

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alprox, 0,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 0,5 mg alprazolamu (*alprazolamum*).

Substancja pomocnicza:
laktoza 85,5 mg w tabletkce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe lub prawie białe tabletki niepowlekane, okrągłe, płaskie, ze ściętymi krawędziami, z rowkiem dzielącym, o średnicy 7 mm.

Tabletkę można dzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Zaburzenia lękowe z napadami lęku (lęk paniczny).
- Leczenie objawowe lęku.

Alprox jest wskazany tylko w sytuacjach, w których objawy są nasilone, zaburzają prawidłowe funkcjonowanie lub są bardzo uciążliwe dla pacjenta.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie objawowe lęku: Dawka początkowa wynosi 0,25 do 0,5 mg, trzy razy na dobę. Dawkę należy dostosować indywidualnie do potrzeb pacjenta. Dawka podtrzymująca wynosi 0,5 do 3 mg/dobę w dawkach podzielonych.

U pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek i wrażliwych na leczenie dawka początkowa i podtrzymująca wynosi 0,25 mg 2 lub 3 razy na dobę. W razie potrzeby dawkę można zwiększać stopniowo.

Zaburzenia lękowe z napadami lęku (lęk paniczny): Dawka początkowa wynosi 0,5 do 1 mg na dobę, przyjmowane przed zaśnięciem. Dawkowanie powinno być dostosowane indywidualnie do pacjenta i może być zwiększane maksymalnie o 1 mg w 3 lub 4-dniowych odstępach. Dawka podtrzymująca wynosi od 3 mg na dobę do maksymalnie 6 mg/dobę

podawana w 3 lub 4 dawkach podzielonych. W niektórych przypadkach dawkowanie można zwiększyć do 10 mg/dobę w dawkach podzielonych.

U osób w podeszłym wieku, pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek i wrażliwych na lek dawka początkowa i podtrzymująca wynosi 0,25 mg 2 lub 3 razy na dobę. Dawkowanie można w razie potrzeby stopniowo zwiększać. Maksymalna dawka wynosi 4,5 mg/dobę w dawkach podzielonych.

Czas leczenia: Okres leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy. Stan pacjenta należy regularnie poddawać ocenie. Należy ocenić potrzebę dalszego leczenia, szczególnie w przypadkach, gdy u pacjenta nie występują objawy choroby. Okres leczenia nie powinien przekraczać 8 do 12 tygodni, wliczając stopniowe odstawianie leku.

Dane z badań obejmują 6-miesięczny okres leczenia lęku do 8-miesięcznego okresu leczenia zaburzeń lękowych napadowych.

Przerwanie leczenia: Dawkę leku należy zmniejszać stopniowo. Zalecane zmniejszanie dawki dobowej alprazolamu nie powinno przekraczać 0,5 mg co trzy dni. U niektórych pacjentów może okazać się konieczne jeszcze wolniejsze zmniejszanie dawki.

Pacjenci w wieku poniżej 18 lat: Produktu leczniczego Alprox nie należy stosować u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie wykazano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania alprazolamu u pacjentów poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na alprazolam, inne benzodiazepiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nudliwość mięśni (*Myasthenia gravis*).
- Ciężka niewydolność oddechowa.
- Ciężki bezdech periodyczny we śnie.
- Ciężka niewydolność wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tolerancja leku

Działanie nasenne może zmniejszyć się po wielokrotnym stosowaniu leku przez okres kilku tygodni.

Uzależnienie

Przewlekłe stosowanie benzodiazepin może powodować fizyczne i psychiczne uzależnienie od leku. Ryzyko uzależnienia wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki oraz wydłużaniem czasu leczenia. Zwiększone ryzyko uzależnienia występuje również u pacjentów nadużywających leki bądź alkohol. Uzależnienie lekowe może wystąpić podczas stosowania dawek terapeutycznych i (lub) u pacjentów, u których nie występują indywidualne czynniki ryzyka. Istnieje zwiększone ryzyko uzależnienia lekowego w przypadku jednoczesnego stosowania kilku benzodiazepin bez względu na wskazanie anksjolityczne czy hipnotyczne. Zgłaszano również przypadki nadużywania. Po rozwinięciu się fizycznego uzależnienia, gwałtowne przerwanie leczenia wywołuje objawy odstawienia leku. Obejmują one m.in. bóle głowy, bóle mięśni, wzmożony lęk, napięcie, zaburzenia snu, niepokój ruchowy, splątanie i zdenerwowanie. Ciężkie przypadki mogą obejmować m.in. depersonalizację, utratę poczucia rzeczywistości, zwiększoną ostrość słuchu, odrętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i kontakt fizyczny, a także omamy i drgawki. Objawy odstawienne mogą pojawić się kilka dni po zakończeniu leczenia.

