

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Δ MISAR SR

0,5 mg, tableta s produljenim oslobađanjem

1 mg, tableta 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.

Za pomoćne tvari vidjeti 6.1 «Popis pomoćnih tvari».

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:

- poremećaja uzrokovanih napadima paničnog straha, sa ili bez agorafobije
- agitacije, nemira i napetosti, sa ili bez psihosomatskih reakcija
- anksioznih stanja različite težine, uključujući i anksiozna stanja povezana s depresijom.
- kao dodatak inicijalnom liječenju depresije kad je prisutna i anksioznost.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Medikamentozno liječenje anksioznosti mora uvijek biti adjuvantno. 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 kako bi se izbjegao fenomen 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 apstinencije u obliku blage disforije i insomnije, kao i grčevi u mišićima i želucu, povraćanje, znojenje i tremor. U nekim slučajevima prijavljene su i konvulzije.

Odobreno
ALMBIH
25.7.2022.

Misar SR po svojoj formulaciji ima produljenu apsorpciju (5-11 sati). Tableta se ne smije s obzirom na način doziranja dijeliti, žvakati ili 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 3-4 dana. Kao dozu održavanja, može se uzimati do 6 mg alprazolama, u jednoj ili podijeljeno u dvije dnevne doze.

U starijih i osjetljivih bolesnika, primjenjuje se najviše 4,5 mg/dan alprazolama u jednoj ili podijeljeno u dvije dnevne doze.

Anksioznost

U početku se primjenjuje 0,5 mg alprazolama. Dozu je potrebno individualno prilagoditi. Kao doza održavanja primjenjuje se 0,5-3 mg alprazolama dnevno, u jednoj ili podijeljeno u dvije dnevne doze. U starijih i osjetljivih bolesnika prikladna je primjena manje doze. Ako je potrebno, doza se može postupno povećavati. Dnevne doze iznad 3 mg primjenjuju se u 2 doze.

U slučajevima anksioznosti i agitacije povezane s depresijom, primjenjuje se do 3 mg alprazolama, u jednoj ili podijeljeno u dvije dnevne doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Misara u djece u dobi ispod 18 godina nije još ustanovljena, stoga se primjena alprazolama u ovoj dobnoj skupini ne preporučuje.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja mora biti što je kraće moguće. Preporuča se ponovna procjena stanja bolesnika pri kraju perioda ne duljeg od 4 tjedna liječenja kao i potreba za nastavkom liječenja, pogotovo u slučajevima kada je bolesnik bez simptoma. Sveukupno trajanje liječenja ne smije biti dulje od 8-12 tjedana u slučajevima anksioznosti, uključujući i razdoblje smanjivanja doze u svrhu postupnog prekida terapije.

Rizik od pojave ovisnosti može se povećati ovisno o dozi i trajanju liječenja, stoga treba koristiti najnižu moguću učinkovitu dozu što je kraće moguće, a potrebu za nastavkom liječenja učestalo preispitati (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Kroz usta. Misar SR tablete se mogu uzimati neovisno o obroku.

Misar SR tablete se trebaju uzeti cijele, ne smiju se žvakati, drobiti ili lomiti.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na alprazolam, druge benzodiazepine ili na neki od pomoćnih sastojaka lijeka navedenih u poglavlju 6.1.
- apneja u 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 posebne mjere opreza pri upotrebi

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Potreban je oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili blage do umjerene insuficijencije jetre. Benzodiazepini nisu namijenjeni liječenju bolesnika s teškom jetrenom insuficijencijom, jer mogu pospješiti razvoj encefalopatije.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Misara SR u djece u dobi ispod 18 godina nije još ustanovljena, stoga se primjena alprazolama u ovoj dobnoj skupini ne preporučuje.

Stariji bolesnici

Benzodiazepine i slične lijekove treba koristiti s oprezom u starijih bolesnika zbog rizika od sedacije i/ili slabosti u kostima i mišićima koji mogu izazvati padove, često s ozbiljnim posljedicama u ovoj populaciji. U starijih bolesnika ili bolesnika lošeg općeg stanja, preporuča se pridržavanje općih načela primjene najmanje učinkovite doze kako bi se spriječio razvoj ataksije ili prekomjerne sedacije (vidjeti dio 4.2).

