

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NEUROL 0,25, 0,25 mg, tabletki

NEUROL 1,0, 1 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 tabletka zawiera 0,25 mg lub 1 mg alprazolamu (*Alprazolamum*) oraz laktozę jednowodną, substancję pomocniczą biologicznie czynną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Neurol 0,25: biała lub biaława tabletka bez zaznaczonej linii podziału.

Neurol 1,0: biała lub biaława tabletka z linią podziału; tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe leczenie:

- zespołu lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii
- zespołu lęku uogólnionego
- zespołu lękowego z wtórnym obniżeniem nastroju

Neurol 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 należy rozpoczynać od najmniejszej skutecznej dawki. Pierwszą dawkę należy podać przed odpoczynkiem nocnym. Dawkę należy dostosować do nasilenia objawów i indywidualnej odpowiedzi na leczenie u danego pacjenta. Długotrwałe leczenie może powodować rozwój lekozależności. Nie należy nagle przerywać leczenia.

Zalecane jest zmniejszanie dawki dobowej alprazolamu o nie więcej niż 0,5 mg co trzeci dzień w celu uniknięcia wystąpienia objawów odstawiennych.

Alprazolam należy przyjmować po jedzeniu.

Należy pamiętać, że nie dowiedziono skuteczności alprazolamu stosowanego długotrwałe w leczeniu zaburzeń lękowych.

Zespół lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 0,5 mg trzy razy na dobę. Dawka może być stopniowo zwiększana w zależności od potrzeb pacjenta, o 1 mg co trzeci dzień. U większości pacjentów skuteczny

zakres dawki to od 4 do 6 mg na dobę, podawane w dawkach podzielonych, choć w niektórych przypadkach może być konieczna dawka 10 mg na dobę. Leczenie trwa zazwyczaj od 4 do 10 tygodni (włączając okres stopniowego zmniejszania dawki).

Zespół lęku uogólnionego

Dawka początkowa wynosi 0,25 mg lub 0,5 mg trzy razy na dobę. Dawkę można zwiększać w zależności od potrzeb pacjenta do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 4 mg podzielonej na dawki mniejsze, przyjmowane w ciągu całego dnia. Leczenie trwa zazwyczaj 4 miesiące (włączając okres stopniowego zmniejszania dawki).

Zespół lękowy z wtórnym obniżeniem nastroju

Dawka początkowa wynosi 0,25 mg lub 0,5 mg trzy razy na dobę. Dawkę można zwiększać w zależności od potrzeb pacjenta do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 4 mg podzielonej na dawki mniejsze, przyjmowane w ciągu całego dnia. Leczenie trwa zazwyczaj 4 miesiące (włączając okres stopniowego zmniejszania dawki).

Mając na względzie fakt, że alprazolam jest metabolizowany w wątrobie i wydalany głównie w moczu, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności tych narządów należy odpowiednio zmniejszyć dawkę. Dawkę alprazolamu należy zmniejszać stopniowo (nie więcej niż o 0,5 mg co trzeci dzień), ponieważ nagłe zaprzestanie leczenia może prowadzić do wystąpienia takich objawów jak:

- centralny układ nerwowy: lęk, rozdrażnienie, zaburzenia pamięci, obniżenie nastroju, splątanie, bezsenność, ból głowy, niewyraźne widzenie, osłabienie, zaburzenia koordynacji ruchów
- układ pokarmowy: zmniejszenie wydzielania śliny, nudności, wymioty, biegunka
- inne: tachykardia, zmniejszenie masy ciała, zwiększona potliwość

4.3. Przeciwwskazania

Znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik produktu lub na inne benzodiazepiny, *myasthenia gravis*, ciężka niewydolność oddechowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP) z niewydolnością oddechową, zespół bezdechu sennego, ciężka niewydolność wątroby.

Produkt jest przeznaczony do stosowania wyłącznie u pacjentów dorosłych. Bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat dotychczas nie zostało wykazane.