Zjawisko nasilania się lęku i napięcia po zaprzestaniu leczenia

Po zakończeniu leczenia alprazolamem może wystąpić przemijający zespół, w którym występują objawy podobne do tych, które skłoniły do leczenia benzodiazepinami (lub substancjami podobnymi do benzodiazepin) i które w pierwszej chwili wydają się być bardziej intensywne niż wcześniej. Zespołowi objawów mogą towarzyszyć: zmiany nastroju, bezsenność i niepokój. Ponieważ ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych i (lub) objawów z odbicia jest większe w przypadku nagłego obniżenia dawki lub nagłego przerwania leczenia, dawka winna być zmniejszana, a leczenie przerywane stopniowo.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy (patrz punkt 4.2) w zależności od wskazania, ale w przypadku lęku i napięcia nie powinien przekraczać 8 do 12 tygodni, wliczając w tym okres stopniowego odstawiania leku i stopniowe zmniejszanie dawki. Przedłużenie czasu trwania leczenia jest możliwe wyłącznie po ponownej ocenie stanu pacjenta.

Istotne może być poinformowanie pacjenta w momencie rozpoczynania leczenia, że będzie ono miało ograniczony czas trwania oraz dokładne wytłumaczenie, w jaki sposób odbywać się będzie stopniowe zmniejszanie dawkowania.

Ważne jest, aby przygotować pacjentów na wystąpienie objawów odstawiennych, w celu uniknięcia, na ile to możliwe, utrudnień związanych z wystąpieniem takich objawów podczas odstawiania leku. W przypadku benzodiazepin o krótkim okresie półtrwania istnieją wskazania, w których objawy odstawiennych mogą wystąpić w trakcie zmiany dawki, szczególnie gdy mamy do czynienia z dużymi dawkami leku. W przypadku stosowania benzodiazepin o długim okresie półtrwania jest istotne aby podkreślić, że nie należy zamieniać ich na benzodiazepiny o krótkim okresie półtrwania, ze względu na możliwość wystąpienia objawów odstawiennych.

Niepamięć

Podobnie jak inne benzodiazepiny, alprazolam może powodować niepamięć następczą. Występuje ona na ogół w ciągu kilku godzin po przyjęciu produktu (patrz punkt 4.8).

Reakcje psychiczne i paradoksalne

W przypadku pojawienia się objawów takich jak: niepokój, pobudzenie, drażliwość, napady agresji, koszmary, bezsenność, omamy, psychozy, nieodpowiednie zachowanie, majaczenia senne oraz inne zaburzenia zachowania, należy przerwać stosowanie leku. Reakcje paradoksalne występują częściej u dzieci i u pacjentów w podeszłym wieku.

Szczególne grupy pacjentów

Dotychczas nie potwierdzono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat; z tego względu nie należy stosować alprazolamu w tej grupie wiekowej.

Pacjenci w podeszłym wieku powinni otrzymywać mniejszą dawkę niż zwykle stosowana (patrz punkt 4.2). U pacjentów w podeszłym wieku i (lub) u pacjentów osłabionych alprazolam należy stosować ostrożnie, aby uniemożliwić rozwinięcie się ataksji lub nadmiernego uspokojenia oraz ze względu na wystąpienie upadków w następstwie zwiótczającego działania benzodiazepin

Mniejszą dawkę należy również stosować u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową, ze względu na możliwość wystąpienia depresji oddechowej.

Benzodiazepiny nie są przeznaczone do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ mogą wywołać encefalopatię. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów z niewydolnością wątroby w stopniu łagodnym do umiarkowanego.

