

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Misar SR 0,5 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Misar SR 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Misar SR 0,5 mg tablete s produljenim oslobađanjem: 1 tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 0,5 mg alprazolama.

Misar SR 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem: 1 tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 1 mg alprazolama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: svaka Misar SR 0,5 mg tableta sadrži 225,85 mg laktoza hidrata, svaka Misar SR 1 mg tableta sadrži 225,35 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Misar SR 0,5 mg tableta s produljenim oslobađanjem: svijetlo plava, lagano prošarana, okrugla, bikonveksna tableta s oznakom „N05“ na jednoj strani.

Misar SR 1 mg tableta s produljenim oslobađanjem: svijetlo plava, lagano prošarana, okrugla, bikonveksna tableta s oznakom „N 1“ na jednoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Alprazolam se primjenjuje u liječenju odraslih bolesnika kod:

- napada paničnog straha, sa ili bez agorafobije
- anksioznih stanja različite težine, uključujući i anksiozna stanja povezana s depresijom
- agitacije, nemira i napetosti, sa ili bez psihosomatskih reakcija.

Alprazolam se također primjenjuje kao dodatak inicijalnom liječenju depresije kada je prisutna i anksioznost.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Trajanje liječenja potrebno je unaprijed dogovoriti s bolesnikom, a bolesnika treba upozoriti o početnim nuspojavama.

Liječenje anksioznosti s lijekovima mora uvijek biti adjuvantno. Međutim, prilikom liječenja napada paničnog straha, farmakološko liječenje treba biti primarno.

Ako je moguće liječenje treba započeti, pratiti i završiti isti liječnik.

U starijih se bolesnika u slučajevima primjene prevelikih doza može javiti stanje konfuzije.

Doza se mora postupno smanjivati radi izbjegavanja sindroma ustezanja. Smanjivanje doze potrebno je provesti po 0,5 mg tjedno, a u određenim slučajevima i sporije (vidjeti dio 4.4.).

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

Kao rezultat njihovog farmaceutskog oblika, produljeno je vrijeme apsorpcije Misar SR tableta s produljenim oslobađanjem (5 do 11 sati). Također vezano uz farmaceutski oblik, tablete se ne smiju lomiti. U slučaju kada se Misar SR primjenjuje jednom dnevno poželjno je dozu dati ujutro.

#### **Poremećaji uzrokovani napadima paničnog straha**

Liječenje treba započeti dozom alprazolama od 0,5 mg do 1,0 mg prije spavanja. Dozu je moguće individualno prilagođavati tako da povećanje doze ne prelazi 1 mg svaka 3 do 4 dana. Kao dozu održavanja može se uzimati do 6 mg alprazolama dnevno podijeljeno u 1-2 doze.

U starijih i osjetljivih bolesnika, primjenjuje se najviše 4,5 mg/dan alprazolama dnevno u podijeljenim dozama. Preporučuje se da se dnevne doze iznad 3 mg primjenjuju podijeljene u 2 doze.

#### **Anksioznost**

U početku se primjenjuje 0,5 mg alprazolama. Dozu je potrebno individualno prilagoditi. Kao doza održavanja primjenjuje se 0,5 mg do 3 mg alprazolama dnevno podijeljeno u 1-2 doze. Za starije i osjetljive bolesnike prikladna je primjena niže doze. Ako je potrebno doza se može postupno povećavati. Preporučuje se da se dnevne doze veće od 3 mg uzimaju podijeljene u 2 doze.

U slučajevima anksioznosti i agitacije povezane s depresijom daje se do 3 mg dnevno, podijeljeno u 1-2 doze.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost primjene alprazolama nije utvrđena u djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina, stoga se njegova primjena ne preporučuje.

