

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NEUROL SR 0,5
0,5 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką o przedłużonym uwalnianiu zawiera 0,5 mg alprazolamu (*Alprazolamum*).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.
Jasnoniebieskie, lekko nakrapiane, okrągłe, dwuwypukłe tabletki, z wytłoczonym "N 05" po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe leczenie:

- zespółu lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii,
- zespółu lęku uogólnionego,
- zaburzeń lękowych ze współistniejącą depresją.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ogólne zalecenia dotyczące dawkowania

Optymalną dawkę należy ustalać w zależności od nasilenia objawów i reakcji pacjenta na leczenie.

Zazwyczaj stosowane dawki (patrz niżej) są odpowiednie dla większości pacjentów. Leczenie należy rozpoczynać od dawki początkowej i stopniowo zwiększać dawkę w celu uniknięcia nadmiernej sedacji. Rzadko, kiedy konieczne jest osiągnięcie większych dawek, dawkowanie należy zwiększać bardzo ostrożnie, aby uniknąć działań niepożądanych. Jeśli przepisanie większej dawki jest niezbędne, początkowo należy zwiększyć tylko dawkę wieczorną, a następnie zwiększać dawki stosowane w ciągu dnia. Pacjentom, którzy dotychczas nie stosowali leków psychotropowych, należy zwykle przepisać mniejszą dawkę niż pacjentom stosującym wcześniej leki uspokajające, przeciwdepresyjne lub nasenne lub pacjentom nadużywającym w przeszłości alkoholu. Pacjentom w podeszłym wieku oraz pacjentom w gorszym stanie ogólnym należy zasadniczo podawać najmniejszą skuteczną dawkę, aby nie wywołać ataksji lub nadmiernej sedacji.

Zalecane jest przeprowadzanie okresowej kontroli pacjentów, co w razie konieczności ułatwi modyfikację dawkowania.

Zwyczajnie stosowane dawki

Zaburzenia lękowe

Dawka początkowa: 1 mg na dobę; zazwyczaj stosowany zakres dawek: 0,5 do 4,0 mg na dobę, podawane w jednej lub dwóch dawkach.

Zespół leku napadowego

Dawka początkowa: 0,5 do 1 mg na dobę, podawane w jednej lub dwóch dawkach. Zwiększenie dawki jest wskazane jedynie w ciężkich i obezwładniających napadach paniki, spełniających określone kryteria diagnostyczne oraz pod warunkiem, że lek jest dobrze tolerowany przez pacjenta. U większości pacjentów średnia dawka podtrzymująca wynosi od 4 do 6 mg na dobę; nie należy podawać więcej niż 6 mg na dobę. Jeśli wystąpią działania niepożądane, zalecane jest zmniejszenie dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w wieku podeszłym (>65 lat) i pacjenci osłabieni

Dawka początkowa wynosi 0,5 do 1 mg na dobę, podawana w jednej lub dwóch dawkach, w razie konieczności dawkę można zwiększyć, jeśli jest dobrze tolerowana przez pacjenta.

Dzieci i młodzież (<18 lat)

Bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat dotychczas nie zostało wykazane i z tego względu nie jest zalecane stosowanie w tej grupie wiekowej.

Niewydolność wątroby

Dawka początkowa wynosi 0,5 do 1 mg na dobę, podawana w jednej lub dwóch dawkach, w razie konieczności dawkę można zwiększyć, jeśli jest dobrze tolerowana przez pacjenta.

Niewydolność nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z niewydolnością nerek.

Czas leczenia

Czas leczenia powinien być możliwie najkrótszy, w zależności od wskazania, jednak nie należy podawać leku dłużej niż przez 8 do 12 tygodni, włączając czas zmniejszania dawki. Skuteczność podczas długotrwałego stosowania nie podlegała systematycznej ocenie.

Długość leczenia

Skuteczność alprazolamu w leczeniu nerwicy lękowej oraz stanów lękowych związanych z depresją została zweryfikowana w długoterminowych badaniach klinicznych. Badania trwały najdłużej do 6 tygodni. Pacjenci z napadami paniki byli skutecznie leczeni w ciągu 6 do 8 tygodni (w badaniach kontrolowanych).

Doświadczenie kliniczne wykazało, że u pacjentów, którzy korzystnie reagowali na leczenie nie było konieczne zwiększenie dawki nawet po leczeniu trwającym 6 miesięcy do roku. Korzyści z leczenia były podczas badań okresowo oceniane przez lekarzy prowadzących, indywidualnie u każdego pacjenta. Jednak zaleca się, aby całkowity czas leczenia nie przekraczał 8 do 12 tygodni, włączając czas zmniejszania dawki.