Benzodiazepiny nie są skuteczne w leczeniu podstawowym psychoz.

W kilku przypadkach zgłoszono epizody maniakalne u pacjentów z utajoną depresją.

Benzodiazepiny nie są skuteczne w podstawowym leczeniu ciężkiej depresji i nie należy ich stosować w monoterapii lęków związanych z ciężką depresją, gdyż w takich przypadkach może dojść do samobójstwa. Stosowanie ich u pacjentów z ciężką depresją lub u pacjentów ze skłonnością do prób samobójczych wymaga odpowiedniego monitorowania i przepisywania wyłącznie odpowiedniej ilości leku.

Stwierdzono, że zaburzenia lękowe były powiązane z pierwotną i wtórną depresją oraz ze zwiększoną ilością zachowań samobójczych u nieleczonych pacjentów. Dlatego duże dawki alprazolamu należy stosować w leczeniu zaburzeń lękowych bardzo ostrożnie, podobnie jak w przypadku innych leków psychotropowych używanych w leczeniu pacjentów z depresją lub u pacjentów podejrzanych o występowanie myśli czy też zamiarów samobójczych. Należy wziąć to pod uwagę przepisując leczenie alprazolamem.

Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych związanych z aktywnością antycholinergiczną, benzodiazepiny należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania lub u pacjentów ze skłonnościami do niej.

Benzodiazepiny należy przepisywać szczególnie ostrożnie pacjentom ze stwierdzonym w wywiadzie nadużywaniem alkoholu lub narkotyków.

Tabletki zawierają laktozę.

Pacjenci z rzadkimi zaburzeniami dziedzicznymi, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Psychotropowe produkty lecznicze:

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi psychotropowymi produktami leczniczymi.

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi o działaniu psychotropowym, jak leki przeciwpsychotyczne (neuroleptyki), nasenne, uspokajające, przeciwdepresyjne, narkotyczne leki przeciwbólowe, leki przeciwpadaczkowe, znieczulające i przeciwhistaminowe z komponentą uspokajającą, zwiększa depresyjne działanie na ośrodkowy system nerwowy. Podczas jednoczesnego stosowania z narkotycznymi lekami przeciwbólowymi może wystąpić euforia, co może zwiększać uzależnienie psychiczne.

Alkohol:

Stosowanie z alkoholem wzmacnia działanie uspokajające alprazolamu. Działanie to może zaburzać zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas leczenia alprazolamem nie należy pić alkoholu.

Klozapina:

W przypadku stosowania z kłozapiną istnieje zwiększone ryzyko zatrzymania oddechu i zatrzymania akcji serca.

Leki zwiotczające mięśnie:

Należy być przygotowanym na wzmożone działanie zwiotczające mięśnie (ryzyko upadków) w przypadku stosowania alprazolamu podczas terapii lekami zwiotczającymi mięśnie, zwłaszcza na początku leczenia z alprazolamem.

Interakcje farmakokinetyczne

Ponieważ alprazolam jest metabolizowany przez pewne enzymy wątrobowe (szczególnie CYP3A4), jego działanie nasila się pod wpływem produktów leczniczych, które hamują te enzymy. Dlatego alprazolam należy stosować z ostrożnością u pacjentów, którzy stosują takie produkty lecznicze, ponadto w przypadku jednoczesnego stosowania może być konieczne zmniejszenie dawki.

Inhibitory CYP3A4:

Leki przeciwgrzybicze: Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z itrakonazolem, ketokonazolem i innymi lekami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli (hamującymi enzym CYP3A4).

Odpowiednią ostrożność należy zachować zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4 takich jak: inhibitory proteazy HIV, fluoksetyna, dektopropoksyfen, doustne środki antykoncepcyjne, sertralina, diltiazem lub antybiotyki makrolidowe, takie jak erytromycyna i troleandomycyna.

Itrakonazol, silny inhibitor CYP3A4, zwiększa pole pod krzywą AUC i wydłuża czas półtrwania alprazolamu w fazie eliminacji. W badaniu, podczas którego zdrowym ochotnikom podawano itrakonazol w dawce 200 mg/dobę oraz 0,8 mg alprazolamu, pole pod krzywą AUC zwiększyło się dwu-trzykrotnie, a okres półtrwania w fazie eliminacji wydłużył się do około 40 godzin. Obserwowano także zmiany czynności psychomotorycznych na które wpływał alprazolam.

