

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

ΔMISAR 0,25 mg tableta  
ΔMISAR 0,5 mg tableta  
ΔMISAR 1 mg tableta

### 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.

Za pomoćne tvari vidjeti 6.1 Popis pomoćnih tvari.

### 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.  
MISAR 1 mg tableta: bijela ili gotovo bijela tableta s razdjelnom crtom. Tableta se može razdjeliti na jednake dijelove.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Alprazolam se primjenjuje u liječenju:

- poremećaja uzrokovanim 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.

Primjenjuje se kao dodatak inicijalnom liječenju depresije kad je prisutna i anksioznost.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Za optimalan učinak doziranje treba biti individualno prilagođeno na temelju težine simptoma i odgovora bolesnika. Liječenje treba započeti s najmanjom učinkovitom dozom, koja odgovara određenom stanju. Potreban je oprez u bolesnika koji zahtijevaju povećanje doze kako bi se izbjegle moguće nuspojave.

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 sedmično, a u određenim slučajevima i sporije. (vidjeti dio 4.4.).

U slučajevima naglog prestanka uzimanja benzodiazepina, tokom jedne ili dvije sedmice 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.

#### 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, podijeljeno u 3-4 dnevne doze.

U starijih i osjetljivih bolesnika, primjenjuje se najviše 4,5 mg/dan alprazolama 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 0,5-3 mg alprazolama dnevno, u podijeljenim dozama. U starijih i osjetljivih bolesnika, u početku se primjenjuje 0,25 mg alprazolama 2-3 puta dnevno. U slučaju potrebe, doza se može postupno povećavati.

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

#### 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. Preporučuje se ponovna procjena stanja bolesnika pri kraju perioda ne dužeg od 4 sedmice liječenja kao i potreba za nastavkom liječenja, pogotovo u slučajevima kada je bolesnik bez simptoma. Sveukupno trajanje liječenja ne smije biti duže od 8-12 sedmica 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 se može uzimati neovisno o obroku.

### **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 centralni nervni sistem.

### **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 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 opšteg stanja, preporučuje se pridržavanje opštih načela primjene najmanje učinkovite doze kako bi se spriječio razvoj ataksije ili prekomjerne sedacije (vidjeti dio 4.2).

### *Respiratorna insuficijencija*

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

### *Zloupotreba alkohola ili opojnih droga*

Benzodiazepini se moraju primjenjivati s posebnim oprezom u bolesnika koji su skloni zloupotrebi 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 samoubistava 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 preporučuje informirati bolesnike i njihove njegovatelje (gdje je primjenjivo) kako bi bili svjesni 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 zloupotrebi lijekova te u alkoholičara. Zloupotreba 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 zloupotrebe alprazolama s ostalim depresorima centralnog nervnog sistema, uključujući opioide, druge benzodiazepine i alkohol. Ti se rizici trebaju uzeti u obzir prilikom propisivanja ili izdavanja alprazolama, a da bi se smanjili

potrebno je koristiti najmanju odgovarajuću dozu i savjetovati 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. Tokom postepenog ukidanja liječenja alprazolamom, doza se mora postupno smanjivati u skladu s dobrom ljekarskom 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 se preporučuje postepeno smanjivanje doze (vidjeti dio 4.2).

#### *Trajanje liječenja*

Trajanje liječenja mora biti što kraće (vidjeti dio 4.2) ovisno o indikaciji, ali ne smije biti duže od 8- 12 sedmica uključujući i razdoblje postupnog prekida terapije. Primjena duža od ovog razdoblja zahtijeva ponovnu procjenu stanja bolesnika. Bilo bi korisno informirati bolesnika o ograničenoj dužini liječenja i precizno objasniti kako će doza biti progresivno smanjivana. Nadalje, važno je da bolesnik bude svjestan mogućnosti pojave povratnog („rebound“) učinka kako bi se smanjila zabrinutost zbog simptoma koji se mogu javiti tokom prekidanja terapije. Postoje dokazi da se, u slučaju kratkodjelujućih benzodiazepina, simptomi ustezanja mogu pojaviti pri terapijskim dozama, osobito pri većim dozama. Kada se primjenjuju dugodjelujući benzodiazepini važno je upozoriti da se ne zamjenjuju s kratkodjelujućim benzodiazepinima jer može doći do 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*

Tokom liječenja benzodiazepinima mogu se javiti psihijatrijske i „paradoksalne“ reakcije 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. Te su reakcije češće u djece i starijih osoba.

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

#### *Tolerancija*

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

#### Laktoza

Laktoza je prisutna u ovojnici tablete. 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 tokom istodobnog liječenja s drugim psihotropnim lijekovima.

Pojačani depresivni učinak na centralni nervni sistem (CNS) 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 preporučuje 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 depresivnog učinka na CNS. 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 bioraspodivnost te produžava poluvrijeme eliminacije alprazolama. U studiji na zdravim dobrovoljcima, koji su primili 200 mg itrakonazola na dan i 0,8 mg alprazolama, bioraspodivnost je porasla dva do tri puta, a poluvrijeme eliminacije produžilo se na otprilike 40 sati. Uočene su promjene psihomotoričkih funkcija uzrokovanih alprazolamom. Itrakonazol može pojačati učinak alprazolama na depresiju CNS 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 fluvoksaminom produžava 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, produžile su njegovo poluvrijeme eliminacije i pojačale kliničke učinke. Međutim, nakon produžene 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*

*Dekstropoksifen* može inhibirati metabolizam/smanjiti klirens alprazolama s posljedičnim povećanjem vrijednosti alprazolama u plazmi, što uzrokuje pojačani učinak alprazolama. Treba izbjegavati istovremenu primjenu s dekstropoksifenom (vidjeti dio 4.4).