Zakończenie leczenia

Lek należy odstawiać ostrożnie, stopniowo zmniejszając dawkę alprazolamu. Nagłe zakończenie leczenia może wywołać objawy odstawienne. Zalecane jest zmniejszanie dobowej dawki alprazolamu nie więcej niż o 0,5 mg co 3 dni. U niektórych pacjentów schemat stopniowego odstawiania leku należy nawet jeszcze bardziej rozciągnąć w czasie. W razie wystąpienia nasilonych objawów odstawieniowych, należy powrócić do poprzednio stosowanej dawki, a następnie wydłużyć czas odstawiania leku. Ryzyko rozwoju uzależnienia jest przyspuszczalnie większe podczas leczenia większymi dawkami. Częstość występowania objawów „z odbicia“ i objawów odstawieniowych jest większa podczas leczenia napadów paniki większymi dawkami.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na alprazolam, inne benzodiazepiny lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Miastenia.
- Jaskra z wąskim kątem.

- Ciężka niewydolność oddechowa.
- Przewłękła obturacyjna choroba płuc (POCHP) z niewydolnością oddechową.
- Bezdech senny.
- Pierwszy trymestr ciąży i okres karmienia piersią.
- Ciężka niewydolność wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tolerancja

Może wystąpić zmniejszenie skuteczności działania uspokajającego benzodiazepin podczas wielokrotnego stosowania w ciągu kilku tygodni.

Zależność

Stosowanie benzodiazepin może prowadzić do rozwoju fizycznego i psychicznego uzależnienia od tych leków. Ryzyko rozwoju uzależnienia zwiększa się z dawką i czasem leczenia. Jest ono również większe u pacjentów nadużywających w przeszłości leków i alkoholu.

W razie rozwoju uzależnienia, nagle zaprzestanie leczenia będzie wiązało się z wystąpieniem objawów odstawiennych. Mogą one obejmować: ból głowy, ból mięśni, silny lęk, napięcie, niepokój, splątanie i drażliwość. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić następujące objawy: poczucie nierzeczywistości, depersonalizacja, przeczuć słuchowa, uczucie mrowienia i pieczenia w kończynach, nadwrażliwość na światło, hałas i kontakt fizyczny, omamy lub napady padaczkowe.

Bezsenność „z odbicia” i lęk: podczas leczenia objawów odstawiennych mogą wystąpić przemijające nasilone objawy, które były powodem rozpoczęcia leczenia benzodiazepinami. Mogą wraz z nimi występować inne reakcje, w tym zmiany nastroju, lęk lub zaburzenia snu i niepokój. Ponieważ ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych (efektu z odbicia) jest większe w przypadku nagłego przerwania leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki o nie więcej niż 0,5 mg co trzeci dzień. U niektórych pacjentów może być nawet konieczne wolniejsze zmniejszanie dawki.

Amnezja

Benzodiazepiny mogą powodować niepamięć następczą. Występuje ona najczęściej w ciągu kilku godzin po przyjęciu produktu i z tego względu, w celu zmniejszenia ryzyka, pacjent powinien upewnić się, że będzie miał możliwość nieprzerwanego snu trwającego 7 do 8 godzin (patrz punkt 4.8).

Reakcje psychiczne i 'paradoksalne'

Objawy takie, jak niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresywność, urojenia, furia, koszmary senne, omamy, psychozy, nieodpowiednie zachowanie i inne działania niepożądane dotyczące zachowania występują podczas stosowania benzodiazepin. W razie wystąpienia wspomnianych objawów należy przerwać stosowanie leku.

Większe jest prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów u dzieci i u pacjentów w podeszłym wieku.

Szczególne grupy pacjentów

Bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat dotychczas nie zostało wykazane i z tego względu nie jest zalecane stosowanie w tej grupie wiekowej.

Pacjentom w podeszłym wieku należy podawać mniejszą dawkę (patrz punkt 4.2). Mniejsza dawka jest zalecana również u pacjentów z przewłękłą niewydolnością oddechową, ze względu na możliwość depresji oddechowej.

Benzodiazepiny nie są przeznaczone do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ mogą wywołać encefalopatię. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Benzodiazepiny nie są zalecane do leczenia podstawowego psychoz.