Produktu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią oraz kobiet w pierwszym trymestrze ciąży.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tolerancja

Może wystąpić zmniejszenie skuteczności działania uspokajającego benzodiazepin w przypadku 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 w przypadku pacjentów nadużywających w przeszłości leków i alkoholu.

Objawy odstawienne

W przypadku rozwoju uzależnienia, nagłe odstawienie 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 nierealności, depersonalizacja, przeculica słuchowa, uczucie mrowienia i pieczenia w kończynach, nadwrażliwość na światło, hałas i kontakt fizyczny, omamy lub napady drgawkowe.

Bezsenna „z odbicia” i lęk: podczas leczenia objawów odstawiennych przejściowo mogą wystąpić nasilone objawy, które były powodem rozpoczęcia leczenia benzodiazepinami. Mogą im towarzyszyć inne reakcje, włączając zmiany nastroju, lęk lub zaburzenia snu i niepokój. Ponieważ ryzyko wystąpienia efektu z

odbicia podczas odstawiania leczenia i (lub) objawów z odbicia jest większe w przypadku nagłego przerwania leczenia, zalecane jest stopniowe zmniejszanie dawki o nie więcej niż 0,5 mg co trzeci dzień. Niektórzy pacjenci mogą wymagać nawet wolniejszego zmniejszania dawki.

Amnezja

Benzodiazepiny mogą powodować niepamięć następczą. Występuje ona najczęściej w ciągu kilku godzin po przyjęciu produktu leczniczego 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 przypadku wystąpienia wspomnianych objawów należy przerwać stosowanie leku.

Istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia wymienionych objawów u dzieci i u pacjentów w podeszłym wieku.

Benzodiazepiny nie są zalecane do leczenia podstawowego psychoz.

Nie należy stosować benzodiazepin w monoterapii depresji lękowej związanej z depresją (u tych pacjentów może być przyczyną prób samobójczych). Stosowanie u pacjentów z ciężką depresją lub pacjentów o skłonnościach samobójczych wymaga szczególnej uwagi i odpowiedniej ilości przepisywanego leku.

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

Specjalne grupy pacjentów

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku powinni otrzymywać mniejszą dawkę (patrz punkt 4.2). Mniejsza dawka jest zalecana również u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową ze względu na możliwość depresji oddechowej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów z jaskrą.

Produkt zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego produktu.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Alprazolam nasila hamujące działanie alkoholu i leków działających depresyjnie na OUN takich, jak: leki przeciwbólowe, przeciwpadaczkowe, neuroleptyki, leki nasenne, uspokajające, przeciwdepresyjne, przeciwhistaminowe o działaniu sedatywnym, itp. Należy zmniejszyć dawkę jednego lub obu jednocześnie stosowanych leków.

Podczas jednoczesnego stosowania benzodiazepin i opioidów należy zmniejszyć ich dawkę o co najmniej jedną trzecią, a następnie wolno ją zwiększać.

Podczas jednoczesnego stosowania z imipraminą i desypraminą ulegają zmniejszeniu ich stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym.

Alprazolam może zmniejszać klirens digoksyny i w związku z tym zwiększać jej stężenie w osoczu.

Podczas jednoczesnego stosowania alprazolam może powodować zwiększenie stężenia litu w osoczu.

Cymetydyna zmniejsza klirens alprazolamu i wydłuża okres półtrwania.

Etynyloestradiol wydłuża biologiczny okres półtrwania alprazolamu.

Substancje hamujące określone enzymy wątrobowe (szczególnie enzym 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 długotrwałej ekspozycji na rytonawir indukcja CYP3A spowodowała zniesienie tego zahamowania. Opisana interakcja wymaga dostosowania 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 i ketokonazolu, itrakonazolu oraz innych azolowych leków przeciwgrzybiczych;
- W przypadku jednoczesnego stosowania alprazolamu z nefazodonem, fluwoksaminą i cymetydyną należy zachować zwiększoną ostrożność i w razie potrzeby odpowiednio zmniejszyć dawki;
- 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 wystąpienia 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 prowadzić do rozwoju uzależnienia u płodu, jak również wystąpienia objawów odstawiennych u noworodka. Stosowanie benzodiazepin w ostatnich tygodniach ciąży może prowadzić do zahamowania czynności OUN u noworodka. Nie badano bezpieczeństwa stosowania alprazolamu w okresie całej ciąży, z tego względu nie zaleca się stosowania leku w okresie ciąży, z wyjątkiem przypadków, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Alprazolam przenika do mleka matek karmiących i ponieważ jest wolniej metabolizowany u noworodków niż u dorosłych, u noworodków może wystąpić kumulacja leku, sedacja i zaburzenia odżywiania.

