

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Misar 0,25 mg tablete

Misar 0,5 mg tablete

Misar 1 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Misar 0,25 mg tablete: 1 tableta sadrži 0,25 mg alprazolama.

Misar 0,5 mg tablete: 1 tableta sadrži 0,5 mg alprazolama.

Misar 1 mg tablete: 1 tableta sadrži 1 mg alprazolama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: svaka tableta sadrži 23,6 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Misar 0,25 mg tableta: bijela ili gotovo bijela tableta.

Misar 0,5 mg tableta: bijela ili gotovo bijela tableta s razdjelnom crtom na jednoj strani i oznakom „05“ na drugoj. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Misar 1 mg tableta: bijela ili gotovo bijela tableta s razdjelnom crtom. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 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.

#### **Poremećaji uzrokovani napadajima 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 3-4 doze.

U starijih i osjetljivih bolesnika, primjenjuje se najviše 4,5 mg/dan alprazolama dnevno u podijeljenim dozama.

#### **Anksioznost**

U početku se primjenjuje 0,25-0,5 mg alprazolama tri puta dnevno. Dozu je potrebno individualno prilagoditi. Kao doza održavanja primjenjuje se 0,5 mg do 3 mg alprazolama dnevno, u podijeljenim dozama. U starijih i osjetljivih bolesnika počinje se s 0,25 mg 2-3 puta dnevno. Ako je potrebno, doza se može postupno povećavati.

U slučajevima anksioznosti i agitacije povezane s depresijom, primjenjuje se do 3 mg dnevno, u podijeljenim dozama.

#### *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 uz kombiniranu uporabu nekoliko benzodiazepina. Taj je rizik veći i u bolesnika s poviješću zlouporabe alkohola ili opojnih droga. Ovisnost o lijeku može se razviti pri terapijskim dozama i/ili u bolesnika koji nemaju rizičnih faktora. 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, razdražljivost. U težim slučajevima mogu nastati sljedeći simptomi: nesposobnost shvaćanja (derealizacija), depersonalizacija, hiperakuzija, obamrlost i trnci u ekstremitetima, preosjetljivost na svjetlost, buku i fizički dodir, halucinacije i epileptički napadi.

Simptomi ustezanja mogu se razviti nekoliko dana nakon prekida liječenja. Kod prekida liječenja alprazolamom dozu je potrebno postupno smanjivati.

### **Trajanje liječenja**

Trajanje liječenja benzodiazepinima mora biti što je moguće 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 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 treba 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 promjenom raspoloženja, nesanicom i nemirom. 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 depersonalizacija. U nekim slučajevima prijavljene su i konvulzije.

### **Amnezija**

Benzodiazepini mogu izazvati anterogradnu amneziju. Obično se 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 reakcije su češće kod starijih osoba i djece.

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

Benzodiazepini se ne smiju davati bolesnicima s teškom jetrenom insuficijencijom, jer mogu pospješiti razvoj encefalopatije.

Benzodiazepini se ne smiju koristiti u primarnom liječenju psihoza.

Benzodiazepini nisu prikladni za primarno liječenje teške depresije te se ne smiju primjenjivati kao monoterapija u liječenju anksioznosti povezane s teškom depresijom jer u takvih bolesnika može doći do suicida. Potreban je oprez kada se daje bolesnicima s teškom depresijom ili suicidalnim namjerama. Epizode hipermanije i manije prijavljene su u bolesnika s depresijom liječenih alprazolamom.

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 tijekom istodobnog liječenja s drugim psihotropnim lijekovima. Pojačan depresivni učinak na središnji živčani sustav (SŽS) može se javiti tijekom istodobne primjene psihotropnih lijekova kao što su 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 do 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 istodobna primjena s alkoholom. Kombinacija s alkoholom pojačava sedativni učinak alprazolama.

### **Klozapin**

Pri istodobnoj primjeni s klozapinom postoji povećani rizik od respiratornog i/ili srčanog aresta.

### **Farmakokinetičke interakcije**

#### **Inhibitori CYP3A4**

S 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.

*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, 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. Klinički značaj ove interakcije se tek treba utvrditi. 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 alprazolama, posebno u bolesnika starijih od 65 godina. Stoga je potrebno pomno pratiti bolesnike koji istodobno uzimaju alprazolam i digoksin, 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 benzodiazepinu tijekom prvog tromjesečja nije povezano s 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 s rascjepom nepca nakon izlaganja majke benzodiazepinima tijekom trudnoće manji od 2/1000 u usporedbi s pojavnošću u općoj populaciji (1/1000).