Nie należy stosować benzodiazepin w monoterapii depresji lekowej związanej z depresją (u tych pacjentów mogą powodować próby samobójcze). U pacjentów z ciężką depresją lub pacjentów o skłonnościach samobójczych konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności i przepisywanie odpowiedniej ilości leku.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując benzodiazepiny u pacjentów nadużywających w przeszłości alkoholu lub leków.

NeuroL SR 0,5 zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Alprazolam nasila hamujące działanie alkoholu i leków hamujących czynność OUN takich, jak leki przeciwbólowe, przeciwpadaczkowe, neuroleptyczne, nasenne, uspokajające, przeciwdepresyjne (sedatywne), leki przeciwhistaminowe itp. Podczas jednoczesnego stosowania należy zmniejszyć dawkę jednego lub obu leków. Jeśli benzodiazepiny stosuje się jednocześnie z opioidami, ich dawki należy zmniejszyć co najmniej o jedną trzecią, a następnie powoli zwiększać. Jeśli stosuje się je jednocześnie z imipraminą lub dezypraminą, zmniejsza się ich stężenie w osoczu w stanie stacjonarym.

Alprazolam może zmniejszać klirens digoksyny, co zwiększa jej stężenie w osoczu.

Alprazolam może zwiększać stężenie w osoczu stosowanego jednocześnie litu.

Cymetydyna zmniejsza klirens alprazolamu i wydłuża jego okres półtrwania.

Etynyloestradiol również wydłuża okres półtrwania alprazolamu.

Substancje hamujące określone enzymy wątrobowe (szczególnie cytochrom P450 3A4) mogą zwiększyć stężenie alprazolamu i nasilić jego działanie.

Interakcje dotyczące inhibitorów proteazy HIV (np. rytonawir) i alprazolamu są złożone i zależne od czasu. Małe dawki rytonawiru powodowały znaczne zaburzenie klirensu alprazolamu, wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji oraz nasilenie działania. Jednak podczas długotrwałego narażenia na rytonawir indukcja CYP3A spowodowała zanik tego hamowania. Interakcja będzie powodować konieczność modyfikacji dawki lub odstawienia alprazolamu.

Podczas jednoczesnego stosowania alprazolamu i leków wpływających na jego metabolizm, może dojść do interakcji farmakokinetycznych:

- nie zaleca się jednoczesnego stosowania alprazolamu z ketokonazolem, itraconazolem lub innymi azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi;
- jeśli alprazolam stosuje się jednocześnie z nefazodonem, fluwoksaminą lub cymetydyną, należy zachować zwiększoną ostrożność i w razie konieczności odpowiednio zmniejszyć dawkę;
- należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania alprazolamu z fluoksetyną, propoksyfenem, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, sertralina, diltiazemem lub antybiotykami makrolidowymi takimi, jak erytromycyna i troleandomycyna.

4.6 Ciąża i laktacja

Niektóre benzodiazepiny zwiększają ryzyko wad wrodzonych, z tego względu stosowanie alprazolamu w pierwszym trymestrze ciąży jest przeciwwskazane. Alprazolam przenika przez barierę łożyskową, z tego względu jego długotrwałe stosowanie w okresie ciąży może wywołać objawy uzależnienia u noworodka, a także zespół zespołu odstawiennego. Stosowanie benzodiazepin w ostatnich tygodniach ciąży może hamować czynność OUN noworodka. Bezpieczeństwo stosowania alprazolamu w przebiegu całej ciąży nie było badane, z tego powodu nie zaleca się stosowania leku w okresie ciąży z wyjątkiem przypadków, w których ryzyko następstw ciężkiej nieleczonej choroby przewyższa zagrożenie dla płodu.

Wykryto alprazolam w mleku kobiecym, a ponieważ jest metabolizowany wolniej u noworodka niż u dorosłych, może dojść do jego kumulacji, wystąpienia sedacji i zaburzeń żywieniowych u dziecka. Z tego względu alprazolamu nie należy stosować u matek karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Z powodu działania uspokajającego (sedatywnego), alprazolam może, zwłaszcza na początku leczenia i w okresie zwiększania dawki, mieć niekorzystny wpływ na czynności wymagające zwiększonej czujności, koordynacji ruchów i szybkiego reagowania (np. podczas prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn, pracy na wysokości itp.). Decyzja dotycząca możliwości wykonywania tych czynności przez danego pacjenta należy do lekarza.