Respiratorna insuficijencija

U bolesnika s kroničnom respiratornom insuficijencijom također se preporučuju niže doze, zbog rizika od respiratorne depresije.

Zlouporaba alkohola ili opojnih droga

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

Depresija/anksioznost

Benzodiazepini se ne smiju koristiti u primarnom liječenju duševnih 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.

Prijavljeni su slučajevi epizoda hipomanije i manije povezanih s primjenom alprazolama u bolesnika s depresijom.

Panični poremećaj je povezan s primarnim ili sekundarnim depresivnim poremećajima i s povećanim prijavama samoubojstava u neliječenih bolesnika. Stoga su potrebne jednake mjere opreza kada se koriste veće doze alprazolama u liječenju bolesnika s paničnim poremećajima kao i pri primjeni bilo kojeg psihotropnog lijeka u liječenju depresivnih bolesnika ili u onih kod kojih se mogu očekivati skrivene suicidalne ideje ili planovi.

Rizik kod istodobne primjene opioida

Istodobna primjena alprazolama i opioida može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog ovih rizika, istodobno propisivanje opioida sa sedativnim lijekovima kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi kao što je alprazolam, 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 općenite 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 informirati bolesnike i njihove negovatelje (gdje je primjenjivo) kako bi bili svijesni navedenih simptoma (vidjeti dio 4.5.).

Ovisnost

Dugotrajna primjena benzodiazepina može dovesti do razvoja fizičke i psihičke ovisnosti. Rizik se povećava s dozom i trajanjem liječenja te je također veći u bolesnika koji su skloni zlouporabi lijekova te u alkoholičara. Zlouporaba lijeka je poznati rizik za alprazolam i druge benzodiazepine te je sukladno tome potrebno pratiti bolesnike pri uzimanju alprazolama. Postoji i rizik od diverzije s ovim lijekom. Prijavljeni su smrtni slučajevi povezani s predoziranjem prilikom zlouporabe alprazolama s ostalim depresorima središnjeg živčanog sustava, 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 bolesnike o pravilnom čuvanju i zbrinjavanju neiskorištenog lijeka (vidjeti dio 4.2., 4.8 i 4.9). Ovisnost o lijeku može se pojaviti pri

terapijskim dozama i/ili u bolesnika bez rizičnih faktora. Postoji povećan rizik od ovisnosti o lijeku pri kombiniranoj primjeni nekoliko benzodiazepina bez obzira na indikaciju.

Simptomi ustezanja

Kad se razvije ovisnost, u slučaju naglog prekida liječenja, mogu se javiti simptomi ustezanja koji uključuju glavobolju, bolove u mišićima, izrazitu anksioznost, napetost, nemir, smetenost, nesanicu i 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 ili epileptički napadaji. Simptomi ustezanja mogu se razviti nekoliko dana nakon prekida liječenja.

Tijekom postepenog ukidanja liječenja alprazolamom, doza se mora postupno smanjivati u skladu s dobrom liječničkom praksom kako bi se izbjegao sindrom ustezanja. Preporučuje se da dnevna doza alprazolama ne bude snižavana za više od 0,5 mg svakih tri dana. Kod nekih bolesnika možda će biti potrebno čak i sporije smanjenje doze (vidjeti dio 4.2).

Rebound fenomen kao što su anksioznost i napetost

Prolazni sindrom kod kojeg 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 ustezanja/povratka simptoma veći je nakon naglog smanjenja doze ili naglog prekida liječenja. Stoga, preporučuje se postupno smanjivanje doze (vidjeti dio 4.2).

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja trebalo bi biti što kraće, (vidjeti dio 4.2.), ovisno o indikaciji, ali ne bi trebalo 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. Dulja primjena opravdana je tek nakon potpune procjene stanja bolesnika.

Kad se započne s liječenjem, korisno je obavijestiti bolesnika da će ono biti ograničenog trajanja te detaljno objasniti potrebu postupnog smanjivanja doze. Postoje indikacije kod kojih se u slučaju primjene benzodiazepina kratkotrajnog djelovanja fenomen ustezanja može javiti i tijekom primjene terapijskih doza, posebno onih viših. Treba izbjegavati prijelaz s benzodiazepina dugog djelovanja na one kratkog djelovanja, zbog moguće pojave simptoma ustezanja.