#### **4.3. Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- preosjetljivost na druge benzodiazepine
- sindrom apneje pri spavanju
- miastenija gravis
- teška respiratorna insuficijencija
- teška insuficijencija jetre
- akutno trovanje alkoholom ili drugim tvarima s utjecajem na središnji živčani sustav.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Sindrom paničnog straha povezan je s primarnom i sekundarnom depresijom pa čak i s povećanim rizikom suicida u neliječenih bolesnika. Potreban je oprez kada se koriste veće doze alprazolama u bolesnika sa sindromom paničnog straha.

Benzodiazepini nisu namijenjeni primarnom liječenju psihoza.

#### **Tolerancija**

Nakon ponavljane primjene kroz nekoliko tjedana može doći do smanjenja hipnotičkog učinka benzodiazepina.

**Ovisnost**

Dugotrajna primjena benzodiazepina može dovesti do razvoja fizičke i psihičke ovisnosti. Rizik od ovisnosti raste s dozom i trajanjem liječenja te je također veći u bolesnika koji su skloni zlouporabi lijekova te alkoholičara.

Ovisnost o lijeku može se javiti pri terapijskoj dozi te u bolesnika koji nemaju rizičnih faktora. Povećan je rizik nastanka ovisnosti pri kombiniranju više benzodiazepina bez obzira na anksiolitičke i hipnotičke indikacije. Također su prijavljeni slučajevi zlouporabe.

Jednom kad se razvije ovisnost u slučaju naglog prekida terapije mogu se javiti simptomi ustezanja koji uključuju glavobolju, bolove u mišićima, izrazitu anksioznost, napetost, nemir, smetenost i razdražljivost. U težim slučajevima mogu nastati sljedeći simptomi: nesposobnost shvaćanja (derealizacija), obamrlost i trnci u ekstremitetima, preosjetljivost na svjetlost, buku i fizički dodir, halucinacije i epileptički napadaji. Simptomi ustezanja mogu se razviti nekoliko dana nakon prekida liječenja. Kod prekida liječenja alprazolamom, dozu je potrebno postupno smanjivati.

**Trajanje liječenja**

Trajanje liječenja mora biti što kraće (vidjeti dio 4.2.), ovisno o indikaciji, ali ne smije biti dulje od 8 do 12 tjedana u slučaju anksioznosti i depresije te osam mjeseci u slučaju paničnog poremećaja, uključujući i vrijeme potrebno za postupno smanjivanje doze. Liječenje dulje od navedenog razdoblja ne smije se primijeniti bez ponovne procjene stanja bolesnika.

Pri započinjanju liječenja važno je bolesnika obavijestiti o potrebi ograničenog trajanja liječenja te mu detaljno objasniti potrebu postupnog smanjenja doze. Kod nekih indikacija, u slučaju primjene benzodiazepina kratkotrajnog djelovanja, fenomen ustezanja može se javiti i tijekom primjene terapijskih doza, posebno viših. Potrebno je savjetovati bolesnika da trebaju izbjegavati prijelaz s benzodiazepina dugog djelovanja na one kratkog djelovanja zbog moguće pojave simptoma ustezanja.

**Povratna anksioznost i napetost**

Prolazni sindrom koji može nastati prilikom prestanka primjene pri čemu se simptomi koji su doveli do liječenja benzodiazepinima vraćaju u pojačanom obliku, može se pojaviti prilikom obustave liječenja alprazolamom. Sindrom može biti popraćen promjenama raspoloženja, anksioznošću, poremećajem spavanja i uznemirenošću. Rizik od povratne anksioznosti veći je nakon naglog smanjenja doze ili naglog prekida liječenja. Stoga se preporučuje postupno smanjivanje doze (vidjeti dio 4.2.).

Kako bi se izbjegao osjećaj nelagode u bolesnika važno je informirati ga o mogućnosti ponovne pojave simptoma nakon prestanka liječenja. U slučaju naglog prestanka primjene benzodiazepina tijekom jednog ili dva tjedna mogu se pojaviti parestezije, poremećaji percepcije i nesposobnost shvaćanja. U nekim slučajevima prijavljene su i konvulzije.