Itrakonazol może wpływać na działanie przeciwdepresyjne alprazolamu na ośrodkowy układ nerwowy a odstawienie itrakonazolu może osłabiać terapeutyczną skuteczność alprazolamu.

Nefazodon, fluwoksamina i cymetydyna: W przypadku jednoczesnego stosowania leków tego typu (inhibitorów CYP3A4) i alprazolamu należy zachować ostrożność i w razie potrzeby odpowiednio zmniejszyć dawkę alprazolamu.

Nefazodon hamuje enzym CYP3A4 pośredniczący w utlenianiu alprazolamu, co powoduje dwukrotne zwiększenie stężenia alprazolamu w osoczu i ryzyko reakcji ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Dlatego w leczeniu skojarzonym zaleca się zmniejszenie dawki alprazolamu o połowę. Leczenie fluwoksaminą przedłuża okres półtrwania alprazolamu z 20 do 34 godzin i podwaja stężenie alprazolamu w osoczu. W leczeniu skojarzonym, zaleca się stosowanie połowy dawki alprazolamu.

Cymetydyna zmniejsza klirens alprazolamu, co może wzmocnić jego działanie. Znaczenie kliniczne interakcji nie zostało jeszcze ustalone.

Leki indukujące CYP3A4:

Słabsze działanie alprazolamu może wystąpić u pacjentów przyjmujących leki indukujące CYP3A4, takie jak: ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina i dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*). Stężenie alprazolamu w osoczu w fazie eliminacji zależy od niektórych enzymów wątrobowych (w szczególności CYP3A4) wpływających na metabolizm i jest osłabiane przez leki indukujące działanie tych enzymów. W przypadku nagłego

zaprzestania leczenia dziurawcem lub innym lekiem indukującym CYP3A4 mogą wystąpić objawy przedawkowania alprazolamu.

Wpływ alprazolamu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych:

Digoksyne:

Zgłaszano zwiększenie stężenia digoksyne podczas jednoczesnego stosowania 1 mg alprazolamu na dobę, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Dlatego pacjentów przyjmujących równocześnie alprazolam i digoksyne należy szczególnie kontrolować w celu wykrycia objawów toksyczności digoksyne.

Imipramina i dezypramina:

Zgłaszano, że jednoczesne podawanie alprazolamu (w dawkach do 4 mg / dobę) i imipraminy lub dezypraminy powodowało w stanie stacjonarnym średnie zwiększenie stężenia tych substancji w osoczu odpowiednio o 31% lub 20%. Nie ustalono jeszcze znaczenia klinicznego tych zmian.

Warfaryna;

Nie stwierdzono wpływu alprazolamu na czas protrombinowy czy stężenie warfaryny w osoczu.

Nie wykazano interakcji z propranololem i disulfiramem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Duża ilość danych uzyskana z badań kohortowych wykazuje, że ekspozycja na benzodiazepiny w czasie pierwszego trymestru ciąży nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania poważnych wad rozwojowych. Jednakże, w kilku wcześniejszych przypadkach kontrolowanych badań epidemiologicznych stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia rozszczepu w obrębie jamy ustnej. Dane wykazują, że ryzyko wystąpienia rozszczepu w obrębie jamy ustnej u noworodka po ekspozycji na benzodiazepiny podczas ciąży jest mniejsze niż 2 do 1000 w porównaniu do spodziewanego wskaźnika takich wad dla populacji ogólnej, który wynosi ok. 1 do 1000. Leczenie benzodiazepinami w dużych dawkach, w trakcie drugiego i (lub) trzeciego trymestru ciąży powoduje zmniejszenie aktywnych ruchów płodu oraz zmienność rytmu serca płodu.