Amnezija

Benzodiazepini mogu izazvati anterogradnu amneziju. Ona se obično javlja nekoliko sati nakon uzimanja lijeka te bi zbog smanjivanja rizika bolesnik trebao biti siguran da će imati 7 - 8 sati neprekinutog sna (vidjeti dio 4.8).

Duševni poremećaji i „paradoksalne“ reakcije

Tijekom primjene benzodiazepina moguće su reakcije kao što su uznemirenost, nemir, razdražljivost, agresivnost, priviđenja, bijes, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje i drugi neželjeni učinci na ponašanje. U slučaju njihove pojave treba prekinuti primjenu lijeka.

Veća je vjerojatnost da se ove reakcije jave u djece i starijih bolesnika.

Potreban je poseban oprez prilikom propisivanja benzodiazepina bolesnicima s graničnim i antisocijalnim poremećajem ličnosti.

Tolerancija

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

Laktoza

Misar SR sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poteškoćama intolerancije galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli koristiti 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.

Pojačani depresivni učinak na središnji živčani sustav (SŽS) može se javiti s istodobnom primjenom psihotropnih lijekova kao što su antipsihotici (neuroleptici), hipnotici, sedativi, antidepresivi, narkotički analgetici, antiepileptici, anestetici i sedirajući antihistaminici. Uzimanje tableta u kombinaciji s narkotičkim analgeticima, može se javiti pojačana euforija koja može dovesti po povećane psihičke ovisnosti.

Alkohol

Ne preporuča se istovremeni unos s alkoholom. Kombinacija s alkoholom pojačava sedativni učinak alprazolama.

Opioidi

Istodobna primjena opioida sa sedativnim lijekovima kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, kao što je alprazolam, povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresijskog učinka na SŽS. Doza i trajanje istodobne primjene mora biti ograničena (vidjeti dio 4.4.).

Klozapin

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

Farmakokinetičke interakcije

Inhibitori CYP3A4

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 te lijekove te može biti potrebno smanjenje doze kada se daju istovremeno.

Podaci iz kliničkih ispitivanja s alprazolamom, in-vitro studija i kliničkih studija s lijekovima koji se metaboliziraju na sličan način kao alprazolam su dokazali različite stupnjeve interakcija i moguće interakcije između brojnih lijekova i alprazolama.

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 istovremena primjena sa snažnim CYP3A4 inhibitorima, poput itrakonazola, ketokonazola, vorikonazola i inhibitora HIV proteaze. Ako je neophodna istovremena primjena, doza alprazolama se mora smanjiti na jednu polovinu ili jednu trećinu.

Liječenje fluoksaminom produljuje poluživot alprazolama za 20 do 34 sati i udvostručuje vrijednosti alprazolama u plazmi. Pri istovremenoj primjeni, preporučuje se smanjenje doze alprazolama na polovinu.

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

Eritromicin inhibira metabolizam alprazolama. Koncentracija alprazolama u plazmi povećava se za približno 50%. Ova kombinacija može zahtijevati prilagodbu 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 se tek treba utvrditi.

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, produljile su njegovo poluvrijeme eliminacije i pojačale kliničke učinke. 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 istovremeno uzimaju alprazolam i teofilin imaju znatno niže vrijednosti alprazolama u plazmi od bolesnika koji uzimaju alprazolam kao monoterapiju, vjerojatno uzrokovano indukcijom metabolizma. Klinički značaj ove interakcije se tek treba utvrditi.

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 istovremenoj primjeni alprazolama, posebno u starijih bolesnika (> 65 godina). Stoga je potrebno pomno pratiti bolesnike koji istovremeno uzimaju alprazolam i digoksin, obzirom na znakove i simptome trovanja digoksinom.

