

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zomiren SR, 0,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
Zomiren SR, 1 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
Zomiren SR, 2 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. ŚLAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 0,5 mg, 1 mg lub 2 mg alprazolamu (*Alprazolamum*).

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
Zomiren SR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu 0,5 mg: zielonkawo-żółte, okrągłe, lekko obustronnie wypukłe.
Zomiren SR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu 1 mg: białe, okrągłe, lekko obustronnie wypukłe.
Zomiren SR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu 2 mg: jasnoniebieskie, okrągłe, lekko obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe leczenie:
Zespołu lęku uogólnionego.
Zespołu lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii.
Zespołu lękowego z wtórnym obniżeniem nastroju.
Leczenie farmakologiczne jest wskazane tylko w sytuacjach, w których objawy są nasilone, zaburzają prawidłowe funkcjonowanie lub są bardzo uciążliwe dla pacjenta.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produktu leczniczego Zomiren SR nie zaleca się stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Optymalna dawka produktu leczniczego Zomiren SR powinna zależeć od nasilenia objawów oraz indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę a leczenie rozpoczynać od dawki początkowej i stopniowo zwiększać w celu uniknięcia nadmiernej sedacji. W przypadku, kiedy pacjent wymaga podawania większej dawki leku, dawkowanie należy bardzo ostrożnie zwiększać w celu uniknięcia działań niepożądanych. Początkowo należy zwiększać tylko dawkę wieczorną, a następnie zwiększać dawki stosowane w ciągu dnia. W przypadku pacjentów nieleczonych dotychczas lekami psychotropowymi, zwykle powinni otrzymywać odpowiednio mniejszą dawkę, aniżeli w przypadku pacjentów stosujących wcześniej leki uspokajające, przeciwdepresyjne lub nasenne lub pacjentów nadużywających w przeszłości alkoholu. Zgodnie z zaleceniami, należy stosować najniższe skuteczne dawki u pacjentów w wieku podeszłym oraz u pacjentów ze zmianami w stanie zdrowia w celu uniknięcia ataksji i nadmiernego uspokojenia.

Zalecane jest przeprowadzanie okresowej kontroli pacjentów w celu ewentualnej koniecznej modyfikacji dawkowania.

Tabletki należy połykać w całości.

Zaburzenia lękowe

Dawka początkowa wynosi 1 mg w jednej dawce lub podzielony na dwie dawki. Prawidłową dawką podtrzymującą jest 0,5 mg do 4 mg na dobę w jednej lub dwóch dawkach.

Zespół lęku napadowego

Dawka początkowa wynosi 0,5 mg do 1 mg na dobę, podawane w jednej lub w dwóch dawkach. Zwiększenie dawki jest zalecane jedynie w przypadkach ciężkich i obezwładniających napadów paniki spełniających określone kryteria diagnostyczne oraz pod warunkiem, że lek jest dobrze tolerowany przez pacjenta. U większości pacjentów przeciętna dawka podtrzymująca wynosi od 4 mg do 6 mg na dobę. Nie należy przekraczać dawki 6 mg na dobę. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych zalecane jest zmniejszenie dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku lub w przypadku choroby powodującej osłabienie:

U pacjentów w wieku podeszłym lub u pacjentów ze zmianami w stanie zdrowia dawka początkowa wynosi 0,5 mg do 1 mg na dobę w jednej lub dwóch dawkach. Dawkę w razie potrzeby można zwiększyć, jeśli jest dobrze tolerowana przez pacjenta.

Niewydolność wątroby

Dawka początkowa wynosi 0,5 mg do 1 mg na dobę, podawana w jednej lub dwóch dawkach, w razie potrzeby dawkę można zwiększyć, jeśli jest dobrze tolerowana przez pacjenta. Stosowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby jest przeciwwskazane.