Primjena visokih doza benzodiazepina tijekom drugog i/ili trećeg tromjesečja trudnoće povezuje se sa smanjenjem aktivnih pokreta fetusa te varijabilnosti fetalnog srčanog ritma.

Kada je medicinski indicirana primjena benzodiazepina tijekom posljednjeg razdoblja trudnoće, čak i pri niskim dozama, moguća je pojava sindrom mlohavog dojenčeta (floppy infant syndrome) kao što je aksijalna hipotonija, te oslabljeno sisanje uz smanjen prirast težine. Ovi simptomi su reverzibilni, ali mogu potrajati 1 do 3 tjedna, uzimajući u obzir poluvijek lijeka. Pri visokim dozama moguća je pojava respiratorne depresije ili apneje i hipotermije u novorođenčeta. Nekoliko dana nakon rođenja moguće je primijetiti neonatalne simptome ustezanja s hiperekscitabilnošću, agitacijom i tremorom, čak i kada nije prisutan sindrom mlohavog djeteta. Pojava simptoma ustezanja ovisi o poluvijeku lijeka.

Stoga je primjena tijekom trudnoće dopuštena 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. Ukoliko je potrebno liječenje alprazolamom tijekom posljednjeg razdoblja trudnoće potrebno je izbjegavati visoke doze, te pratiti simptome ustezanja i/ili pojavu sindroma mlohavog djeteta u novorođenčadi.

#### Dojenje

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

#### Plodnost

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.

### **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 učestalost: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$	Vrlo rijetko $< 1/10\ 000$	Nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
<b>Endokrini poremećaji</b>						hiperprolaktinemija*
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		smanjen apetit, anoreksija, pojačani apetit				
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	depresija	delirij, dezorijentiranost, smanjen libido, tjeskoba, nesanica, nervoza, povećani libido*	manija* (vidjeti dio 4.4.), halucinacije*, ljutnja*, uznemirenost*			hipomanija*, agresivno ponašanje*, neprijateljsko ponašanje*, iluzije*, psihomotorna

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)
						hiperaktivnost*
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	sedacija, pospanost, ataksija, slabljenje pamćenja, disartrija, omaglica, glavobolja	poremećaj ravnoteže, poremećaj koordinacije, hipersomnija, letargija, tremor, poteškoće u koncentraciji	amnezija, vrtoglavica			neravnoteža autonomnog živčanog sustava*, distonija*, usporeno vrijeme reakcije, nepovezan govor, hipotonija
<b>Poremećaji oka</b>		zamagljen vid				
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	zatvor, suha usta	mučnina, povraćanje				gastrointestinalne bolesti*, disfagija
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>						hepatitis*, abnormalna funkcija jetre*, žutica*
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		dermatitis*				angioedem*, fotosenzitivne reakcije*
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>			slabost mišića			
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>			inkontinencija*			retencija urina*
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>		seksualna disfunkcija*	poremećaj menstruacije*			
<b>Opći poremećaji i poremećaji na mjestu primjene</b>	umor, razdražljivost					periferni edem*
<b>Pretrage</b>		gubitak tjelesne težine, porast tjelesne težine				povišen intraokularni tlak*

\*Nuspojava je identificirana tijekom post-marketinškog korištenja

## 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, agresivnost, 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: navedenog u [Dodatku V](#).

## **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 preporučuje 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 (molimo 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 grupa: 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 tjeskobe, 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 u plazmi postiže se 1-2 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. Poluvijek 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. Poluvijek je produljen 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  
Kukuruzni škrob  
Celuloza, mikrokristalična  
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
Kalcijev stearat

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

Misar 0,25 mg tablete: 2 godine.  
Misar 0,5 mg tablete: 2 godine.  
Misar 1 mg tablete: 3 godine.

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

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

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

Misar 0,25 mg tablete: 30 (3 x 10) tableta u oPA/Al/PVC//Al blisteru.  
Misar 0,5 mg tablete: 30 (1 x 30) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.  
Misar 1 mg tablete: 30 (3 x 10) tableta u oPA/Al/PVC//Al blisteru.

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

Misar 0,25 mg tablete: HR-H-519098719

Misar 0,5 mg tablete: HR-H-318629364

Misar 1 mg tablete: HR-H-715207163

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

Datum prvog odobrenja: 27. rujna 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. ožujka 2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Veljača, 2023.