Jeżeli z ważnych powodów medycznych leczenie musi być stosowane w ostatniej fazie ciąży, nawet w przypadku stosowania małych dawek, u noworodka mogą wystąpić objawy zespołu wiotkiego dziecka (ang. floppy infant syndrome), takie jak hipotonia osiowa, zaburzenia ssania prowadzące do słabego przybierania na wadze. Objawy te są odwracalne, ale mogą występować przez okres jednego do trzech tygodni, w zależności od czasu półtrwania produktu w organizmie. W przypadku stosowania dużych dawek, u noworodka może wystąpić depresja oddechowa lub bezdech oraz hipotermia. Ponadto, w okresie poporodowym mogą pojawić się objawy odstawiennych, w tym nadpobudliwość, pobudzenie i drżenie, nawet w przypadku braku występowania objawów zespołu wiotkiego dziecka. Wystąpienie objawów odstawiennych po porodzie zależy od okresu półtrwania substancji w organizmie.

Biorąc pod uwagę powyższe dane, stosowanie alprazolamu w czasie ciąży można rozważyć jedynie wtedy jeśli zalecenia terapeutyczne i sposób stosowania produktu są ściśle przestrzegane.

Jeśli leczenie alprazolamem jest konieczne w ostatniej fazie ciąży, należy unikać stosowania dużych dawek oraz monitorować objawy odstawienne i (lub) objawy zespołu wiotkiego dziecka występujące u noworodka.

Przepisując Alprox kobiecie w wieku rozrodczym, należy ją ostrzec, aby skontaktowała się z lekarzem w sprawie przerwania stosowania produktu, jeśli planuje ciążę lub podejrzewa, że jest w ciąży.

Karmienie piersią

Ponieważ alprazolam przenika do mleka kobiecego, nie należy go podawać matkom karmiącym piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Alprazolam w znacznym stopniu wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów, u których codzienne czynności wymagają zwiększonej uwagi i koncentracji w celu podejmowania odpowiednich decyzji oraz zachowania pełnej sprawności kończyn należy ostrzec, że ich sprawność psychofizyczna może ulec zaburzeniu poprzez: nadmierne uspokojenie, niepamięć, utrudnioną koncentrację i osłabienie mięśni. Ryzyko zaburzeń koncentracji wzrasta jeśli pacjent nie śpi wystarczająco długo.

Pacjentów należy pouczyć o tym zagrożeniu i zalecić, by nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn w trakcie leczenia. Wyżej wymienione działania niepożądane nasilają się po spożyciu alkoholu (patrz punkt 4.5).

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym benzodiazepin jest działanie uspokajające, które może być powiązane z ataksją, zaburzeniami koordynacji i splątaniem. Podatność na tego rodzaju działania niepożądane jest cechą osobniczą. Działania te zależą od dawki i zmniejszają się wraz z jej ograniczeniem. Osoby w podeszłym wieku są szczególnie podatne na działanie uspokajające. Uspokojenie i zaburzenia koordynacji wywoływane przez benzodiazepiny są szczególnie nasilone na początku leczenia, a podczas ciągłego stosowania stają się lepiej tolerowane.

Częstość występowania działań niepożądanych została określona w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne			Hiperprolaktynemia		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie apetytu	Anoreksja	Zwiększenie apetytu	

Zaburzenia psychiczne		Depresja (patrz akapit poniżej), splątanie, akatyzja	Zaburzenia psychiczne i paradoksalne (patrz akapit poniżej), bezsenność, nieprawidłowe myślenie, nerwowość, pobudzenie, zmiany popędu płciowego	Uzależnienie (patrz akapit poniżej)	
Zaburzenia układu nerwowego	Uspokojenie, senność	Ataksja, zaburzenia koordynacji, zaburzenia pamięci, zaburzenia mowy, trudności w koncentracji, zawroty głowy, ból głowy, uczucie zawrotu głowy	Niepamięć (patrz akapit poniżej), dystonia, drżenie	Uczucie drętwienia, zmniejszenie czujności	Objawy wegetatywne
Zaburzenia oka		Nieostre widzenie	Zaburzenia widzenia, podwójne widzenie, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego		
Zaburzenia serca		Częstoskurcz, kołatanie serca			
Zaburzenia naczyniowe				Niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Niedrożność nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit		Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (zaparcie, biegunka, nudności, suchość w ustach, zwiększone ślinienie się, trudności z przełykaniem)	Wymioty		
Zaburzenia wątroby i dróg			Żółtaczka, zaburzenia		Zapalenie wątroby