Czas leczenia

Jak zawsze w przypadku leczenia benzodiazepinami, okres leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy, maksymalnie 8 do 12 tygodni, włączając czas zmniejszania dawki. W pewnych przypadkach przedłużenie okresu stosowania leku może być konieczne. Nie należy jednak tego czynić bez wcześniejszej oceny stanu pacjenta przez specjalistę. W przypadku stosowania przewlekłego istnieje ryzyko rozwinięcia zależności lekowej.

Przerwanie leczenia

Leczenie produktem leczniczym Zomiren SR należy przerwać poprzez stopniowe zmniejszanie dawki. Zaleca się, aby dawkę dobową produktu leczniczego Zomiren SR zmniejszać o nie więcej niż 0,5 mg, co trzy dni. W niektórych przypadkach zmniejszenie dawki powinno być nawet wydłużone. W razie wystąpienia nasilonych objawów odstawiennych, należy powrócić do poprzednio stosowanej dawki, a następnie wydłużyć czas odstawiania leczenia. Częstość występowania objawów z odbicia i objawów odstawiennych jest większa podczas leczenia napadów lęku większymi dawkami.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na alprazolam, inne benzodiazepiny lub jakikolwiek składnik leku.

Myasthenia gravis

Ciężka niewydolność oddechowa

Zespół bezdechu nocnego

Ciężka niewydolność wątroby

Nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tolerancja

Może rozwinać się zmniejszenie skuteczności działania uspokajającego benzodiazepin po wielokrotnym stosowaniu przez okres kilku tygodni.

Uzależnienie

Stosowanie benzodiazepin może prowadzić do rozwoju uzależnienia fizycznego i psychicznego od tych leków. Ryzyko rozwoju uzależnienia zwiększa się z dawką oraz czasem leczenia; jest ono również większe u pacjentów nadużywających w przeszłości leków, alkoholu lub narkotyków. W momencie rozwoju uzależnienia, nagłe przerwanie leczenia będzie wiązało się z wystąpieniem objawów odstawiennych. Mogą to być bóle głowy, bóle mięśni, silny lęk, napięcie, niepokój, splątanie i drażliwość. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić następujące objawy: derealizacja, depersonalizacja, przeculica słuchowa, drętwienie i uczucie mrowienia i pieczenia kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i kontakt fizyczny, omamy lub napady drgawkowe.

Bezsennaść i lęk z odbicia

W momencie odstawienia produktu leczniczego Zomiren SR może wystąpić przejściowo nasilenie objawów, które były powodem rozpoczęcia leczenia benzodiazepinami. Mogą mu towarzyszyć inne reakcje, między innymi zmiany nastroju, lęk lub zaburzenia snu i niepokój. Ponieważ ryzyko rozwoju zespołu odstawienia/zespołu z odbicia jest większe po nagłym zaprzestaniu leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawkowania o nie więcej niż 0,5 mg, co trzy dni. Niektórzy pacjenci mogą wymagać nawet wolniejszego zmniejszania dawki.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy (patrz punkt 4.2) w zależności od wskazań, ale nie powinien przekraczać ośmiu do dwunastu tygodni, wliczając w to proces zmniejszania dawki. Wydłużenie czasu leczenia poza ten okres nie powinno być zlecane bez ponownej oceny stanu pacjenta przez specjalistę. W przypadku długotrwałego stosowania benzodiazepin konieczność kontynuowania leczenia powinna być okresowo weryfikowana przez lekarza prowadzącego. Długotrwałe stosowanie produktu leczniczego Zomiren SR może bez wątpienia prowadzić do rozwoju zależności psychicznej.

Korzystne 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. Ponadto, ważne jest, aby pacjent był świadomy możliwości wystąpienia zespołu z odbicia, przez to w porównaniu z innymi objawami, najistotniejsza jest minimalizacja lęku, który może występować przy przerwaniu podawania leku.

Amnezja

Benzodiazepiny mogą wywoływać amnezję następczą. Objawy amnezji występuje najczęściej kilka godzin po zażyciu leku, w takim przypadku aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia tych objawów u pacjentów należy zapewnić nieprzerwany 7 do 8 godzinny sen (patrz również punkt 4.8).