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

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 istovremenu 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: Tablete 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 ukazuju da je rizik od rođenja djeteta s oralnim defektom nakon izlaganja majke benzodiazepinima manji do 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 se terapija mora davati iz medicinskih razloga tijekom posljednjeg dijela trudnoće, čak i u malim dozama, može se uočiti sindrom mlohavog dojenčeta kao što je aksijalna hipotonija te problemi sa sisanjem koji dovode do malog dobitka na težini. Ti znakovi su reverzibilni, no mogu trajati od 1 do 3 tjedana prema vremenu poluživota 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 ako se ne javlja sindrom mlohavog dojenčeta. Pojava simptoma ustezanja nakon rođenja ovisi o poluživotu tvari.

Uporaba u trudnoći je dopuštena samo u slučaju kritične indikacije i ako je 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 dijela trudnoće treba izbjegavati visoke doze i slijediti postojanje simptoma ustezanja i/ili sindrom mlohavog dojenčeta kod novorođenčadi. Ako se alprazolam koristio u trudnoći ili ako je bolesnica ostala u drugom stanju tijekom uzimanja alprazolama, bolesnicu treba upozoriti na moguće štete ploda.

Dojenje

Alprazolam se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Dojenje se ne preporuča tijekom liječenja benzodiazepinima. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Misar SR uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

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

Sedacija, amnezija, poremećaj koncentracije i slabija funkcija mišića mogu nepovoljno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili mašinama. Bolesnike treba upozoriti na ovu opasnost i savjetovati im da ne voze za vrijeme liječenja. Ovi se učinci mogu pojačati konzumacijom alkohola.

4.8 Nuspojave

Nuspojave su navedene obzirom na organski sustav i učestalost na sljedeći način:
vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100, < 1/10	Manje često ≥ 1/1 000, < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Vrlo rijetko ko < 1/10 000	Nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji endokrinog sustava						Hiperprolaktinemija*
Metabolizam i prehrana		Smanjen apetita				anoreksija, pojačani apetit
Psihijatrijski poremećaji	Depresija	Delirij, dezorijentiranost, smanjen libido, tjeskoba, nesаница, nervoza, povećan libido*	Manija (vidjeti dio 4.4), halucinacije*, ljutnja*, uznemirenost*			Hipomanija*, agresivno ponašanje*, neprijateljsko ponašanje*, iluzije*, psihomotorna hiperaktivnost*
Poremećaji središnjeg i perifernog živčanog sustava	Sedacija, pospanost, ataksija, slabljenje pamćenja, disartrija, omaglica, glavobolja	Poremećaj ravnoteže, poremećaj koordinacije, hipersomnija, letargija, tremor, poteškoće u koncentraciji	Amnezija			Neravnoteža autonomnog živčanog sustava*, distonija*,
Poremećaji oka		Zamagljen vid				
Poremećaji probavnog sustava	Zatvor, suha usta	Mučnina	Povraćanje, proljev			Gastrointestinalna oboljenja*, disfagija
Poremećaji jetre i žutica						Hepatitis*, abnormalna funkcija jetre*, žutica*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Dermatitis*				Angioedem*, fotosenzitivna reakcija*
Poremećaji mišićnokoštanog 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/ili poremećaji i na mjestu primjene	Umor, razdražljivost					Periferni edem*
Pretrage		Gubitak težine,				Povišen

		debljanje				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

Tijekom primjene benzodiazepina moguće su reakcije kao uznemirenost, nemir, razdražljivost, agresivnost, priviđenja, bijes, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje i drugi neželjeni učinci na ponašanje. Veća je vjerojatnost da se ove reakcije jave u starijih bolesnika i djece.

Ovisnost

Na sve benzodiazepine, pa tako i na alprazolam, može se razviti navika te psihofizička ovisnost (čak i u terapijskim dozama). Po prekidu liječenja mogu se javiti simptomi ustezanja ili povratnog "rebound" fenomena (vidjeti dio 4.4). Bilo je i prijava zloupotrebe benzodiazepina.