Z tego względu nie zaleca się stosowania alprazolamu w okresie karmienia 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

- *Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych z powodu lęku, lęku powiązanego z depresją oraz depresji nerwicowej (reaktywnej):*

Jeśli występują to zazwyczaj na początku leczenia i zwykle ustępują w trakcie leczenia lub po zmniejszeniu dawki. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi alprazolamu są senność oraz pobudzenie i (lub) zawroty głowy. Działania niepożądane występujące z mniejszą częstością obejmują: zaburzenia widzenia, ból głowy, depresję, bezsenność, nerwowość i (lub) lęk, drżenie, zmianę masy ciała, zaburzenia pamięci i (lub) niepamięć, zaburzenia koordynacji ruchowej, różnego rodzaju objawy ze strony przewodu pokarmowego i układu autonomicznego.

Ponadto, odnotowano następujące działania niepożądane związane z podawaniem benzodiazepin o działaniu przeciwlękowym, w tym alprazolamu: dystonia, rozdrażnienie, jadłowstręt, zmęczenie, niewyraźna mowa, żółtaczkę, osłabienie mięśni, zmiana libido, nieregularne miesiączkowanie, niezdolność kontrolowania defekacji, trudności w oddawaniu moczu i zaburzenia czynności wątroby. Rzadko opisywano wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego.

- *Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych alprazolamem z powodu zespołu lęku napadowego:*

Jeśli występują to najczęściej na początku leczenia i zwykle ustępują w trakcie leczenia lub po zmniejszeniu dawki. *Najczęściej* występującymi działaniami niepożądanymi, obserwowanymi częściej w niż podczas stosowania placebo, są depresja, osłabienie, zmęczenie, ataksja i (lub) zaburzenia koordynacji, niewyraźna mowa. *Nieczęsto* występują: zmiany nastroju, objawy żołądkowo-jelitowe, zapalenie skóry, problemy z pamięcią, zaburzenia seksualne, zaburzenie możliwości intelektualnych, splątanie.

Podobnie jak podczas stosowania innych benzodiazepin, rzadko opisywano występowanie następujących działań niepożądanych: zmniejszona zdolność koncentracji, splątanie, omamy, pobudzenie oraz negatywne objawy w zachowaniu, takie jak rozdrażnienie, niepokój, napady wściekłości oraz wrogie zachowania. Sporadycznie publikowane doniesienia dotyczące niewielkiej liczby pacjentów wskazują, że ryzyko rozwoju takich reakcji zagraża pacjentom z zaburzeniami osobowości, zachowaniami impulsywnymi i agresywnymi lub nadużywających w przeszłości alkoholu lub leków. Podczas odstawiania leczenia alprazolamem u pacjentów ze stresem pourazowym, opisywano występowanie epizodów rozdrażnienia, przejawiania wrogości oraz nastrojów depresyjnych.

Działania niepożądane występowały częściej u pacjentów w wieku podeszłym i pacjentów wyniszczonych z zaburzeniami czynności wątroby oraz hypoalbuminemią.