Reakcje psychiczne i „paradoksalne”

Wiadomo, że podczas stosowania benzodiazepin mogą wystąpić takie objawy jak niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresywność, urojenia, gniew, koszmary nocne, omamy, psychozy, nieodpowiednie zachowanie oraz inne działania niepożądane dotyczące zachowania. W przypadku ich wystąpienia, należy przerwać stosowanie leku.

Bardziej prawdopodobne jest ich wystąpienie u pacjentów w wieku podeszłym.

Szczególne grupy pacjentów

Benzodiazepin nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Pacjentom w wieku podeszłym należy podawać mniejsze dawki leku (patrz punkt 4.2). Mniejsze dawki zalecane są także u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową z powodu ryzyka wystąpienia depresji oddechowej.

Stosowanie benzodiazepin u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby jest przeciwwskazane, ponieważ mogą one przyspieszać wystąpienie encefalopatii. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby.

Benzodiazepiny nie są zalecane jako podstawowe leczenie chorób psychicznych.

Benzodiazepin w monoterapii nie powinno się stosować w leczeniu depresji lękowej związanych z depresją (u tych pacjentów może prowadzić do prób samobójczych). Podawanie leku pacjentom z ciężką depresją lub pacjentom z myślami samobójczymi wymaga zastosowania tych samych środków

ostrożności co w trakcie stosowania innych leków psychotropowych oraz zalecenia dokładnie określonej odpowiedniej ilości leku.

Produkt leczniczy Zomiren SR należy ostrożnie stosować u pacjentów z ostrą jaskrą zamkniętego kąta. Benzodiazepiny należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów nadużywających w przeszłości leków, alkoholu lub narkotyków.

Zomiren SR zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą, wrodzoną nietoleracją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Alkohol

Nie należy spożywać alkoholu podczas stosowania leku. Należy pamiętać o możliwości addytywnego działania depresyjnego na OUN, kiedy benzodiazepiny stosowane są z alkoholem. To wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługę urządzeń mechanicznych.

Połączenie z lekami uspokajającymi działającymi na ośrodkowy układ nerwowy

Nasilenie ośrodkowego działania uspokajającego może wystąpić w przypadkach jednoczesnego stosowania z lekami przeciwpsychotycznymi (neuroleptyki), lekami nasennymi, uspokajającymi/sedatywnymi, lekami przeciwdepresyjnymi, narkotycznymi lekami przeciwbólowymi, lekami przeciwpadaczkowymi, lekami znieczulającymi i sedacyjnymi przeciwhistaminowymi. W przypadku jednoczesnego stosowania należy zmniejszyć dawkę jednego lub obu leków. W przypadku jednoczesnego stosowania benzodiazepin i opioidów, ich dawki muszą być zmniejszone co najmniej o jedną trzecią, a następnie powoli zwiększane. Jednoczesne stosowanie imipraminy lub dezipraminy zmniejsza ich stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym.

Alprazolam może zmniejszyć klirens digoksyny, zwiększając w ten sposób jej stężenie w osoczu.

Alprazolam może zwiększyć stężenie w osoczu jednocześnie stosowanego litu.

Cymetydyna zmniejsza klirens alprazolamu i wydłuża jego okres półtrwania.

Etinyloestradiol również wydłuża okres półtrwania alprazolamu.

Substancje hamujące określone enzymy wątrobowe (szczególnie enzym P450 3A4) mogą zwiększać stężenie alprazolamu i nasilać jego działanie.