żółciowych			czynności wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zapalenie skóry alergiczne	Świąd	Zaburzenia skórne	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Oslabienie mięśniowo-szkieletowe		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Nietrzymanie lub zatrzymanie moczu		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia czynności płciowych		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, astenia, drażliwość			Obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne			Zmiany masy ciała		

Niepamięć:

Postępująca niepamięć może wystąpić nawet podczas stosowania dawek terapeutycznych, a ryzyko jej wystąpienia zwiększa się w przypadku podawania większych dawek. Niepamięci mogą towarzyszyć zaburzenia zachowania (patrz również punkt 4.4.).

Depresja:

W czasie stosowania benzodiazepin, u osób wrażliwych może ujawnić się obecna wcześniej depresja.

Zaburzenia psychiczne i reakcje paradoksalne:

Reakcje takie jak niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresja, urojenia, napady agresji, koszmary senne, omamy, psychozy, nieprawidłowe zachowanie i inne zaburzenia zachowania. Występowanie takich reakcji paradoksalnych jest bardziej prawdopodobne u dzieci i u pacjentów w podeszłym wieku. W przypadku wystąpienia reakcji paradoksalnych leczenie należy przerwać.

Uzależnienie:

Stosowanie tej substancji (nawet w dawkach terapeutycznych) może prowadzić do rozwoju uzależnienia fizycznego. Przerwanie leczenia może więc spowodować objawy odstawienne oraz objawy z odbicia (patrz również punkt 4.4). Mogą również wystąpić przypadki uzależnienia psychicznego. Istnieją zgłoszenia o przypadkach nadużywania benzodiazepin.

4.9 Przedawkowanie

Ogólne informacje na temat toksyczności

Podobnie jak w przypadku innych benzodiazepin, przedawkowanie nie powinno stwarzać zagrożenia dla życia, chyba że w połączeniu z innymi środkami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy (w tym z alkoholem). W leczeniu przedawkowania jakiegokolwiek leku należy uwzględnić, iż mogło dojść do zażycia wielu leków. Leczenie należy odpowiednio dostosować.

Objawy

Przedawkowanie zwykle przebiega z zahamowaniem czynności ośrodkowego układu nerwowego, począwszy od senności do śpiączki włącznie. W łagodnych przypadkach przedawkowania objawy mogą być następujące: senność, splątanie i letarg. W cięższych przypadkach ataksja, hipotonia, niedociśnienie, depresja oddechowa, w rzadkich przypadkach śpiączka, bardzo rzadko nawet zgon.

Leczenie

Wkrótce po zażyciu, jeśli pacjent jest przytomny, należy wywołać wymioty, zaś gdy pacjent jest nieprzytomny, należy wykonać płukanie żołądka, po uprzednim zabezpieczeniu drożności dróg oddechowych za pomocą intubacji. Jeśli płukanie żołądka nie przynosi poprawy stanu pacjenta, należy podać węgiel aktywowany i jeśli to konieczne pozostawić w żołądku, podając jednocześnie środki przeczyszczające.

Także wtedy, gdy wiadomo, że przedawkowanie było znaczne, postępowanie to może być skuteczne nawet po dłuższym czasie. Wymuszona diureza lub hemodializa nie są skuteczne.

Swoistym antidotum jest flumazenil.

U osób w śpiączce stosuje się w dużej mierze leczenie objawowe. Należy podjąć działania mające na celu uniknięcie powikłań, takich jak niedotlenienie spowodowane zadławieniem językiem lub aspiracja zawartości żołądka. Przydatne może być dożylne podawanie płynów celem zapobiegania odwodnieniu.

Wspieranie czynności życiowych, zwłaszcza oddychania, jest szczególnie ważne, jeśli przedawkowanie nastąpiło w połączeniu z innymi środkami uspokajającymi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pochodne benzodiazepiny, kod ATC: N05BA12

Alprazolam, podobnie jak inne benzodiazepiny, ma duże powinowactwo do miejsc wiązania benzodiazepin w mózgu. Ułatwia hamujące przekazywanie nerwowe działanie kwasu gamma-aminomasłowego, który pośredniczy w hamowaniu zarówno pre- jak i postsynaptycznym w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

Alprazolam jest produktem leczniczym o działaniu przeciwlękowym. Podobnie jak inne benzodiazepiny, poza właściwościami przeciwlękowymi alprazolam wykazuje właściwości uspokajające, nasenne oraz miorelaksacyjne i przeciwdrgawkowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Alprazolam jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. Biodostępność po podaniu doustnym wynosi 80% lub więcej. Maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest po jednej do dwóch godzin od podania doustnego.

Dystrybucja

Po jednorazowym podaniu, stężenie w osoczu jest wprost proporcjonalne do podanej dawki. Dla zakresu dawek od 0,5 mg do 3 mg maksymalne stężenie w osoczu wynosiło 8 do 37 ng /

ml. Po podaniu kilku dawek od 1,5 mg do 10 mg / dobę, średnie stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiło 18,3 do 100 ng / ml.

In vitro, 70% alprazolamu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Do najważniejszych metabolitów alprazolamu obecnych w moczu należy alfa-hydroksyalprazolam oraz pochodne benzofenonu. Głównymi metabolitami alprazolamu w osoczu są alfa-hydroksyalprazolam i 4-hydroksyalprazolam. Alprazolam jest metabolizowany głównie przez enzym CYP3A4.

Pochodna benzodiazepinowa jest praktycznie nieaktywna. Aktywność biologiczna alfa-hydroksyalprazolamu jest porównywalna z alprazolamem, zaś 4-hydroksy-alprazolam jest około 10-krotnie mniej aktywny.

Stężenie tych metabolitów jest niskie. Ich okres półtrwania jest podobny jak w przypadku alprazolamu. Metabolity mają zatem tylko ograniczony wpływ na aktywność biologiczną alprazolamu.

Wydalanie

Średni okres półtrwania alprazolamu wynosi 12 do 15 godzin. Alprazolam i jego metabolity wydalone są głównie z moczem.

Pacjenci w podeszłym wieku

U mężczyzn w podeszłym wieku średni okres półtrwania może być wydłużony (około 16 h).

Zaburzenia czynności wątroby

Średni okres półtrwania wydłuża się u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (około 19 h).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U szczurów, którym podawano alprazolam przez okres 24 miesięcy wykazano zależną od dawki tendencję do wzrostu częstości występowania zaćmy u samic i rozrostu naczyń w rogówce u samców.

W badaniu toksyczności wielokrotnych dawek (przez 12 miesięcy) z zastosowaniem dużych dawek doustnych, obserwowano u psów drgawki, niekiedy śmiertelne. Znaczenie tego dla ludzi, nie jest jasne.

Alprazolam nie wykazywał działania rakotwórczego w trakcie 2-letniego badania prowadzonego na szczurach otrzymujących dawki do 30 mg/kg/dobę (dawka 150-krotnie większa niż maksymalna dawka dobową u ludzi 10 mg/dobę) oraz na myszach otrzymujących dawki do 10 mg/kg/dobę (dawka 50-krotnie większa niż maksymalna dawka dobową u ludzi).

Alprazolam podawany szczurom i królikom w dużych dawkach powodował zwiększoną częstość występowania wad wrodzonych i padnięć płodów.

Alprazolam nie wykazywał działania mutagennego w teście mikrojądrowym u szczurów, w dawkach do 100 mg/kg, czyli 500 razy większych niż maksymalna dawka dobową zalecana u ludzi 10 mg/dobę.

Alprazolam nie wykazywał działania mutagennego również w warunkach *in vitro*.

Alprazolam nie powodował również zaburzeń płodności u szczurów otrzymujących dawki do 5 mg/kg/dobę, czyli 25 razy większych niż maksymalna dawka dobową zalecana u ludzi.

Prenatalna ekspozycja myszy i szczurów na benzodiazepiny, w tym alprazolam, wiązała się ze zmianami zachowania u potomstwa. Potencjalne znaczenie tych zmian dla ludzi nie jest jasne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana
Żelatyna
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik z HDPE z zamknięciem z HDPE; 20, 30, 50 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 18075

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

20.04.2011

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

13.06.2012