4.8 Działania niepożądane

W poniższej tabeli zebrano działania niepożądane w zależności od częstości ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych):

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA		Częstość	Działanie niepożądane
Badania diagnostyczne		Niezbyt często	Nieprawidłowa masa ciała
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Rzadko	Nieprawidłowy skład krwi Agranulocytoza
Zaburzenia układu nerwowego		Bardzo często	Sennaść Niewyraźna mowa
		Często	Zawroty głowy Ból głowy Zaburzenia koordynacji (ataksja) Zaburzenia naczyniowe Drżenie Zaburzenia koncentracji Zaburzenia pamięci Zaburzenia umysłowe Bezsennaść
		Niezbyt często	Anmiejza Dystonia
		Rzadko	Drgawki
		Niezbyt często	Niewyraźne widzenie Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe Reakcje alergiczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Rzadko	
Zaburzenia żołądka i jelit		Niezbyt często	Zaburzenia żołądka i jelit
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Bardzo rzadko	Niekontrolowanie defekacji
		Rzadko	Trudności w oddawaniu moczu Nieutrzymanie moczu Zatrzymanie moczu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Niezbyt często	Zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Często	Oslabienie mięśni
Zaburzenia endokrynologiczne		Niezbyt często	Hiperprolaktynemia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Rzadko	Jadłowstręt
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Bardzo często	Zmęczenie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Rzadko	Żółtaczka
Zaburzenia układu immunologicznego		Rzadko	Zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Rzadko	Reakcja anafilaktyczna Zaburzenia czynności

		seksualnych Nieregularne miesiączkowanie Zaburzenia owulacji Ginekomastia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Depresja ¹
	Często	Niepokój Drażliwość Pobudzenie Nerwowość Lęk Pobudliwość Zaburzenia popędu płciowego
	Niezbýt często	Chwiejny nastrój Złość Wrogość Splątanie
	Rzadko	Reakcje paradoksalne ² Depersonalizacja Paranoja Omamy

¹ Depresja: występująca wcześniej depresja może ujawnić się podczas stosowania benzodiazepamu.

² Reakcje psychiczne i paradoksalne: wiadomo, że takie reakcje, jak niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresywność, urojenia, wściekłość, koszmary senné, omamy, psychozy, nieodpowiednie zachowanie i inne działania niepożądane dotyczące zachowania występują podczas stosowania benzodiazepin. W wielu spontanicznych zgłoszeniach działań niepożądanych dotyczących zachowania pacjenci przyjmowali jednocześnie inne leki działające na ośrodkowy układ nerwowy i (lub) odnotowano u nich chorobę psychiczną powodującą objawy. Sporadycznie publikowane doniesienia dotyczące niewielkiej liczby pacjentów wskazują, że ryzyko rozwoju takich reakcji zagraża pacjentom z zaburzeniami osobowości, zachowaniami impulsywnymi i agresywnymi lub nadużywającym w przeszłości alkoholu lub leków.

Podczas odstawiania alprazolamu u pacjentów ze stresem pourazowym, opisywano występowanie epizodów rozdrażnienia, przejawiania wrogości oraz nastrojów depresyjnych.

4.9 Przedawkowanie

Dawka toksyczna po podaniu doustnym u człowieka wynosi około 0,33 mg/kg mc.

Objawy przedawkowania obejmują splątanie, senność, a nawet sen, bezdech, znaczne osłabienie, niewyraźną mowę, potykanie się i chwieianie podczas chodzenia, osłabienie odruchów, bradykardię.

Leczenie: jeśli pacjent jest przytomny i nie zagraża mu śpiączka ani skurcze przy potykaniu, należy zastosować płukanie żołądka, podać węgiel aktywowany lub środki wymiotne. Swoistą antidotką jest flumazenil. Hemodializa lub wymuszona diureza nie są zbyt skuteczne. Należy stosować leczenie podtrzymujące podstawowe czynności życiowe (oddychanie, krążenie, stan przytomności) oraz korygować stwierdzone zaburzenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwlękowe, pochodne benzodiazepiny, kod ATC: N 05 BA 12

Alprazolam jest pochodną benzodiazepiny o czasie działania krótkim do średniego oraz, tak jak wszystkie benzodiazepiny, wykazuje zależność od dawki działania hamujące na wszystkich poziomach OUN, począwszy

od niewielkiego uspokojenia, poprzez sen do śpiączki. Benzodiazepiny pobudzają oraz ułatwiają działanie hamujące kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), który jest głównym inhibitorem przewodnictwa nerwowego w mózgu i jest mediatorem hamowania pre- i postsynaptycznego we wszystkich obszarach OUN.