Dane z badań klinicznych alprazolamu, badań *in-vitro* alprazolamu oraz badań klinicznych leków podobnie metabolizowanych dostarczają dowodów na różnego stopnia interakcje i możliwe interakcje z alprazolamem dla pewnej liczby leków. 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 przeciwgrzybicznymi
- w przypadku jednoczesnego podawania alprazolamu z nefazodonem, fluwoksaminą oraz cymetydyną należy zachować zwiększoną ostrożność i w razie potrzeby odpowiednio zmniejszyć dawki
- należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania alprazolamu z fluoksetyną, dektopropoksyfenem, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, sertralina, diltiazemem lub antybiotykami makrolidowymi takimi jak erytromycyna i troleandomycyna.

Interakcje, dotyczące inhibitorów proteazy HIV (np. ritonawir) i alprazolamu są złożone i zależne od czasu. W wyniku podawania małych dawek ritonawiru dochodzi do znacznego zaburzenia klirensu alprazolamu, wydłużenia okresu półtrwania w fazie eliminacji oraz nasilenia działania klinicznego. Jednak po długotrwałej ekspozycji na ritonawir, indukcja CYP3A równoważy ten wpływ hamujący. Opisana interakcja wymaga dostosowania dawki lub zaprzestania podawania alprazolamu.

4.6 Ciąża i laktacja

W przypadku, jeżeli produkt ten zostanie przepisany kobiecie w wieku rozrodczym, należy poinformować pacjentkę o konieczności skontaktowania się ze swoim lekarzem w celu odstawienia leku, jeżeli planuje zajść w ciążę lub podejrzewa, że jest w ciąży.

Benzodiazepiny przenikają przez barierę płodowo-łożyskową. U dzieci pacjentek, które w trakcie ciąży przyjmowały benzodiazepiny, mogą wystąpić wady wrodzone. Jeżeli lek podawany jest z przyczyn w ostatnich tygodniach ciąży lub podczas porodu, u noworodka może wystąpić hipotermia, hipotonia i depresja oddechowa. Długotrwałe stosowanie benzodiazepin w ciąży może dojść do rozwoju uzależnienia fizycznego u noworodka, a także mogą pojawić się objawy odstawienne. Nie zaleca się stosowania benzodiazepin w przypadku podejrzenia lub stwierdzenia ciąży.

Wykryto obecność benzodiazepin w mleku kobiecym, dlatego alprazolam nie powinien być stosowany u matek karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych oraz obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu

Leczenie produktem leczniczym Zomiren SR może mieć niekorzystny wpływ na czynności wymagające zwiększonej czujności, koordynacji ruchów i szybkiego reagowania oraz zaburzać zdolność koncentracji. Pacjenci powinni być ostrzeżeni, aby nie prowadzili pojazdów mechanicznych, obsługiwali maszyn oraz nie wykonywali innych niebezpiecznych czynności (np. pracy na wysokości) podczas stosowania produktu leczniczego Zomiren SR.

4.8 Działania niepożądane

W obrębie każdej grupy częstości występowania, działania niepożądane przedstawione są w kolejności malejącego nasilenia..

Częstość występowania definiowana jest jako: 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 ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywienia	często	jadłowstręt, zwiększenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	bardzo często	depresja
	często	drażliwość, zaburzenia seksualne, zaburzenia popędu płciowego
	niezbyt często	bezsenna, nerwowość
	rzadko	depersonalizacja, objawy paranoi
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	uspokojenie, senność,
	często	bóle głowy, zawroty głowy, ataksja, zaburzenia koordynacji, niewyraźna mowa
	niezbyt często	drżenia, zmiany nastroju, zaburzenia pamięci, amnezja, , zaburzenia ze strony autonomicznego układu nerwowego (suchość w jamie ustnej, zwiększone wydzielanie śliny, przekrwienie błon śluzowych nosa oraz tachykardia, hipotonia)
	rzadko	zaburzenia koncentracji uwagi, splątanie, omamy, reakcje paradoksalne takie jak pobudzenie, drażliwość, gniew, agresja lub wrogie zachowania, zwiększone pobudzenie psychoruchowe; zaburzenia motoryki, padaczka
Zaburzenia oka	często	niewyraźne widzenie

	rzadko	podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe
Zaburzenia żołądka i jelit	niezbyt często	zaburzenia żołądkowo-jelitowe
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często	zaburzenia czynnościowe wątroby
	rzadko	żółtaczką lub cholestazą
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często	dystonia, osłabienie siły mięśniowej
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	rzadko	reakcje alergiczne lub anafilaksja
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często	nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	zaburzenia miesiączkowania, hiperprolaktynemia
	rzadko	ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	zmęczenie
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	rzadko	agranulocytoza
Badania diagnostyczne	niezbyt często	zmiany masy ciała