#### *Sljedeće kombinacije mogu zahtijevati prilagođavanje doze:*

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

*Nefazodon* inhibira oksidaciju alprazolama putem sistema 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 tokom 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 tokom 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 tokom 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 sedmice 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.

Upotreba 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 redovno uzimala benzodiazepine pri kraju trudnoće, mogu pokazati znakove ustezanja za vrijeme postnatalnog razdoblja. Ako je potrebno liječenje alprazolom tokom 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 preporučuje tokom liječenja benzodiazepinima. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Misar 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. Ako bolesnik dovoljno ne spava, smanjena pozornost je jače izražena.

#### 4.8 Nuspojave

Nuspojave su navedene obzirom na organski sistem 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 sistem	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$	Vrlo rijetko $< 1/10\ 000$	Nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji endokrinog sistema						Hiperprolaktine mija*
Metabolizam i prehrana		Smanjen apetit,				anoreksija, pojačani apetit
Psihijatrijski poremećaji	Depresija	Delirij, dezorijentiranost, smanjen libido, tjeskoba, nesanica, nervoza, povećani libido*	Manija* (vidjeti odjeljak 4.4), halucinacije*, ljutnja*, uznemirenost*			Hipomanija*, agresivno ponašanje*, neprijateljsko ponašanje*, iluzije*, psihomotorna hiperaktivnost*
Poremećaji centralnog i perifernog nervnog sistema	Sedacija, pospanost, ataksija, slabljenje pamćenja, disartrija, omaglica, glavobolja	Poremećaj ravnoteže, poremećaj koordinacije, hipersomnija, letargija, tremor, poteškoće u koncentraciji ošamućenost	Amnezija			Neravnoteža autonomnog nervnog sistema*, distonija*,
Poremećaji oka		Zamagljen vid				
Poremećaji probavnog sistema	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 mišićnokoštaniog sistema i vezivnog tkiva			Slabost mišića			
Poremećaji bubrega i mokraćnog			Inkontinencija*			Retencija urina*



Organski sistem	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 < 1/10 000	Nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
sistema						
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		Seksualna disfunkcija*	Poremećaj menstruacije*			
Opći poremećaji i/ili poremećaji na mjestu primjene	Umor, razdražljivost					Periferni edem*
Pretrage		Gubitak težine, debljanje				Povišen intraokularni pritisak*

\*Nuspojava je identificirana tokom post-marketinškog korištenja

#### **Amnezija**

Anterogradna amnezija može nastati i prilikom primjene preporučenih terapijskih doza, no rizik je veći primjenom većih doza. Amnezija može biti praćena neprikladnim ponašanjem. (vidi dio 4.4)

#### **Depresija**

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

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

Tokom 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 vjerovatnost da se ove reakcije jave u starijih bolesnika.

#### **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.

#### **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 ALMBIH. 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](http://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](mailto: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 CNS-a (uključujući alkohol). U slučaju predoziranja s bilo kojim lijekom, uvijek treba imati na umu mogućnost da je bolesnik uzeo više lijekova.

### *Simptomi:*

Predožiranje benzodiazepinima obično se manifestira kao depresija centralnog nervnog sistema 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 pritiska. Mogu nastupiti napadi, 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 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 preporučuje se ispumpavanje želuca uz zaštitu dišnih puteva intubacijom, ukoliko bolesnik nije pri svijesti. Ako je bolesnik pri svijesti preporučuje se izazivanje povraćanja. Općenito je indicirano uzimanje aktivnog ugljena. Simptomatsko liječenje za održavanje respiratornih i cirkulacijskih funkcija.

U teškim slučajevima treba razmotriti liječenje antagonistima benzodiazepina (npr. flumazenil), ali se pritom preporučuje kontinuirana infuzija obzirom na duži 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 sistem.

#### 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

Apsolutna bioraspoloživost alprazolama nakon oralne primjene iznosi oko 90 %.

Istodobno uzimanje hrane odgađa apsorpciju alprazolama bez učinka na apsorbiranu količinu. Vršna koncentracija 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 i eliminacija

Alprazolam se ekstenzivno metabolizira u jetri, uglavnom putem hidroksilacije u alfa-hidroksialprazolam i 4-hidroksialprazolam. Ti se metaboliti zatim glukuroniziraju prije izlučivanja urinom. Poluvrijeme eliminacije alprazolama je oko 12 sati, a produžen 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 vitro ispitivanju mikronukleusa kod štakora.

### Hronična toksičnost i kancerogenost

Tokom 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 katarakta 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  
Kukuruzni škrob  
Celuloza, mikrokristalična  
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
Kalcijev stearat

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

### 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 pri temperaturi do 25°C.

### 6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakiranja (spremnika)

**MISAR 0,25 mg tablete:** 30 (1 x 30) tableta u PVC/PVDC/Al blisteru.

**MISAR 0,5 mg tablete:** 30 (1 x 30) tableta u PVC/PVDC/Al blisteru.

**MISAR 1 mg tablete:** 30 (1 x 30) tableta u PVC/Al blisteru.

### 6.6 Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka i otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

### 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.

**Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**  
FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO  
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina.

## 8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET:

Δ MISAR 0,25 mg tablete: 04-07.3-2-10806/21 od 26.07.2022. godine

Δ MISAR 0,5 mg tablete: 04-07.3-2-10804/21 od 26.07.2022. godine

Δ MISAR 1 mg tablete: 04-07.3-2-10805/21 od 26.07.2022. godine

## 9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

26.07.2022. godine