Alprazolam wywiera silniejsze działanie anksjolityczne i przeciwłękowe niż inne benzodiazepiny, z zachowaniem działania zmniejszającego napięcie mięśniowe, przeciwdrgawkowego oraz uspokajającego nasennego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Uwalnianie alprazolamu z tabletek o przedłużonym uwalnianiu następuje dłużej i nie jest związane ze zmianą dystrybucji, metabolizmu i eliminacji substancji czynnej. W dawkach do 10 mg profil farmakokinetyczny alprazolamu odpowiada linowemu stężeniu w osoczu, które jest zależne od dawki.

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w surowicy jest osiągane w ciągu 5 do 11 godzin po przyjęciu tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Pole powierzchni pod krzywą (AUC) dla tabletki o przedłużonym uwalnianiu podawanej raz lub dwa razy na dobę jest analogiczne do uzyskanego po podaniu tabletek bez przedłużonego uwalniania substancji czynnej, podawanego w 4 dawkach. Stan stacjonarny parametrów osocza jest osiągany w ciągu 4 dni. Jednorazowe podanie alprazolamu indukuje stężenia w osoczu proporcjonalne do zastosowanej dawki; dla zakresu dawek od 0,5 mg do 3,0 mg maksymalne stężenie w osoczu wynosiło od 8 do 37 ng/ml. Jednorazowe podanie 3 mg alprazolamu w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu jednocześnie z pokarmem bogatym w tłuszcze, spowodowało zwiększenie stężenia leku w osoczu o 26%.

Dystrybucja

In vitro alprazolam wiąże się z białkami surowicy w 80%. Objętość dystrybucji wynosi 1,1 l/kg dla obu rodzajów tabletek (o przedłużonym uwalnianiu i bez przedłużonego uwalniania). Ze względu na podobieństwo do innych benzodiazepin, należy przypuszczać, że alprazolam przenika przez barierę łożyska i do mleka kobiecego.

Metabolizm

Głównymi metabolitami alprazolamu są hydroksyalprazolam i pochodna benzofenonowa, która jest praktycznie nieaktywna.

Udział 4-hydroksyalprazolamu w aktywności (skuteczności działania) wynosi mniej niż 10%, podczas gdy udział alfa-hydroksyalprazolamu nie przekracza 4%. W metabolizmie uczestniczą enzymy należące do układu cytochromu P450 (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji alprazolamu wynosi 12 do 15 godzin, a klirens osoczowy wynosi 1,1 ml/min/kg; okresy półtrwania w fazie eliminacji metabolitów mają zbliżone wartości. Wydalanie odbywa się głównie przez nerki (z moczem).

Alprazolam i jego metabolity nie kumulują się w organizmie.

Kinetyka alprazolamu w określonych stanach chorobowych

W wielu stanach chorobowych, np. chorobach wątroby spowodowanych nadużywaniem alkoholu lub w niewydolności wątroby, obserwowano zaburzenia wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji benzodiazepin. Nie ma konieczności zmiany dawkowania w zaburzeniach czynności nerek. Opisano również pewne różnice u pacjentów w podeszłym wieku. Nie ma jednoznacznych danych dotyczących możliwości indukcji przez alprazolam układów enzymatycznych wątroby. Nie jest to cechą charakterystyczną dla wszystkich benzodiazepin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra toksyczność alprazolamu (LD_{50}) wynosi: u myszy po podaniu doustnym 1,02 g/kg mc., po podaniu dootrzewnowym 540 mg/kg mc., u szczurów po podaniu doustnym >2 g/kg mc., po podaniu dootrzewnowym 610 mg/kg mc.

Nie odnotowano objawów działania rakotwórczego w prowadzonym 24 miesiące badaniu u szczurów otrzymujących dawkę alprazolamu 150-krotnie wyższą niż zalecana dawka dobową u ludzi. Nie stwierdzono działania mutagennego w testach prowadzonych na myszach i bakteriach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, hypromeloza 2208/4000, hypromeloza 2208/100, krzemionka koloidalna bezwodna, indygotyna (E132), lak, magnezu stearynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Zalecany okres ważności po pierwszym otwarciu wynosi 30 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Po pierwszym otwarciu przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 tabletek w butelce z brunatnego szkła z zakrętką z HDPE z pierścieniem ochronnym i środkiem pochłaniającym wilgoć, wraz z ulotką dla pacjenta umieszczone w tekturowym pudełku.
30 tabletek w 3 blistrach po 10 sztuk; blistry z folii Al/Al, wraz z ulotką dla pacjenta umieszczone w tekturowym pudełku.

6.6 Szczegółne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., Dolní Mecholupy, U kabelovny 130, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Pozwolenie nr: 12368

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA
PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

25.08.2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