Amnezja

Postępująca amnezja może wystąpić nawet podczas stosowania dawek terapeutycznych, a ryzyko jej rozwoju zwiększa się w przypadku podawania większych dawek. Amnezji może towarzyszyć nieodpowiednie zachowanie (patrz punkt 4.4).

Depresja

W czasie stosowania benzodiazepin może ujawnić się obecna wcześniej depresja.

Reakcje psychiczne i „paradoksalne”

Reakcje takie jak lęk, wzburzenie, drażliwość, agresja, urojenia, napady gniewu, koszmary nocne, omamy, psychozy, nieodpowiednie zachowanie oraz inne zmiany zachowania. Występowanie takich reakcji paradoksalnych jest bardziej prawdopodobne u pacjentów w wieku podeszłym.

Uzależnienie

Zastosowanie produktu leczniczego Zomiren SR (nawet w dawkach terapeutycznych) może prowadzić do rozwoju uzależnienia fizycznego. Zatem, przerwanie leczenia może spowodować objawy odstawienne oraz objawy „z odbicia” (patrz punkt 4.4). Mogą również wystąpić przypadki uzależnienia psychicznego. Istnieją doniesienia o przypadkach nadużywania benzodiazepin.

4.9 Przedawkowanie

Podobnie jak w przypadku innych benzodiazepin, przedawkowanie ich rzadko bywa stanem zagrożenia życia, chyba, że w połączeniu z innymi lekami wpływającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (w tym alkohol). W postępowaniu należy też uwzględnić występujące u pacjenta inne schorzenia. Leczenie należy odpowiednio dostosować.

We wszystkich przypadkach przedawkowania leku należy monitorować oddech, tętno i ciśnienie tętnicze, i w razie potrzeby zastosować leczenie podtrzymujące. Może zaistnieć konieczność podania płynów dożylnych i zapewnienia drożności dróg oddechowych.

Jeśli pacjent jest przytomny należy wywołać wymioty (w ciągu 1 godziny od przyjęcia leku), a w przypadku, gdy pacjent jest nieprzytomny, należy wykonać płukanie żołądka po uprzednim

zabezpieczeniu drożności dróg oddechowych. Jeżeli płukanie żołądka nie przynosi poprawy, to w celu zmniejszenia wchłaniania powinno się podać aktywowany węgiel.

Diureza wymuszona i hemodializa nie mają tu zastosowania.

Objawy przedawkowania wynikają z działania farmakologicznego produktu leczniczego Zomiren SR i zwykle obejmują zaburzenia mowy, brak koordynacji ruchów, senność, śpiączkę i depresję oddechową. W łagodnych przypadkach, objawy mogą być następujące: senność, splątanie umysłowe i letarg, w ciężkich przypadkach, ataksja, hipotonia, niedociśnienie, depresja oddechowa, rzadko śpiączka i bardzo rzadko zgon.

Swoistym antidotum jest flumazenil.

Stosowanie flumazenilu jako odtrutki przeciwwskazane jest w przypadku: stosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, jednoczesnego podawania leków obniżających próg drgawkowy, zaburzeń w EKG pod postacią wydłużenia odcinka QRS lub QT (sugerującego jednoczesne stosowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwlękowe, pochodne benzodiazepiny, kod ATC: N05BA12. Alprazolam jest pochodną benzodiazepiny o czasie działania krótkim do średniego oraz tak jak wszystkie benzodiazepiny, wywiera zależne od dawki działanie 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 przekąźnictwa nerwowego w mózgu i jest mediatorem pre- i postsynaptycznego we wszystkich obszarach OUN.