**Amnezija**

Poput ostalih benzodiazepina, alprazolam može izazvati anterogradnu amneziju. Ona se obično javlja nekoliko sati nakon uzimanja lijeka.

**Psihijatrijski poremećaji i „paradoksalne“ reakcije**

Tijekom primjene benzodiazepina moguće su psihijatrijske i „paradoksalne“ reakcije. Ako se pojave reakcije kao što su uznemirenost, nemir, razdražljivost, bijes, noćne more, teška nesanica, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje, delirij i drugi neprikladni oblici ponašanja, potrebno je prekinuti primjenu lijeka. Te su reakcije češće u djece i starijih osoba.

Poseban oprez potreban je prilikom propisivanja benzodiazepina bolesnicima s graničnim ili antisocijalnim poremećajem osobnosti.

**Rizik kod istodobne primjene opioida**

Istodobna primjena alprazolama i opioida može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog ovih rizika, istodobno propisivanje sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni

lijekovi, kao što je alprazolam, s opioidima mora biti ograničeno za bolesnike za koje zamjenske mogućnosti liječenja nisu moguće. Ako se alprazolam odluči propisati istodobno s opioidima, mora se primijeniti najniža učinkovita doza i trajanje liječenja mora biti što je kraće moguće (također vidjeti opće preporuke o doziranju u dijelu 4.2.).

Bolesnike se mora pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. Zbog toga se strogo preporuča obavijestiti bolesnike i njihove njegovatelje (gdje je primjenjivo) kako bi bili svjesni navedenih simptoma (vidjeti dio 4.5.).

### **Posebne skupine bolesnika**

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost alprazolama u bolesnika mlađih od 18 godina. Stoga se primjena alprazolama ne preporučuje.

Benzodiazepine i srodne lijekove treba primjenjivati s oprezom u starijih bolesnika, zbog rizika od sedacije i/ili mišićno-koštane slabosti koje mogu dovesti do padova, često sa ozbiljnim posljedicama u ovoj populaciji. Preporuka je da se u starijih i/ili bolesnika lošeg općeg stanja primjenjuje opći princip uzimanja najmanje učinkovite doze kako bi se spriječio razvoj ataksije ili prekomjerne sedacije.

Manje doze se preporučuju i bolesnicima s kroničnom respiratornom insuficijencijom zbog rizika od respiratorne depresije.

Općenito je potreban oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili blagog do umjerenog oštećenja funkcije jetre.

Benzodiazepini se ne smiju davati bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre, jer mogu pospješiti razvoj encefalopatije.

Benzodiazepini se ne smiju koristiti u primarnom liječenju psihičkih bolesti.

Benzodiazepini nisu prikladni za primarno liječenje teških depresija te se ne smiju koristiti kao monoterapija u liječenju anksioznosti povezanoj s teškim depresijama, obzirom da u takvih bolesnika može doći do suicida. Pri primjeni u bolesnika s teškom depresijom i sklonosti suicidu neophodno je poduzeti odgovarajuće mjere opreza. Epizode hipermanije i manije prijavljene su u bolesnika s depresijom liječenih alprazolomom.

Benzodiazepini se moraju primjenjivati s posebnim oprezom u bolesnika koji su skloni zlouporabi alkohola ili opojnih droga (vidjeti dio 4.5.).

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### **Farmakodinamičke interakcije**

#### **Psihotropni lijekovi**

Potreban je oprez u slučaju istodobne primjene s drugim psihotropnim lijekovima.

Pojačani depresivni učinak na središnji živčani sustav (SŽS) može se javiti s istodobnom primjenom lijekova koji imaju depresivni učinak na središnji živčani sustav (SŽS), npr. antipsihotici (neuroleptici), hipnotici, sedativi, antidepressivi, narkotički analgetici, antiepileptici, anestetici i sedirajući antihistaminici. Međutim, pri istodobnoj primjeni s narkotičkim analgeticima može se javiti pojačana euforija koja može dovesti po povećane psihičke ovisnosti.