Amnezija

Anterogradna amnezija može nastati i prilikom primjene preporučenih terapijskih doza, no rizik je veći primjenom većih doza. Amnezija može biti praćena neprikladnim ponašanjem (vidjeti 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 kompletne slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

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

- putem 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
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavu sumnje na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencije 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 kod ostalih benzodiazepina, predoziranje ne bi smjelo predstavljati životnu prijetnju osim u slučaju kombinacije s drugim depresorima SŽS-a (uključujući alkohol). U slučaju predoziranja s bilo kojim lijekom, uvijek treba imati na umu mogućnost da je bolesnik uzeo više lijekova.

Simptomi:

Predoziiranje 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, disartiju, slabost mišića, hipotoniju, hipotenziju, respiratorne depresije, paradoksalne reakcije kao što su uznemirenost, agresivnost i halucinacije, eventualno midrijazu ili miozu, rijetko komu i vrlo rijetko, smrt. Anksioznost i halucinacije su češće kod alprazolama u usporedbi s drugim benzodiazepinima.

Pri višim dozama mogu se javiti depresija disanja i pad krvnog tlaka. Mogu nastupiti napadaji, aritmija i AV-blok, tahikardija, hipotermija, mučnina i povraćanje.

Toksičnost:

25 - 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 - 40 mg, također u odrasle osobe uzrokovala srednje tešku intoksikaciju.

Liječenje:

Bolesnici sa slabim znakovima trovanja trebaju, uz nadzor liječnika, odspavati. U teškim slučajevima preporuča se ispumpavanje 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 za smanjenje apsorpcije ukoliko se smatra da pražnjenje želuca neće biti od koristi. Posebna pozornost 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 preporuča 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: alprazolam je derivat benzodiazepina iz skupine anksiolitika.

ATK oznaka: N05BA12

Mehanizam djelovanja

Alprazolam je benzodiazepin s triazolnim prstenom u strukturi. Alprazolam se veže na benzodiazepinske receptore i tako potencira GABA sustav.

Klinička djelotvornost i sigurnost

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 napada 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 alprazolama u plazmi postiže se 1 do 2 sata nakon primjene lijeka. Razine u plazmi proporcionalne su 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 eliminacija

Alprazolam se ekstenzivno metabolizira u jetri, uglavnom putem hidroksilacije u alfa hidroksialprazolam i 4-hidroksialprazolam. Ti se metaboliti zatim glukuroniziraju prije izlučivanja urinom. Poluživot alprazolama u fazi eliminacije je oko 12 sati, a produljen je u slučaju oštećene funkcije jetre. Glavni metaboliti su biološki aktivni, prisutni su u niskim koncentracijama, a eliminiraju se podjednakom brzinom zbog čega ne doprinose značajno farmakološkom učinku.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Genotoksičnost i mutagenost

Alprazolam nije pokazao mutagenost pri in vitro Ames testu i nije izazvao kromosomske aberacije u in vivo ispitivanju mikronukleusa kod štakora.

Kronična toksičnost i kancerogenost

Tijekom dvogodišnje primjene alprazolama u štakora i miševa, pri izloženosti koja značajno premašuje najveću izloženost u ljudi, nije uočen dokaz kancerogenog potencijala. U obje vrste zabilježeno je o dozi ovisno smanjeno preživljavanje. U štakora je nakon 11 mjeseci primjene uočena tendencija porasta broja kataraktâ u ženki i vaskularizacije rožnice u mužjaka, povezano s visinom doze. Navedeni rezultati nisu značajni za primjenu u ljudi.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Pri izloženosti koja značajno premašuje najveću izloženost u ljudi (5 mg/kg/dan) alprazolam nije narušio plodnost u mužjaka štakora. Nakon izlaganja skotnih ženki štakora istoj dozi zabilježeno je blago smanjenje postpartalnog preživljavanja mladunčadi. Vrlo visoke doze alprazolama u skotnih ženki štakora i kunića povezane su s povećanom incidencijom fetalne smrti, malformacija skeleta i zaostajanja u razvoju plodova.

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

Nisu poznate.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakiranja (spremnika)

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

6.6 Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

-/-

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Farmavita d.o.o. Sarajevo,
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

Nostelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Δ Misar SR, 30 x 0,5 mg: 04-07.3-2-10802/21 od 25.07.2022. godine
Δ Misar SR, 30 x 1mg: 04-07.3-2-10803/21 od 25.07.2022. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

25.07.2022. godine