W porównaniu do innych benzodiazepin, alprazolam wywiera silniejsze działanie aksjolityczne i przeciwlękowe, przy zachowaniu działania zmniejszającego napięcie mięśniowe, przeciwdrgawkowe oraz uspokajająco-nasenne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w surowicy jest osiągane w ciągu 5 do 11 godzin po podaniu. Pole powierzchni pod krzywą (AUC) dla tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu podawanej jeden lub dwa razy na dobę jest analogiczne do uzyskanego po podaniu tabletek o natychmiastowym uwalnianiu substancji czynnej, podawanych w 4 dawkach. Stan stacjonarny osiągany jest 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 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu jednocześnie z pokarmem bogatym w tłuszcze, spowodowało zwiększenie stężenia produktu leczniczego w osoczu o 26%.

Dystrybucja

In-vitro, stopień wiązania alprazolamu z białkami osocza wynosi 80%. Objętość dystrybucji wynosi 1,1 l/kg zarówno dla tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu jak i tabletek o natychmiastowym uwalnianiu substancji czynnej. Ze względu na podobieństwo do innych benzodiazepin, należy przypuszczać, że alprazolam przenika przez barierę łożyskową i przenika do mleka kobiecego.

Metabolizm

Głównymi metabolitami alprazolamu są hydroksyalprazolam i pochodna benzofenonowa, która jest praktycznie nieaktywna. Udział 4-hydroksyalprazolamu w aktywności i (lub) skuteczności działania

wynosi mniej niż 10%, podczas gdy α -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 10 do 15 godzin przy klirensie osoczym wynoszącym 1,1 ml/min/kg. Okresy półtrwania w fazie eliminacji metabolitów mają zbliżone wartości. Alprazolam i jego metabolity wydalone są głównie przez nerki (z moczem). Alprazolam i jego metabolity nie ulegają kumulacji w organizmie.

Kinetyka alprazolamu w określonych stanach chorobowych

W wielu stanach chorobowych, np. chorobach wątroby spowodowanych nadużywaniem alkoholu oraz w niewydolności wątroby, obserwowano zaburzenia wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji benzodiazepin. Nie ma konieczności zmiany dawkowania przy zaburzeniach czynności nerek. Opisano również pewne różnice u pacjentów w wieku podeszłym. Brak 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 przy podaniu doustnym 1,02 g/kg, przy podaniu dootrzewnowym 540 mg/kg, u szczurów przy podaniu doustnym >2g/kg, przy podaniu dootrzewnowym 610 mg/kg.

Badania toksyczności po przedłużonym podawaniu leku szczurom wykazały, że alprazolam w bardzo dużych dawkach (375 razy wyższych od dawek zwyczajowych u ludzi) może wywoływać zależną od dawki zaćmę u samic i rozrost naczyń w rogówce u samców.

Podczas stosowania alprazolamu w pierwszym trymestrze ciąży istnieje zwiększone ryzyko anomalii u płodu.

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

Magnezu stearynian

Indygotyna (E 132) – tylko w tabletkach 0,5 mg i 2 mg

Żółcień chinolinowa (E 104) – tylko w tabletkach 0,5 mg

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (Al-OPA/Al/PVC): 30 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu 0,5 mg (3 blistry po 10 sztuk) w tekturowym pudełku.

Blister (Al-OPA/Al/PVC): 30 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu 1 mg (3 blistry po 10 sztuk) w tekturowym pudełku.

Blister (Al-OPA/Al/PVC): 30 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu 2 mg (3 blistry po 10 sztuk) w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

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

0,5 mg: pozwolenie nr 14767

1 mg: pozwolenie nr 14768

2 mg: pozwolenie nr 14769

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

17.07.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO