uporabi dolgodelujočih benzodiazepinov je treba bolnika obvestiti, da se jih ne sme zamenjati s kratkodelujočim benzodiazepinom, saj se lahko razvijejo odtegnitveni simptomi.

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 priporočljiva.

Starejši bolniki

Benzodiazepine in podobna 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).

Respiratorna insuficienca

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

Zloraba alkohola ali drog

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

Depresija/samomorilno vedenje

Benzodiazepini in benzodiazepinom podobna zdravila se ne smejo uporabljati samostojno za zdravljenje depresije, ker lahko povzročijo ali povečajo tveganje za samomor.

Zato je treba alprazolam uporabljati previdno, velikost predpisovanja pa mora biti pri bolnikih z znaki in simptomi depresivne motnje ali samomorilskimi težnjami omejena.

V povezavi z uporabo alprazolama so pri bolnikih z depresijo poročali o epizodah hipomanije in manije.

Tveganje pri sočasni uporabi opioidov

Sočasna uporaba alprazolama in opioidov lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj mora biti sočasno predpisovanje sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila, kot je alprazolam, in opioidov omejeno le na bolnike, pri katerih ni drugih možnosti zdravljenja. Pri odločitvi, da se alprazolam predpiše sočasno z opioidi, je treba uporabiti najmanjši učinkovit odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše (glejte tudi splošna priporočila za odmerjanje v poglavju 4.2).

Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojava znakov in simptomov respiratorne depresije in sedacije. Zato se močno priporoča, da se bolnike in njihove skrbnike (kadar je to primerno) obvesti, naj bodo pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

Odvisnost

Uporaba benzodiazepinov lahko povzroči nastanek fizične in psihične odvisnosti. Tveganje se povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja, večje pa je tudi pri bolnikih, nagnjenih k zlorabi alkohola in drog. Zloraba zdravila je znano tveganje za alprazolam in ostale benzodiazepine, zato je treba bolnike med zdravljenjem z alprazolamom ustrezno spremljati. Za alprazolam obstaja tveganje za diverzijo (nezakonito distribucijo, zlorabo ali uporabo zdravila za namene, ki jih predpisovalec ni predvidel). Poročali so o smrtnih primerih, povezanih s prevelikim odmerjanjem, ko je bil alprazolam zlorabljen skupaj z drugimi zaviralci osrednjega živčnega sistema, vključno z opioidi, drugimi benzodiazepini in alkoholom. Ta tveganja se mora upoštevati ob predpisovanju ter izdaji alprazolama. Da bi se tveganja zmanjšala, je treba uporabiti najmanjši učinkovit odmerek, bolnikom pa svetovati glede pravilnega shranjevanja in odstranjevanja neuporabljenega zdravila (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 4.9). 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.

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, nemirom, 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.

Povratna nespečnost in tesnoba

Ob prekinitvi zdravljenja se lahko pojavi prehodni sindrom z okrepljeno obliko simptomov, ki so prvotno 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 zmanjševati postopoma.

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 motnje in »paradoksne« 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 nekajtedenski redni uporabi se lahko zmanjša učinkovitost hipnotičnega učinka benzodiazepina.

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 živčnega sistema (OŽS). Povečan zaviralni učinek na OŽS se lahko pojavi v primeru sočasne uporabe z antipsihotiki (nevroleptiki), hipnotiki, anksiolitiki/sedativi, antidepressivi, narkotičnimi analgetiki, antiepileptiki, anestetiki in sedativnimi antihistaminiki. Pri sočasni uporabi z narkotičnimi analgetiki pa se lahko pojavi zvečana eforija, 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, npr. alprazolam, ali podobna zdravila, z opioidi poveča tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, koma in smrt zaradi aditivnih zaviralnih učinkov na OŽS. Odmerjanje in trajanje sočasne uporabe morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

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 bile spremembe psihomotoričnih funkcij, ki jih je povzročil alprazolam. Itrakonazol lahko poveča zaviralni učinek alprazolama na OŽS. Po prekinitvi vnosa itrakonazola se lahko ta učinek alprazolama zmanjša.

Sočasno dajanje z močnimi zaviralci encima CYP3A4, npr. **itrakonazolom**, **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 zaviralni 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 prekinitvev zdravljenja z alprazolamom.

Bolniki, ki sočasno jemljejo alprazolam in **teofilin**, imajo bistveno manjšo 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 bolnikih (starost > 65 let) ugotovljene povečane 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 pripravljani 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 zvečanje 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 dosežeta za 30 % večje plazemske koncentracije zaradi zaviranja njune presnove.

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 zveča plazemska koncentracija alprazolama in okrepi njegov učinek.

Omeprazol lahko zavira presnovo alprazolama, zaradi česar se zveča 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 2/1000 v primerjavi z incidenco v splošni populaciji (1/1000).

Uporaba velikih odmerkov benzodiazepinov v drugem in/ali tretjem trimesečju nosečnosti je povezana z zmanjšanjem aktivnega premikanja ploda in variabilnostjo 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 oslabljenim 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 priporočljivo. 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 opozoriti na to nevarnost in jim svetovati, naj med zdravljenjem ne vozijo ali sodelujejo v drugih nevarnih dejavnostih. Te učinke dodatno okrepi alkohol (glejte poglavje 4.5).

4.8 Neželene učinki

Neželene učinki so predstavljeni z naslednjimi pogostnostmi: 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 ($< 1/10\ 000$), neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA organski sistem	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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni endokrinega sistema						hiperprolaktinemija*
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit				anoreksija, povečan apetit
Psihiatrične motnje	depresija	zmedenost, dezorientiranost, zmanjšan libido, tesnoba, nespečnost, živčnost, povečan libido*	manija (glejte poglavje 4.4)*, halucinacije*, jeza*, vznemirjenost*, odvisnost od zdravila			hipomanija*, agresivno/sovražno vedenje*, agresivnost*, iluzije*, psihomotorična hiperaktivnost*, zloraba zdravila*
Bolezni živčevja	sedacija, somnolenca, ataksija, poslabšanje spomina, dizartrija,	motnja ravnotežja, nenormalna koordinacija, motnja pozornosti,	amnezija			neravnovesje avtonomnega živčevja*, distonija*, zmanjšana odzivnost, težave z govorom,

	omotica, glavobol, zaspanost	hipersomnija, letargija, tremor, vrtoглаvica				hipotenzija
Očesne bolezni		zamegljen vid				
Bolezni prebavil	zaprtost, suha usta	navzea (siljenje na bruhanje)	bruhanje, driska			bolezen prebavil*, disfagija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov						hepatitis*, nenormalna jetrna funkcija*, zlatenica*
Bolezni kože in podkožja		dermatitis*				angioedem*, fotosenzitivna reakcija*
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mišična šibkost			
Bolezni sečil			inkontinenca*			zastajanje urina*
Motnje reprodukcije in dojk		spolna disfunkcija*	neredna menstruacija*			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost, razdražljivost		odtegnitveni sindrom*			periferni edem*
Preiskave		zmanjšana telesna masa, povečana telesna masa				zvišan intraokularni tlak*

* Neželeni učinek zdravila, ugotovljen v obdobju trženja zdravila.

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 pri dovzetnih posameznikih lahko izrazi predhodna depresija.

Psihiatrične in »paradoksne« reakcije

Pojavijo se lahko reakcije, kot so nemir, agitacija, razdražljivost, odrevenelost, iluzije, besnenje, nočne more, halucinacije, psihoze, neprimerno vedenje in drugi vedenjski neželeni učinki, še zlasti pri starejših in otrocih.

Odvisnost

Uporaba tega zdravila (celo pri terapevtskih odmerkih) lahko povzroči nastanek fizične odvisnosti. Prenehanje zdravljenja lahko povzroči odtegnitvene ali povratne pojave (glejte poglavje 4.4). Pojavi se lahko psihična 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 preveliko odmerjanje ne bi smelo predstavljati življenjske nevarnosti, razen če je združeno z drugimi zaviralci OŽS (vključno z alkoholom). Pri prevelikem odmerjanju katerega koli zdravila je treba vedno upoštevati možnost, da je bolnik vzel več različnih substanc.

Simptomi

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

Simptomi v blagih primerih vključujejo zaspanost, duševno zmedenost in letargijo ter 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, hipotermija, 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. Pri trinajstletniku je odmerek 10 mg povzročil 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 se priporoča izpiranje želodca, pri nezavestnem bolniku z zaščito dihalnih poti z intubacijo. Če je bolnik pri zavesti, je priporočljivo izzvati bruhanje (v roku ene ure). Če praznjenje želodca ni smiselno, je na splošno indicirano zmanjševanje absorpcije z aktivnim ogljem.

Posebno pozornost je treba na intenzivni negi nameniti dihalni in srčno-žilni funkciji z uporabo ukrepov za podporo dihanja in cirkulacije.

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 glede odmerjanja 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 se veže na benzodiazepinske receptorje in tako okrepi delovanje GABA sistema.

Klinična učinkovitost in varnost

To zdravilo hitro učinkuje na pogoste simptome tesnobe, kot so vznemirjenost, nemir in napetost. Pri terapevtskih odmerkih je zaspanost redka. Alprazolam v anksiolitičnih odmerkih ne povzroča mišične šibkosti ali pa lahko povzroči blago šibkost mišic.

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. 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 α -hidroksialprazolam in 4-hidroksialprazolam. Ti presnovki se nato glukuronidirajo 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. Prisotni so v majhnih koncentracijah, izločajo pa se z enako hitrostjo, zato ne prispevajo bistveno k farmakološkemu učinku.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Genotoksičnost in mutagenost

Alprazolam ni bil mutagen v *in vitro* Amesovem testu in ni povzročil kromosomskih aberacij v *in vitro* mikrojedernem testu pri podganah.

Kronična toksičnost in kancerogenost

Ob 2-letni izpostavljenosti podgan in miši bistveno večjim odmerkom alprazolama od odmerkov, ki so priporočeni za ljudi, niso odkrili kancerogenega potenciala. Pri obeh vrstah je bila zabeležena od odmerka odvisna zmanjšana 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
krospovidon
povidon
magnezijev stearat
barvilo eritrozin (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

2. 11. 2023