#### **Opioidi**

Istodobna primjena sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, kao što je alprazolam, s opioidima povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresijskog učinka na SŽS. Doza i trajanje istodobne primjene mora biti ograničeno (vidjeti dio 4.4.).

Potreban je poseban oprez pri primjeni s lijekovima koji izazivaju respiratornu depresiju kao što su opioidi (analgetici, antitusici ili nadomjesno liječenje). Ovo posebno vrijedi za starije osobe.

**Alkohol**

Ne preporučuje se istodobni unos s alkoholom. Kombinacija s alkoholom pojačava sedativni učinak alprazolama.

**Klozapin**

S klozapinom postoji povećani rizik od respiratornog i/ili srčanog aresta.

**Farmakokinetičke interakcije**

Obzirom da se alprazolam metabolizira putem određenih enzima u jetri (osobito putem CYP3A4), njegov se učinak pojačava lijekovima koji inhibiraju te enzime. Alprazolam se stoga mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju ove lijekove te može biti potrebno smanjenje doze.

**Inhibitori CYP3A4**

*Itrakonazol*, snažni CYP3A4 inhibitor povećava bioraspoloživost te produljuje poluvrijeme eliminacije alprazolama. U studiji na zdravim dobrovoljcima koji su primili 200 mg itrakonazola na dan i 0,8 mg alprazolama, bioraspoloživost je porasla dva do tri puta, a poluvrijeme eliminacije produljilo se na otprilike 40 sati. Uočene su promjene psihomotoričkih funkcija uzrokovanih alprazolamom.

Itrakonazol može pojačati učinak alprazolama na depresiju SŽS te se nakon prekida uzimanja itrakonazola može smanjiti učinak alprazolama. Ne preporučuje se istodobna primjena sa snažnim CYP3A4 inhibitorima poput itrakonazola, ketokonazola, posakonazola, vorikonazola i inhibitora HIV proteaze.

Međutim, ako je neophodna istodobna primjena alprazolama i snažnog CYP3A4 inhibitora doza alprazolama se mora smanjiti na jednu polovinu ili jednu trećinu.

*Fluvoksamin* produljuje poluživot alprazolama za 20 do 34 sati i udvostručuje vrijednosti alprazolama u plazmi. Pri istodobnoj primjeni preporučuje se smanjenje doze alprazolama na polovinu.

*Fluoksetin* ima umjereni učinak na metabolizam alprazolama što rezultira povećanjem vrijednosti u plazmi. Pri istodobnoj primjeni pojačavaju se psihomotorički učinci alprazolama. Može biti potrebno prilagođavanje doze.

*Eritromicin* inhibira metabolizam alprazolama te povećava vrijednosti alprazolama u plazmi za približno 50%. Može biti potrebno prilagođavanje doze.

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

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

**Induktori CYP3A4**

Budući da se alprazolam metabolizira putem CYP3A4, taj enzim može inducirati metabolizam alprazolama.

Interakcije *inhibitora HIV-proteaze* (npr. ritonavir) i alprazolama su složene i ovisne o vremenu. Male doze ritonavira dovele su do velikog smanjenja klirensa alprazolama, produljenja poluvijeka eliminacije i pojačanja kliničkog učinka. Međutim, nakon produljene izloženosti ritonaviru, indukcija CYP3A4 djeluje kao protuteža toj inhibiciji. Zbog navedene interakcije potrebno je prilagoditi dozu ili prekinuti primjenu alprazolama.

Bolesnici koji istodobno uzimaju alprazolam i *teofilin* imaju znatno niže vrijednosti alprazolama u plazmi od bolesnika koji uzimaju alprazolam kao monoterapiju, vjerojatno uzrokovano indukcijom metabolizma. Još nije utvrđen klinički značaj ove interakcije.

Pokazalo se da *karbamazepin* inducira metabolizam alprazolama što dovodi do smanjenog učinka. Još nije utvrđen klinički značaj ove interakcije. Slični učinci mogu se očekivati kada se istodobno primjenjuje s rifampicinom ili gospinom travom.

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

Povećane vrijednosti *digoksina* u plazmi zabilježene su pri istodobnoj primjeni 1 mg alprazolama na dan, posebno u bolesnika starijih od 65 godina. Stoga je potrebno pomno pratiti bolesnike koji istodobno uzimaju alprazolam i digoksin s obzirom na znakove i simptome trovanja digoksinom.

Potrebno je pripremiti bolesnike na pojačani učinak *miorelaksansa* (rizik od padova) pri istodobnoj primjeni s alprazolamom, osobito na početku liječenja.

Na početku liječenja alprazolamom, *imipramin* i njegov metabolit desmetilimipramin mogu dosegnuti 30% više vrijednosti u plazmi zbog inhibicije metabolizma.

#### **Sljedeće kombinacije treba izbjegavati**

*Dekstropropoksifen* može inhibirati metabolizam/smanjiti klirens alprazolama s posljedičnim povećanjem vrijednosti alprazolama u plazmi što uzrokuje pojačani učinak alprazolama. Treba izbjegavati istodobnu primjenu s dekstropropoksifenom (vidjeti dio 4.4.).

*Nefazodon* inhibira oksidaciju alprazolama putem sustava CYP3A4 što rezultira udvostručenjem vrijednosti u plazmi i pojačanim učinkom alprazolama. Potrebno je razmotriti smanjenje doze alprazolama za 50%.

#### **Interakcije koje treba razmotriti pri prilagođavanju doze**

##### *Kontraceptivi*

Sredstva za sprječavanje začeća mogu inhibirati metabolizam benzodiazepina i oksidaciju alprazolama što dovodi do povećanja vrijednosti alprazolama u plazmi i pojačanog učinka alprazolama.

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

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

##### Trudnoća

Velika količina podataka na temelju kohortnih studija ukazuju da izlaganje benzodiazepinima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nije povezano s povećanim rizikom teških oštećenja ploda. Međutim, neka ranija epidemiološka ispitivanja pokazala su da postoji povećani rizik za rascjep nepca. Podaci ukazuju da je rizik od rođenja djeteta s oralnim defektom nakon izlaganja majke benzodiazepinima manji od 2 na 1000 uzoraka u usporedbi s neočekivanom stopom takvih deformiteta kod približno 1 na 1000 u općoj populaciji.

Liječenje velikim dozama benzodiazepina tijekom drugog i/ili trećeg tromjesečja trudnoće ukazalo je na smanjenje aktivnih pokreta i nepravilan rad srca fetusa.

Kada je terapija medicinski indicirana tijekom posljednjeg dijela trudnoće, čak i u malim dozama, može nastupiti sindrom mlohavog djeteta kao što je aksijalna hipotonija te problemi sa sisanjem koji dovode do malog prirasta težine. Ti znakovi su reverzibilni no mogu trajati od 1 do 3 tjedna ovisno o poluvijeku aktivne tvari. Pri velikim dozama se kod novorođenčadi mogu javiti respiratorna depresija ili apneja i hipotermija. Osim toga, mogu se javiti simptomi ustezanja s hiperekscitabilnošću, agitacijom i tremorom nekoliko dana nakon rođenja čak i bez pojave sindroma mlohavog djeteta. Pojava simptoma ustezanja nakon rođenja ovisi o poluvijeku aktivne tvari.

Stoga se primjena tijekom trudnoće dopušta samo u slučaju kritične indikacije i ako je to apsolutno neophodno.

Liječnici koji propisuju alprazolam ženama u reproduktivnoj dobi trebaju upozoriti svoje bolesnice da im se obrate ako misle da su trudne ili planiraju trudnoću kako bi prekinule liječenje. Obzirom na svoj farmakološki učinak može se očekivati učinak alprazolama na novorođenče (hipotermija, hipotonija i umjerena respiratorna depresija). Stoga je primjena alprazolama za vrijeme porođaja dozvoljena samo u slučaju kritične indikacije. Nadalje, djeca majki koje su redovito uzimala benzodiazepine pri kraju trudnoće mogu pokazati znakove ustezanja za vrijeme postnatalnog razdoblja.

Ako je potrebno liječenje alprazolamom tijekom posljednjeg razdoblja trudnoće potrebno je izbjegavati visoke doze i pratiti pojavu simptoma ustezanja i/ili sindroma mlohavog djeteta kod novorođenčadi.

#### Dojenje

Alprazolam se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Stoga se tijekom liječenja benzodiazepinima dojenje ne preporučuje.

#### Plodnost

Alprazolam nije smanjio plodnost u štakora do najviše ispitivanjke doze od 5 mg/kg/dan, što je 25 puta veća od maksimalne preporučene dnevne doze za čovjeka od 10 mg/dan.

### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sedacija, amnezija, oslabljena koncentracija i slabija funkcija mišića mogu nepovoljno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Potrebno je na ove učinke upozoriti bolesnike i savjetovati im da ne upravljaju motornim vozilima ili strojevima tijekom liječenja alprazolamom. Ovi se učinci mogu pojačati konzumacijom alkohola. Ako bolesnik dovoljno ne spava, smanjena pozornost je jače izražena.

### 4.8. Nuspojave

Nuspojave su navedene obzirom na organski sustav i učestalost: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10000$ i $< 1/1000$	Vrlo rijetko $< 1/10000$	Nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
<b>Endokrini poremećaji</b>						hiperprolaktinemija*
<b>Poremećaji metabolizma i prehrana</b>		smanjen apetit, anoreksija, pojačani apetit				
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	depresija	delirij, dezorijentirano st, smanjen libido, tjeskoba, nesanica, nervoza, povećan libido*	manija (vidjeti dio 4.4.), halucinacije*, ljutnja*, uznemirenost*			hipomanija*, agresivno ponašanje*, neprijateljsko ponašanje*, iluzije*, psihomotorna hiperaktivnost*
<b>Poremećaji</b>	sedacija,	poremećaj	amnezija,			neravnoteža

Organski sustav	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1 000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1 000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
živčanog sustava	pospanost, ataksija, slabljenje pamćenja, dizartrija, omaglica, glavobolja	ravnoteže, poremećaj koordinacije, hipersomnija, letargija, tremor, poteškoće u koncentraciji	vrtoglavica			autonomnog živčanog sustava*, distonija*, usporeno vrijeme reakcije, nepovezan govor, hipotonija
Poremećaji oka		zamagljen vid				
Poremećaji probavnog sustava	zatvor, suha usta	mučnina, povraćanje				gastrointestinalne bolesti*, disfagija
Poremećaji jetre i žuči						hepatitis*, abnormalna funkcija jetre*, žutica*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		dermatitis*				angioedem*, fotosenzitivna reakcija*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			slabost mišića			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			inkontinencija*			retencija urina*
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		seksualna disfunkcija*	poremećaj menstruacije*			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor, razdražljivost					periferni edemi*
Pretrage		gubitak tjelesne težine, porast tjelesne težine				povišen intraokularni tlak*

\*Nuspojava je identificirana tijekom post-marketinškog korištenja

Simptomi ustezanja pojavljuju se kod naglog smanjenja ili prekida liječenja benzodiazepinima, uključujući alprazolam. Mogu se javiti simptomi u rasponu od blage disforije i nesаницe pa sve do



ozbiljnih simptoma koji uključuju grčeve u trbuhu i mišićima, povraćanje, znojenje, tremor i konvulzije. Uslijed naglog smanjenja ili prekida liječenja alprazolamom može se javiti sindrom ustezanja.

### **Depresija**

Za vrijeme liječenja benzodiazepinima prethodno nezapažena depresija može u sklonih pojedinaca postati očita.

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

Mogu se javiti reakcije kao što su nemir, agitacija, razdražljivost, neosjetljivost, iluzije, napadi bijesa, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje i ostali poremećaji ponašanja, posebice u starijih bolesnika.

### **Ovisnost**

Uzimanje ovog lijeka (čak i u terapijskim dozama) može dovesti do razvoja fizičke ovisnosti. Prekid liječenja tada može dovesti do simptoma ustezanja i „rebound“ simptoma (vidjeti dio 4.4.). Mogu se javiti i slučajevi psihičke ovisnosti. Zabilježeni su slučajevi zlouporabe.

### **Amnezija**

Anterogradna amnezija može se javiti i pri terapijskim dozama, a rizik raste s porastom doze. Amnezija može biti praćena neprikladnim ponašanjem (vidjeti dio 4.4.).

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

## **4.9. Predoziranje**

### Simptomi

Predoziranje benzodiazepinima obično se manifestira kao depresija središnjeg živčanog sustava u različitim stupnjevima, od pospanosti do kome. U blagim slučajevima simptomi su pospanost, mentalna smetenost i letargija, a u ozbiljnijim slučajevima simptomi mogu uključivati ataksiju, vrtoglavicu, disartriju, slabost mišića, hipotoniju, hipotenziju, respiratornu depresiju, paradoksalne reakcije kao što su uznemirenost, agresivnost i halucinacije, eventualno midrijazu ili miozu, rijetko komu i vrlo rijetko smrt. Anksioznost i halucinacije se češće javljaju kod alprazolama u usporedbi s drugim benzodiazepinima.

Pri višim dozama mogu se javiti depresija disanja i pad krvnog tlaka. Mogu nastupiti čak i konvulzije i učinci na srce poput tahikardije te hipotermija, mučnina i povraćanje.

### Toksičnost

25 mg do 50 mg u kombinaciji s alkoholom (2‰ u krvi) je u odrasle osobe uzrokovalo letalnu intoksikaciju. U osmogodišnjaka 0,3 mg/kg je uzrokovalo umjereno tešku intoksikaciju. U trinaestogodišnjaka 10 mg je uzrokovalo srednje tešku intoksikaciju. U odrasle je osobe doza od 15 mg (uz alkohol) uzrokovala tešku intoksikaciju dok je doza od 20 mg do 40 mg, također u odrasle osobe, uzrokovala srednje tešku intoksikaciju.

Kao i kod drugih benzodiazepina predoziranje ne bi trebalo ugrožavati život osim u slučaju kombiniranja s drugim depresorima SŽS-a (uključujući alkohol). U slučaju predoziranja bilo kojim lijekom treba imati na umu činjenicu da je predoziranje često posljedica uzimanja više vrsta lijekova. Liječenje treba prilagoditi sukladno tome.

### Liječenje

Bolesnici sa slabim znakovima trovanja trebaju, uz nadzor liječnika, odspavati. U teškim slučajevima preporučuje se ispiranje želuca uz zaštitu dišnih putova intubacijom, ukoliko bolesnik nije pri svijesti.

Ako je bolesnik pri svijesti, preporuča se izazivanje povraćanja. Općenito je indicirano uzimanje aktivnog ugljena te potporne mjere za održavanje disanja i cirkulacije. U teškim slučajevima treba razmotriti liječenje antagonistima benzodiazepina (npr. flumazenil), ali se pritom preporučuje kontinuirana infuzija obzirom na dulji učinak benzodiazepina (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka flumazenila za podatke o doziranju). Flumazenil može povećati rizik od konvulzija. Forsirana dijaliza i hemodijaliza nemaju učinka.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Psiholeptici, Derivati benzodiazepina, ATK oznaka: N05BA12

Alprazolam je benzodiazepin s triazolnim prstenom u strukturi. Alprazolam se veže na benzodiazepinske receptore i tako potencira GABA sustav. Lijek ima brz nastup djelovanja na uobičajene simptome anksioznosti poput agitacije, nemira i napetosti. Alprazolam ima anksiolitički učinak u liječenju depresije. U terapijskim dozama pospanost je rijetka. U anksiolitičkim dozama alprazolam ne uzrokuje mišićnu slabost ili može uzrokovati blagu mišićnu slabost.

