

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna supstanca sa poznatim djelovanjem: laktoza.

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

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

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

Za spisak svih pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Maprazax 0,25 mg tablete

Bijele do skoro bijele, okrugle, bikonveksne tablete sa razdjelnom crtom na jednoj strani.

Maprazax 0,5 mg tablete

Svijetloružičaste, okrugle, bikonveksne tablete sa razdjelnom crtom na jednoj strani.

Maprazax 1 mg tablete

Svijetloljubičaste, okrugle, bikonveksne tablete sa razdjelnom crtom na jednoj strani.

Razdjelna crta nije namijenjena za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Maprazax je indiciran za kratkotrajno simptomatsko liječenje anksioznosti kod odraslih osoba.

Lijek Maprazax je indiciran samo kada je riječ o teškom poremećaju koji onesposobljuje pojedinca ili ga izlaže ekstremnoj tjeskobi.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Trajanje liječenja: Potrebno je primijeniti najnižu moguću učinkovitu dozu lijeka Maprazax tokom najkraćeg mogućeg razdoblja od najduže 2 - 4 sedmice. Potrebu za nastavkom liječenja treba učestalo iznova procjenjivati. Ne preporučuje se dugotrajno liječenje. Rizik od ovisnosti se može povećati sa povećanjem doze i trajanjem liječenja (pogledati dio 4.4).

Odobreno
ALMBIH
7.8.2024.

Za optimalno terapijsko dejstvo, doziranje treba da bude individualno prilagođeno na osnovu težine simptoma i odgovora pacijenta. Liječenje treba početi najmanjom efikasnom dozom.

Potreban je oprez kod pacijenata koji zahtijevaju povećanje doze da bi se izbjegle moguće neželjene reakcije.

Liječenje anksioznosti lijekovima mora uvijek biti adjuvantno za psihoterapiju.

Ukoliko je moguće, terapiju treba da počne, prati i završi isti ljekar.

Kod starijih pacijenata se može javiti konfuzija ukoliko se propišu visoke doze lijeka.

Dozu treba postepeno smanjivati da bi se izbjegla pojava simptoma apsinencije.

U slučajevima iznenadnog prekida primjene benzodiazepina, može doći do parestezije, poremećaja percepcije i depersonalizacije, koji traju jednu do dvije sedmice. Takođe, u slučajevima iznenadnog prekida primjene benzodiazepina, prijavljeni su simptomi apstinencije, kao što su blaga disforija i nesаница, kao i grčevi u mišićima i stomaku, povraćanje, znojenje i tremor. U nekim slučajevima se javljaju i konvulzije.

Anksioznost

Početna doza iznosi od 0,25 mg do 0,5 mg, tri puta dnevno. Dozu je potrebno individualno prilagoditi. Uobičajena doza održavanja iznosi 0,5 mg do maksimalnih 3 mg dnevno, u podijeljenim dozama. Starijim i osjetljivim pacijentima u početku se daje 0,25 mg 2-3 puta dnevno. U slučaju potrebe, doza se može postupno povišivati.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena alprazolama kod adolescenata i djece, s obzirom na to da bezbjednost i efikasnost kod mladih od 18 godina nije utvrđena.

Način primjene

Za oralnu primjenu. Lijek Maprazax se može uzimati sa hranom ili bez hrane.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na alprazolam, druge benzodiazepine ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1;
- sindrom apneje pri spavanju;
- miastenija gravis;
- teška respiratorna insuficijencija;
- teška insuficijencija jetre;
- akutno trovanje alkoholom ili drugim supstancama koje utiču na CNS.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Posebne grupe pacijenata

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Potreban je oprez kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega ili blage do umjerene insuficijencije jetre. Benzodiazepini nisu namijenjeni liječenju pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre, zbog rizika od razvoja encefalopatije.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena alprazolama kod adolescenata i djece, s obzirom na to da bezbjednost i efikasnost kod mladih od 18 godina nije utvrđena.