W poniższej tabeli zebrano wyżej wymienione działania niepożądane w zależności od częstości ich występowania: bardzo często (>1/10), często (>1/100, <1/10), niezbyt często (>1/1 000, <1/100), rzadko (>1/10 000, <1/1 000), bardzo rzadko (1/10 000) w tym pojedyncze przypadki:

klasyfikacja układów i narządów MedDRA	częstość	działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	zapalenie skóry
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często	trudności w oddawaniu moczu
Zaburzenia psychiczne	bardzo często	depresja
	często	zaburzenia libido, splątanie, lęk, pobudliwość, nerwowość, niepokój zwłaszcza ruchowy, pobudzenie

	niezbyt często	chwiejny nastrój, omamy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	bardzo często	senność, osłabienie pamięci, niewyraźna mowa
	często	zaburzenia koordynacji, osłabienie możliwości intelektualnych, dystonia, osłabienie koncentracji, ból głowy, zawroty głowy, drżenia, bezsenność
	niezbyt często	niepamięć, złość, wrogość
<i>Zaburzenia oka</i>	często	niewyraźne widzenie
<i>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</i>	często	zaburzenia żołądkowo-jelitowe
	bardzo rzadko	niezdolność kontrolowania defekacji
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	bardzo rzadko	żółtaczką, zaburzenia czynności wątroby
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	często	jadłowstręt
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	bardzo często	zmęczenie
	często	drażliwość
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości</i>	często	osłabienie mięśni
<i>Badania</i>	często	nieprawidłowa masa ciała
	bardzo rzadko	podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	często	nieregularne miesiączkowanie, zaburzenia seksualne

4.9. Przedawkowanie

Dawka toksyczna dla ludzi po podaniu doustnym wynosi 0,33 mg/kg mc.

Objawy przedawkowania obejmują splątanie, senność a nawet sen, duszność, poważne osłabienie, niewyraźna mowa, chwiejny chód, osłabienie odruchów, bradykardia.

Leczenie: jeśli pacjent jest przytomny i nie zagraża śpiączka bądź skurcze podczas przełykania, należy zastosować płukanie żołądka, podać węgiel aktywowany lub środek wymiotny. Specyficznym antidotum jest flumazenil. Hemodializa ani wymuszona diureza nie są skuteczne. Można monitorować podstawowe funkcje życiowe (oddychanie, krążenie, przytomność) i korygować wszelkie odchylenia.

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, wywierającą 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 przewodnictwa nerwowego w mózgu i jest mediatorem hamowania pre- i post-synaptycznego we wszystkich częściach OUN.

W porównaniu do innych benzodiazepin, alprazolam wywiera silniejsze działanie anksjolityczne i przeciwlękowe, przy zachowaniu działania zmniejszającego napięcie mięśniowe, przeciwdrgawkowego oraz uspokajająco-nasennego.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Lek po podaniu doustnym wchłania się szybko i całkowicie z przewodu pokarmowego, osiągając po 1-2 godzinach maksymalne stężenie w surowicy. Z białkami osocza wiąże się w 70-80%. Stan stacjonarny osiąga po 2-3 dniach. Powtarzanie dawek prowadzi do kumulacji, co nie posiada znaczenia klinicznego. Alprazolam jest intensywnie metabolizowany w wątrobie. Główne metabolity są słabo aktywne lub nieaktywne. Okres połowicznej eliminacji alprazolamu i jego metabolitów wynosi od 12 do 15 godzin. Alprazolam i jego metabolity są wydalone głównie z moczem w formie niezmienionej i glukuronianu. U pacjentów w podeszłym wieku okres półtrwania ulega wydłużeniu.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Nie odnotowano objawów działania rakotwórczego w prowadzonym 24 miesiące badaniu u szczurów otrzymujących dawkę alprazolamu 150-krotnie wyższą od zalecanej dawki dobowej u ludzi. Nie stwierdzono działania mutagennego w testach prowadzonych na myszach i bakteriach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, celuloza mikrokrystaliczna granulowana, wapnia stearynian, koloidalny dwutlenek krzemu

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3. Okres trwałości

Neurol 0,25: 2 lata.

Neurol 1,0: 3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium (Neurol 0,25) lub blistry z folii Al/PCV (Neurol 1,0) w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 30 tabletek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 4038 (Neurol 0,25), 4039 (Neurol 1,0).

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

03.03.1999

23.06.2004

28.04.2005

11.08.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.03.2010