Ispitivanja pokazuju da je alprazolam učinkovit do 6 mjeseci u liječenju anksioznosti i do 8 mjeseci u liječenju napadaja panike.

Alprazolam uzrokuje smanjenje REM spavanja i prolongaciju REM latencije ovisno o dozi. Primijećen je razvoj tolerancije u odnosu na sedativni učinak, no ne i na anksiolitički učinak alprazolama.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Bioraspoloživost alprazolama iznosi oko 90%.

Istodobno uzimanje hrane odgađa apsorpciju alprazolama bez učinka na apsorbiranu količinu.

Vršna koncentracija alprazolam tableta s produljenim oslobađanjem u plazmi postiže se 5 do 11 sata nakon primjene lijeka. Koncentracija u plazmi proporcionalna je primijenjenoj dozi.

#### Distribucija

Stupanj vezanja alprazolama na proteine je oko 70%, klirens je oko 1 ml/min/kg, a volumen distribucije je oko 1 l/kg. Alprazolam ili ne uzrokuje indukciju enzima ili uzrokuje samo slabu indukciju enzima.

#### Biotransformacija

Alprazolam se ekstenzivno metabolizira u jetri, uglavnom putem hidroksilacije u alfavhidroksialprazolam i 4-hidroksialprazolam. Ti se metaboliti zatim glukuroniziraju prije izlučivanja urinom. Poluvrijeme eliminacije alprazolama je oko 12 sati.

#### Eliminacija

Glavni metaboliti su biološki aktivni te je njihovo poluvrijeme eliminacije usporedivo s alprazolamom i prisutni su u niskim koncentracijama zbog čega ne doprinose značajno farmakološkom učinku. Poluvrijeme eliminacije je produljeno u slučaju oštećene funkcije jetre.

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

Alprazolam nije pokazao mutagenost pri *in vitro* Ames testu i nije izazvao kromosomske aberacije u *in vitro* ispitivanju mikronukleusa kod štakora do najveće ispitane doze od 100 mg/kg koja je 500 puta veća od maksimalne preporučene dnevne doze za ljude od 10 mg/dan.

Nisu uočeni nikakvi dokazi o karcinogenosti tijekom 2-godišnjih biolaboratorijskih ispitivanja alprazolama kod štakora u dozama do 30 mg/kg/dan (150 puta više od maksimalne preporučene dnevne doze za ljude od 10 mg/dan) i kod miševa u dozama do 10 mg/kg/dan (50 puta više od maksimalne preporučene dnevne doze za ljude od 10 mg/dan).

Alprazolam nije smanjio plodnost u štakora do najviše ispitivane doze od 5 mg/kg/dan, što je 25 puta veća od maksimalne preporučene dnevne doze za čovjeka od 10 mg/dan.

Kada su štakori tretirani s 3, 10 i 30 mg/kg/dan alprazolama oralno (od 15 do 150 puta veće od maksimalne preporučene dnevne doze za ljude) tijekom 2 godine uočena je o dozi ovisna tendencija povećanja učestalosti pojave katarakte (ženke) i vaskularizacije rožnice (mužjaci).

U ispitivanjima na životinjama primjena benzodiazepina tijekom trudnoće uzrokovala je pojavu rascjepa nepca i poremećaja u ponašanju potomaka.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Laktoza hidrat  
Hipromeloza 4000  
Hipromeloza 100  
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
Boja indigo karmin Al-lake (E132)  
Magnezijev stearat.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

2 godine.

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

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

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

30 (5 x 6) tableta u OPA/Al/PVC//Al blisteru, u kutiji.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

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

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.  
Ulica Danica 5  
48000 Koprivnica

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Misar SR 0,5 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-755198197  
Misar SR 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-885839566

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

Datum prvog odobrenja: 27. rujna 2004.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 26. ožujka 2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Prosinac, 2019.