Stariji pacijenti

Benzodiazepine i slične lijekove treba koristiti s oprezom kod starijih pacijenata zbog rizika od sedacije i/ili slabosti u kostima i mišićima koji mogu izazvati padove, često sa ozbiljnijim posljedicama u ovoj populaciji. Kod starijih pacijenata ili pacijenata lošeg opšteg stanja, preporučuje se pridržavanje opštih

preporuka primjene najmanje efektivne doze da bi se spriječio razvoj ataksije ili prekomjerne sedacije (pogledati dio 4.2).

Respiratorna insuficijencija

Preporučuje se primjena nižih doza kod pacijenata sa hroničnom respiratornom insuficijencijom zbog rizika od respiratorne depresije.

Zloupotreba alkohola ili opojnih droga

Benzodiazepini treba da se upotrebljavaju sa velikim oprezom kod pacijenata sa anamnezom zloupotrebe alkohola ili opojnih droga (pogledati dio 4.5).

Depresija/suicidalno ponašanje

Benzodiazepini i lijekovi slični benzodiazepinima se ne smiju propisivati samostalno za liječenje depresije jer mogu podstaći ili povećati rizik od samoubijavanja. Alprazolam treba oprezno primjenjivati, a propisanu količinu ograničiti kod pacijenata sa znakovima i simptomima depresivnog poremećaja ili sklonosti samoubijstvu.

Prijavljeni su slučajevi epizoda hipomanije i manije povezanih sa primjenom alprazolama kod pacijenata sa depresijom.

Ovisnost

Primjena benzodiazepina može dovesti do razvoja fizičke i psihičke ovisnosti. Rizik se povećava dozom i trajanjem terapije i takođe je veći kod pacijenata koji su skloni zloupotrebi alkohola i lijekova. Zloupotreba lijeka je poznati rizik za alprazolam i druge benzodiazepine te je u skladu sa tim potrebno pratiti pacijente pri uzimanju alprazolama. Postoji i rizik od zloupotrebe s ovim lijekom. Prijavljeni su smrtni slučajevi povezani sa predoziranjem prilikom zloupotrebe alprazolama s ostalim depresorima centralnog nervnog sistema, 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 pacijente o pravilnom čuvanju i zbrinjavanju neiskorištenog lijeka (pogledati dijelove 4.2, 4.8. i 4.9). Ovisnost o lijekovima se može javiti pri terapijskim dozama i/ili kod pacijenata bez rizičnih faktora. Postoji povećan rizik od ovisnosti o lijekovima pri kombinovanoj primjeni nekoliko benzodiazepina bez obzira na indikaciju.

Simptomi apstinencije

Kad se razvije ovisnost, u slučaju naglog prekida terapije, mogu se javiti simptomi apstinencije, koji uključuju glavobolju, bolove u mišićima, izrazitu anksioznost, napetost, nemir, agitaciju, nesanicu i iritiranost. U ozbiljnijim slučajevima mogu nastati sljedeći simptomi: nesposobnost razumijevanja (derealizacija), depersonalizacija, hiperakuzija, peckanje i trnci u ekstremitetima, preosjetljivost na svjetlost, buku i fizički dodir, halucinacije ili epileptički napadi. Simptomi apstinencije se mogu razviti nekoliko dana nakon prekida liječenja.

Tokom postepenog ukidanja terapije alprazolamom, doza se mora postepeno smanjivati u skladu sa dobrom ljekarskom praksom da bi se izbjegao sindrom apstinencije.

Povratna nesanica i anksioznost

Prolazni sindrom može nastati prilikom prestanka primjene lijeka, pri čemu se simptomi koji su doveli do liječenja benzodiazepinima vraćaju u pojačanom obliku. Moguće su i druge reakcije, uključujući i promjene raspoloženja, anksioznost ili poremećaje spavanja i nemir. Kako je rizik od simptoma apstinencije/povratnog efekta veći nakon naglog smanjenja doze ili naglog prekida terapije, preporučuje se postepeno smanjivanje doze.

Trajanje terapije

Trajanje terapije treba da bude što je moguće kraće i ne duže od 2 - 4 sedmice (pogledati dio 4.2). Duža primjena od ovog perioda zahtijeva ponovnu procjenu stanja pacijenta.

Bilo bi korisno informisati pacijenta o ograničenoj dužini liječenja i precizno objasniti kako će doza biti progresivno smanjivana. Postoje dokazi da se, u slučaju kratkodjelujućih benzodiazepina, simptomi apstinencije mogu pojaviti pri terapijskim dozama, posebno pri većim dozama.

Kada se primjenjuju dugodjelujući benzodiazepini važno je napomenuti da se ne smiju zamijeniti kratkodjelujućim benzodiazepinima, jer može doći do pojave simptoma apstinencije.

Amnezija

Benzodiazepini mogu izazvati anterogradnu amneziju. Ovo stanje se obično javlja nekoliko sati nakon uzimanja lijeka. Da bi se smanjio rizik, pacijent treba da bude siguran da će imati sedam do osam sati neprekidnog sna (pogledati dio 4.8).

Psihijatrijski poremećaji i paradoksalne reakcije

Tokom primjene benzodiazepina mogu se javiti reakcije kao što su: uznemirenost, nemir, iritiranost, agresivnost, deluzije, bijes, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje, kao i drugi neprikladni oblici ponašanja. Ako se pojave pomenuti simptomi, treba prekinuti primjenu lijeka. Vjerovatnije je da će se pojaviti kod djece i starijih pacijenata.

Poseban oprez je potreban prilikom propisivanja benzodiazepina pacijentima sa graničnim ili antisocijalnim poremećajem ličnosti.

Tolerancija

Nakon ponovljene primjene tokom nekoliko sedmica može doći do smanjenja hipnotičkog efekta benzodiazepina.

Rizik pri istovremenoj primjeni sa opioidima

Istovremena primjena lijeka Maprazax sa opioidima može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog tih rizika, istovremeno propisivanje sa sedativnim lijekovima kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima kao što je Maprazax sa opioidima treba biti rezervisano za pacijente za koje zamjenske metode liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka o propisivanju lijeka Maprazax istovremeno sa opioidima, treba primjenjivati najnižu efikasnu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće (isto tako pogledati opšte preporuke doziranja u dijelu 4.2).

Kod takvih pacijenata treba pažljivo pratiti znakove i simptome respiratorne depresije i sedacije. U tom smislu, preporučuje se da se obavijeste pacijenti i njihova okolina da budu svjesni tih simptoma (pogledati dio 4.5).

Lijek Maprazax sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, totalnim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smiju koristiti ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Psihotropni lijekovi

Potreban je oprez u slučaju istovremene primjene sa drugim lijekovima koji imaju depresivni efekat na centralni nervni sistem (CNS), npr. sa antipsihoticima (neuroleptici), hipnoticima, anksioliticima/sedativima, antidepresivima, narkotičkim analgeticima, antiepilepticima, anestheticima i sedativnim antihistaminicima. Međutim, pri istovremenoj primjeni sa narkotičkim analgeticima, može se javiti pojačana euforija koja može dovesti po povećane psihičke ovisnosti.

Alkohol

Ne preporučuje se istovremena primjena lijeka sa alkoholom. Kombinacija sa alkoholom pojačava sedativni efekat alprazolama.

Opioidi

Istovremena primjena sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima kao što je lijek Maprazax i opioida može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću zbog aditivnog depresornog efekta na CNS. Dozu i trajanje istovremene primjene treba ograničiti (pogledati dio 4.4).

Klozapin

Kada se primjenjuje istovremeno sa klozapinom, postoji povećan rizik od respiratorne i/ili srčane insuficijencije.

Farmakokinetičke interakcije:

Inhibitori CYP3A4

S obzirom na to da se alprazolam metaboliše putem određenih enzima u jetri (posebno putem CYP3A4), njegov efekat se pojačava prilikom primjene lijekova koji inhibiraju te enzime. Alprazolam se stoga mora primjenjivati sa oprezom kod pacijenata koji uzimaju te lijekove i možda će biti potrebno da se doza alprazolama smanji.

Podaci iz kliničkih ispitivanja sa alprazolamom, *in vitro* studija i kliničkih studija sa lijekovima koji se metabolišu na sličan način kao alprazolam, pokazali su različite stepene interakcija i mogućih interakcija između velikog broja lijekova i alprazolama.

Itrakonazol, snažni CYP3A4 inhibitor povećava bioraspoloživost i produžava poluvrijeme eliminacije alprazolama. U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima koji su uzimali 200 mg itrakonazola na dan i 0,8 mg alprazolama, bioraspoloživost je porasla dva do tri puta, a poluvrijeme eliminacije se produžilo na oko 40 sati. Uočene su promjene psihomotornih funkcija uzrokovanih alprazolamom. Itrakonazol može pojačati efekat alprazolama na depresiju CNS-a. Nakon prekida primjene itrakonazola može se smanjiti ovaj efekat alprazolama.

Ne preporučuje se istovremena primjena jakih CYP3A4 inhibitora, kao što su **itrakonazol**, **ketokonazol**, **vorikonazol** i **inhibitori HIV proteaza**. Međutim, ukoliko se zahtijeva istovremena primjena alprazolama i jakih CYP3A4 inhibitora, dozu alprazolama treba smanjiti na pola ili trećinu preporučene doze.

Fluvoksamin produžava poluvrijeme eliminacije alprazolama za 20 do 34 sati i udvostručuje vrijednosti alprazolama u plazmi. Pri istovremenoj primjeni, preporučuje se smanjenje doze alprazolama na polovinu.

Fluksetin ima umjereni efekat na metabolizam alprazolama, što rezultira povećanjem koncentracije u plazmi. Pri istovremenoj primjeni može se očekivati povećavanje psihomotornih efekata alprazolama. Može biti potrebno prilagođavanje doze.

Eritromicin inhibira metabolizam alprazolama i povećava bioraspoloživost alprazolama za oko 50%. Može biti potrebno prilagođavanje doze.

Drugi CYP3A4 inhibitori koji mogu povećati koncentraciju alprazolama u plazmi su: **klaritromicin**, **telitromicin**, **diltiazem** i **flukonazol**. Može biti potrebno smanjenje doze.

Cimetidin smanjuje klirens alprazolama, što može pojačati efekat. Klinički značaj ove interakcije još nije utvrđen.

CYP3A4 Induktori

S obzirom na to da se alprazolam metaboliše putem CYP3A4 enzima, induktori ovog enzima mogu povećati metabolizam alprazolama.

Interakcije između **inhibitora HIV proteaze** (npr. **ritonavir**) i alprazolama su složene i vremenski zavisne. Kratkotrajna primjena niskih doza ritonavira dovodi do velikog smanjenja klirensa alprazolama, produženja njegovog poluvremena eliminacije i pojačanih kliničkih efekata. Međutim, nakon duže izloženosti ritonaviru, indukcija CYP3A4 kompenzuje ovu inhibiciju. Kod ove interakcije, potrebno je prilagoditi dozu alprazolama ili obustaviti terapiju.

Pacijenti koji istovremeno uzimaju alprazolam i **teofilin** imaju značajno niže vrijednosti alprazolama u plazmi od pacijenata koji uzimaju alprazolam kao monoterapiju, vjerovatno uzrokovano indukcijom metabolizma. Klinički značaj ove interakcije još nije utvrđen.

Pokazalo se da **karbamazepin** indukuje metabolizam alprazolama, što dovodi do smanjenog efekta. Klinički značaj ove interakcije još nije utvrđen. Slični efekti mogu se očekivati kod istovremene primjene sa rifampicinom ili kantarionom.

Efekat alprazolama na farmakokinetiku drugih lijekova

Povećane koncentracije **digoksina** u plazmi zabilježene su pri istovremenoj primjeni alprazolama, posebno kod starijih pacijenata (>65 godina starosti). Stoga je kod pacijenata koji istovremeno primjenjuju alprazolam i digoksin potrebno pažljivo pratiti znakove i simptome povezane sa toksičnošću digoksina.

Potrebno je pripremiti pacijente na pojačani efekat **miorelaksanasa** (rizik od padova) pri istovremenoj primjeni sa alprazolamom posebno na početku liječenja.

Sljedeće kombinacije treba izbjegavati:

Dekstropropoksifen može inhibirati metabolizam/smanjiti klirens alprazolama sa posljedičnim povećanjem vrijednosti alprazolama u plazmi, što uzrokuje pojačani efekat alprazolama. Treba izbjegavati istovremenu primjenu sa dekstropropoksifenom, s obzirom na rizik od pojave respiratorne depresije (pogledati dio 4.4).

Sljedeće kombinacije mogu zahtijevati prilagođavanje doze

Na početku terapije alprazolamom, **imipramin** i njegov metabolit desmetilimipramin mogu postići 30% veće koncentracije u plazmi zbog inhibicije metabolizma.

Nefazodon inhibira oksidaciju alprazolama putem CYP3A4, što rezultira dvostukim povećanjem koncentracije u plazmi i pojačanim efektom alprazolama. Potrebno je razmotriti smanjenje doze alprazolama za 50%.

Interakcije koje treba razmotriti pri prilagođavanju doze:

Kontraceptivi: Tablete za sprečavanje trudnoće mogu inhibirati metabolizam benzodiazepina i oksidaciju alprazolama, što dovodi do povećanja vrijednosti alprazolama u plazmi i pojačanog efekta alprazolama.

Omeprazol može inhibirati metabolizam alprazolama što dovodi do povećanja vrijednosti alprazolama u plazmi i pojačanog efekta alprazolama.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Veliki broj podataka na osnovu kohortnih studija ukazuju da izlaganje benzodiazepinu tokom prvog trimestra nije povezano sa povećanim rizikom od teških oštećenja ploda. Međutim, neka ranija epidemiološka ispitivanja kontrole slučajeva pokazala su da postoji povećani rizik od rascjepa nepca. Podaci pokazuju da je rizik od rođenja djeteta sa rascjepom nepca nakon izlaganja majke benzodiazepinima tokom trudnoće manji od 2/1.000 u poređenju sa incidencijom u opštoj populaciji (1/1.000).

Liječenje visokim dozama benzodiazepina tokom drugog i/ili trećeg trimestra trudnoće bilo je povezano sa smanjenjem aktivnih pokreta fetusa i promjenama u srčanom ritmu fetusa.

Kada je primjena benzodiazepina medicinski indikovana tokom posljednjeg perioda trudnoće, čak i pri niskim dozama, moguća je pojava sindroma mlitavog novorođenčeta (engl. *floppy infant syndrome*) kao što je aksijalna hipotonija, oslabljeno sisanje uz smanjen porast tjelesne mase. Ovi simptomi su reverzibilni, ali mogu potrajati od jedne sedmice do tri sedmice, uzimajući u obzir poluvrijeme eliminacije lijeka. Pri primjeni visokih doza moguća je pojava respiratorne depresije ili apneje i hipotermije kod novorođenčeta. Nekoliko dana nakon rođenja moguće je primijetiti neonatalne simptome apstinencije sa hiperekscitabilnošću, agitacijom i tremorom, čak i kada nije prisutan sindrom mlitavog djeteta. Pojava simptoma apstinencije zavisi od poluvremena eliminacije lijeka.

Uzimajući u obzir navedene podatke, primjena alprazolama tokom trudnoće može se razmotriti samo ako se strogo poštuju odobrene indikacije i doziranje lijeka, odnosno ako je liječenje apsolutno neophodno. Ljekari koji prepisuju alprazolam ženama u reproduktivnom periodu treba da upozore svoje pacijentkinje da im se obrate ako misle da su trudne ili planiraju trudnoću, da bi prekinuli liječenje.

Na osnovu svog farmakološkog efekta, mogu se očekivati efekti alprazolama na novorođenče (hipotermija, hipotonija i umjerena respiratorna depresija). Zbog toga je primjena alprazolama za vrijeme

porodaja dozvoljena samo u slučaju kritične indikacije. Pored toga, djeca majki koje su redovno uzimale benzodiazepine pri kraju trudnoće, mogu pokazati znake apstinencije za vrijeme postnatalnog perioda. Ukoliko je neophodno liječenje alprazolamom tokom posljednjeg perioda trudnoće, treba izbjegavati primjenu visokih doza, i novorođenčad treba pratiti u cilju detekcije apstinencijalnih simptoma i/ili sindroma mlitavog djeteta.

Ukoliko se alprazolam primjenjuje tokom trudnoće ili pacijentkinja otkrije da je zatrudnjela tokom terapije alprazolamom, pacijentkinju je potrebno informisati o potencijalnoj opasnosti po fetus.

Dojenje

Alprazolam se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Dojenje se ne preporučuje tokom 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 majku.

4.7. Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Sedacija, amnezija, smanjenje koncentracije i poremećaj mišićnih funkcija mogu štetno da utiču na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ukoliko pacijent ne spava dovoljno, smanjen oprez može biti jače izražen. Pacijente treba upozoriti da dok uzimaju lijek Maprazax budu oprezni prilikom upravljanja vozilom ili pri obavljanju drugih opasnih aktivnosti. Ovi efekti se pojačavaju pod dejstvom alkohola (pogledati dio 4.5).

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva uočena tokom terapije alprazolamom su prikazana prema sljedećoj učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), vrlo rijetko ($< 1/10.000$), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa (MedDRA)	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Vrlo rijetko ($< 1/10.000$)	Nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).
Endokrini poremećaji						hiperprolaktinemija*
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjen apetit				anoreksija, povećan apetit
Psihijatrijski poremećaji	depresija	stanje konfuzije, dezorijentacija, smanjen libido, anksioznost, nesanica, nervoza, povećan libido*	manija* (pogledati dio 4.4), halucinacije*, bijes*, agitacija*			hipomanija*, agresija*, neprijateljsko ponašanje*, iluzija*, psihomotorna hiperaktivnost*
Poremećaji nervnog	sedacija, somnolencija,	poremećaj ravnoteže,	amnezija			disbalans autonomnog

sistema	ataksija, oštećenje pamćenja, dizartriya, vrtoglavica, glavobolja, pospanost	abnormalna koordinacija, poremećaj pažnje, hipersomnija, letargija, tremor, ošamućenost				nervnog sistema*, distonija*
Poremećaji oka		zamagljen vid				
Gastrointestinalni poremećaji	konstipacija, suva usta	mučnina	povraćanje, dijareja			gastrointestinalni poremećaji*, disfagija
Hepatobilijarni poremećaji						hepatitis*, abnormalna funkcija jetre*, žutica*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		dermatitis*				angioedem*, fotosenzitivna reakcija*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			mišićna slabost			
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			inkontinencija*			urinarna retencija*
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		seksualna disfunkcija*	poremećaji menstruacije*			
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	zamor, iritabilnost					periferni edem*
Pretrage		povećanje tjelesne mase, smanjenje tjelesne mase				povećan intraokularni pritisak*

* neželjene reakcije koje su zabilježene nakon stavljanja alprazolama u promet

Depresija

Postojeća depresija može biti razotkrivena tokom upotrebe benzodiazepina.

Odobreno
ALMBIH
7.8.2024.

Psihijatrijske i paradoksalne reakcije

Poznato je da se tokom primjene benzodiazepina i lijekova sličnih benzodiazepinima javljaju reakcije kao što su: nemir, agitacija, iritiranost, utrnulost, deluzije, agresivnost, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje i druge neželjene bihevioralne reakcije, posebno kod starijih pacijenata i djece.

Ovisnost

Upotreba alprazolama (čak i u terapijskim dozama) može da dovede do razvoja fizičke ovisnosti. Prekid terapije može da dovede do pojave apstinencijalnih simptoma i povratnog efekta (pogledati dio 4.4). Može se javiti psihička ovisnost. Zabilježena je i zloupotreba lijeka.

Amnezija

Anterogradna amnezija se može javiti pri terapijskim dozama, a rizik se povećava pri primjeni većih doza. Amnezija može da bude udružena sa neprikladnim ponašanjem (pogledati dio 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Kao i sa drugim benzodiazepinima, predoziranje ne bi trebalo da predstavlja opasnost po život, osim ako se ne kombinuju sa drugim depresorima CNS-a (uključujući alkohol). Prilikom liječenja predoziranja bilo kojim lijekom, treba imati u vidu mogućnost da je istovremeno uzeto više lijekova.

Simptomi

Predožiranje benzodiazepinima obično se manifestuje u vidu depresije centralnog nervnog sistema različitog stepena, od pospanosti do kome.

U blagim slučajevima mogu se javiti simptomi kao što su: pospanost, mentalna konfuzija i letargija, a u nekim težim slučajevima simptomi kao što su: ataksija, vrtoglavica, dizartrija, mišićna slabost, hipotonija, hipotenzija, respiratorna depresija, paradoksalne reakcije kao što su uznemirenost, agresivnost i halucinacije, eventualno midrijaza ili mioza, rijetko koma i veoma rijetko smrt.

Anksioznost i halucinacije se češće javljaju kod alprazolama u poređenju sa drugim benzodiazepinima.

Pri višim dozama mogu se javiti respiratorna depresija i pad krvnog pritiska. Mogu se javiti čak i konvulzije i efekti na srce poput tahikardije, kao i hipotermija, mučnina i povraćanje.

Toksičnost

Od 25 mg do 50 mg u kombinaciji sa alkoholom (2‰ u krvi) je uzrokovalo letalnu intoksikaciju kod odraslih pacijenata. Kod osmogodišnjaka doza od 0,3 mg/kg je uzrokovala umjereno tešku intoksikaciju. Takođe, doza od 10 mg je uzrokovala srednje tešku intoksikaciju kod trinaestogodišnjaka. Kod odraslih, doza od 15 mg (uz alkohol) uzrokovala je tešku intoksikaciju, dok je doza od 20 mg do 40 mg, takođe kod odraslih, uzrokovala umjerenu intoksikaciju.

Terapija

Pacijenti sa slabim znacima trovanja treba, uz nadzor ljekara, da odspavaju. U teškim slučajevima se proporučuje ispiranje želuca uz zaštitu disajnih puteva intubacijom, ukoliko je pacijent bez svijesti. Ako je

**Odobreno
ALMBiH
7.8.2024.**

pacijent pri svijesti, preporučuje se izazivanje povraćanja (samo ako je prošao jedan sat od primjene lijeka).

Uopšteno je indikovana primjena aktivnog uglja za smanjenje resorpcije ukoliko se smatra da pražnjenje želuca neće biti od koristi. Poseban oprez se mora posvetiti respiratornoj i kardiovaskularnoj funkciji primjenom suportivnih mjera održavanja disanja i cirkulacije u intenzivnoj njezi.

U teškim slučajevima treba razmotriti liječenje antagonistima benzodiazepina (npr. flumazenil), ali se pritom preporučuje kontinuirana infuzija s obzirom na duže djelovanje benzodiazepina (pogledati Sažetak karakteristika lijeka flumazenila za podatke o doziranju). Flumazenil može povećati rizik od konvulzija. Forsirana dijaliza i hemodijaliza nemaju efekta.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Anksiolitici, derivati benzodiazepina

Oznaka Anatomske terapijske klasifikacije (ATC): N05BA12

Mehanizam dejstva

Alprazolam je benzodiazepin sa triazolnim prstenom u strukturi. Alprazolam se veže na benzodiazepinske receptore i tako potencira djelovanje GABA sistema.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Lijek ima brz početak djelovanja na uobičajene simptome anksioznosti, poput agitacije, nemira i napetosti. Alprazolam ima anksiolitički efekat u terapiji depresije. U terapijskim dozama pospanost se rijetko javlja. U anksiolitičkim dozama alprazolam ne uzrokuje mišićnu slabost ili može uzrokovati blagu mišićnu slabost. Alprazolam uzrokuje smanjenje REM spavanja i produženje latencije REM u ovisnosti od doze. Prijavljen je razvoj tolerancije na sedativni efekat, ali ne i na anksiolitički efekat alprazolama.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost alprazolama nakon oralne primjene iznosi oko 90%.

Istovremeno uzimanje hrane odgađa resorpciju alprazolama bez promjene u količini resorbovane količine lijeka. Maksimalna koncentracija alprazolama u plazmi se postiže za jedan do dva sata nakon primjene lijeka. Koncentracija u plazmi je proporcionalna primijenjenoj dozi.

Raspodjela

Stepen vezivanja alprazolama za proteine je oko 70%, klirens iznosi oko 1 ml/min/kg, a volumen distribucije je oko 1 L/kg. Alprazolam ne uzrokuje indukciju enzima jetre ili uzrokuje samo slabu indukciju enzima.

Biotransformacija

Alprazolam se ekstenzivno metaboliše u jetri, uglavnom putem hidroksilacije u alfa hidroksialprazolam i 4-hidroksialprazolam. Ovi metaboliti se zatim glukuronizuju prije izlučivanja urinom.

Izlučivanje

Poluvrijeme eliminacije alprazolama iznosi oko 12 sati i produženo je kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Glavni metaboliti su biološki aktivni i prisutni su u niskim koncentracijama. Njihovo poluvrijeme eliminacije je komparabilno sa alprazolamom i ne doprinosi značajno farmakološkoj aktivnosti.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Genotoksičnost i mutagenost

Alprazolam nema mutageni potencijal prema rezultatima Amesovog *in vitro* testa, niti je uzrokovao hromozomske aberacije u *in vivo* testu na mikronukleusima pacova.

Odobreno
ALMBIH
7.8.2024.

Hronična toksičnost i kancerogenost

Nakon dvogodišnje primjene alprazolama kod pacova i miševa, pri izloženosti koja je značajno veća od preporučene izloženosti kod ljudi, nije uočen dokaz kancerogenog potencijala. Kod obje vrste zabilježena je dozno-zavisna stopa preživljavanja. Kod pacova je nakon 11 mjeseci terapije primijećena tendencija dozno-zavisnog povećanja u broju opaženih katarakti kod ženki i kornealnih vaskularizacija kod mužjaka. Navedeni rezultati nisu relevantni za primjenu kod ljudi.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Pri izloženosti koja značajno premašuje najveću izloženost kod ljudi (5 mg/kg/dan), alprazolam nije uticao na plodnost kod mužjaka pacova. Nakon izlaganja skotnih ženki pacova istoj dozi, zabilježeno je blago smanjenje postpartalnog preživljavanja mladunčadi.

Veoma visoke doze alprazolama kod skotnih ženki pacova i kunića povezane su sa povećanom incidencijom fetalne smrti, malformacija skeleta i zastoja u fetalnom razvoju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat;
Skrob, kukuruzni, djelimično preželatinizovani;
Polisorbat;
Krospovidon;
Povidon;
Magnezijum-stearat;
Boja eritrozina aluminijum lake (E127), (jačine od 0,5 mg i 1 mg)
Boja indigo aluminijum lake (E132), (samo jačina od 1 mg)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC/Al blister. Svaki blister sadrži 10 tableta.
Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 30 tableta (3 blistera), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.
Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti prema lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**Odobreno
ALMBIH
7.8.2024.**

7. PROIZVOĐAČ

ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Proizvođač gotovog lijeka
ALKALOIDAD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet
ALKALOID d.o.o. Sarajevo
Isevića sokak 6, Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Maprazax 0,25 mg tablete: 04-07.3-2-602/24 od 07.08.2024.
Maprazax 0,5 mg tablete: 04-07.3-2-603/24 od 07.08.2024.
Maprazax 1 mg tablete: 04-07.3-2-604/24 od 07.08.2024.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

07.08.2024.

Odobreno
ALMBIH
7.8.2024.