

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NEUROL SR 0,5

0,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 0,5 mg alprazolamu (*Alprazolamum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 225,85 mg w każdej tabletkie.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka 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:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Czas trwania leczenia

Leczenie powinno trwać jak najkrócej. Zalecana jest ponowna ocena stanu pacjenta pod koniec leczenia, nie później niż po 4 tygodniach leczenia, oraz ocena konieczności kontynuacji leczenia, szczególnie gdy u pacjenta nie występują objawy choroby. Całkowity czas leczenia nie powinien przekraczać 8 – 12 tygodni, włączając w to okres zmniejszania dawki.

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 czy też pacjentom przewlekłe 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.

Zwykle 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 lęku 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 8 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

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania alprazolamu nie została ustalona u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat; z tego względu stosowanie alprazolamu nie jest zalecane 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.

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 - 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 - 12 tygodni, włączając czas zmniejszania dawki.

Zakończenie leczenia

Lek należy odstawiać ostrożnie, stopniowo zmniejszając dawkę alprazolamu. Nagłe zakończenie leczenia może wywołać objawy odstawienia. Zalecane jest zmniejszanie dobowej dawki alprazolamu o nie więcej niż 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 odstawienia, należy powrócić do poprzednio stosowanej dawki, a następnie wydłużyć czas odstawiania leku. Ryzyko rozwoju uzależnienia jest przypuszczalnie większe w razie leczenia większymi dawkami. Częstość występowania objawów „z odbicia“ i objawów odstawienia jest większa w wypadku leczenia napadów paniki większymi dawkami.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na alprazolam, inne benzodiazepiny lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Miastenia.
- Jaskra z wąskim kątem.
- Ciężka niewydolność oddechowa.
- Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) z niewydolnością oddechową.
- Zespół bezdechu sennego.
- Ciężka niewydolność wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tolerancja

Może wystąpić zmniejszenie skuteczności działania uspokajającego benzodiazepin po wielokrotnym stosowaniu przez kilka tygodni.

Uzależnienie

Stosowanie benzodiazepin może prowadzić do rozwoju fizycznego i psychicznego uzależnienia od tych leków. Ryzyko rozwoju uzależnienia zwiększa się z dawką i długością leczenia. Jest ono również większe u pacjentów nadużywających w przeszłości leków i alkoholu. Uzależnienie farmakologiczne może wystąpić w czasie stosowania dawek terapeutycznych i(lub) u pacjentów bez indywidualnych czynników ryzyka. Istnieje zwiększone ryzyko uzależnienia farmakologicznego w czasie łącznego stosowania kilku benzodiazepin, niezależnie od wskazań anksjolitycznych lub nasennych. Odnotowano także przypadki nadużycia.

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

Lęk „z odbicia”: podczas leczenia objawów odstawienia 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 odstawienia (efektu z odbicia) jest większe w razie nagłego przerwania leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.

Czas leczenia

Czas leczenia powinien być możliwie najkrótszy (patrz punkt 4.2), w zależności od wskazania, jednak nie powinien przekraczać 8 – 12 tygodni, włączając w to okres zmniejszania dawki. Nie należy wydłużać czasu trwania leczenia bez ponownej oceny stanu pacjenta.

Podczas rozpoczynania leczenia może być pomocne poinformowanie pacjenta, że czas trwania leczenia będzie ograniczony i dokładne wyjaśnienie, w jaki sposób dawkowanie będzie stopniowo zmniejszane. Ponadto ważne, aby pacjent wiedział o możliwości wystąpienia zjawiska „z odbicia”, co może zmniejszyć obawy, gdyby takie objawy pojawiły się w trakcie odstawiania leku. Istnieją przesłanki, że w przypadku benzodiazepin krótkodziałających, zjawiska związane z odstawieniem mogą ujawnić się nawet w czasie przerw między poszczególnymi dawkami leku, zwłaszcza gdy stosowane dawki są wysokie.

Jeśli pacjent stosuje benzodiazepiny długodziałające należy przestrzec go przed zmianą na benzodiazepiny krótkodziałające, ponieważ mogą wystąpić objawy związane z odstawieniem.

Niepamięć

Benzodiazepiny mogą powodować niepamięć następczą. Występuje ona najczęściej w ciągu kilku godzin po przyjęciu produktu.

Reakcje psychiczne i 'paradoksalne'

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

Prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów jest większe u dzieci i u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia lękowe

Zaburzenia lękowe mogą być związane z pierwotnymi i wtórnymi dużymi zaburzeniami depresyjnymi i częstszymi przypadkami samobójstw wśród nieleczonych pacjentów. Z tego względu podczas stosowania większych dawek alprazolamu w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lękowymi należy zachować taką samą ostrożność, jak podczas stosowania jakiegokolwiek leku psychotropowego w leczeniu pacjentów z depresją lub tych, u których można podejrzewać istnienie ukrytych myśli lub planów samobójczych.

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.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjentom w podeszłym wieku należy podawać mniejszą dawkę (patrz punkt 4.2). Należy zachować ostrożność stosując benzodiazepiny i ich pochodne u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na ryzyko sedacji i/lub osłabienia układu mięśniowo-szkieletowego, co może przyczyniać się do upadków, często z poważnymi konsekwencjami w tej grupie pacjentów. Aby zapobiec wystąpieniu ataksji lub przedawkowania u osób w podeszłym wieku i(lub) u pacjentów osłabionych zaleca się przestrzeganie ogólnej zasady stosowania najmniejszych skutecznych dawek. Mniejsza dawka jest zalecana również u pacjentów z przewlekłą 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 lękowej związanej z depresją (u tych pacjentów mogą powodować próby samobójcze). Dlatego podczas stosowania alprazolamu u pacjentów z objawami depresji i u pacjentów ze skłonnościami samobójczymi, konieczne jest zachowanie odpowiednich środków ostrożności i przepisywanie im ograniczonych ilości produktu leczniczego.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując benzodiazepiny u pacjentów nadużywających w przeszłości alkoholu lub leków (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Produkt 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 produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Benzodiazepiny, stosowane równocześnie z alkoholem lub innymi lekami wpływającymi na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), wykazują addytywne działanie depresyjne.

Alprazolam nasila hamujące działanie alkoholu i leków hamujących czynność OUN, takich jak leki przeciwbólowe, przeciwpadaczkowe, neuroleptyczne, nasenne, przeciwłękowe/uspokajające,

przeciwdepresyjne (sedatywne), leki przeciwhistaminowe itp. Podczas jednoczesnego stosowania należy zmniejszyć dawkę jednego lub obu leków. Jeśli benzodiazepiny stosuje się jednocześnie z opioidami (stosowanymi przeciwbólowo, przeciwkaszlowo, w leczeniu zastępczym), ich dawki należy zmniejszyć co najmniej o jedną trzecią, a następnie powoli zwiększać, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Jeśli stosuje się je jednocześnie z imipraminą lub dezypraminą, zmniejsza się ich stężenie w osoczu w stanie stacjonarym.

Nie jest zalecane jednoczesne przyjmowanie z alkoholem.

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. rytonawiru) 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:

- jeśli alprazolam stosuje się jednocześnie z nefazodonem, fluwoksaminą lub cymetydyną, należy zachować zwiększoną ostrożność i w razie konieczności odpowiednio zmniejszyć dawki;
- należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania alprazolamu z fluoksetyną, propoksyfenem, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, sertralina lub diltiazemem.
- należy zachować ostrożność i rozważyć znaczne zmniejszenie dawki podczas jednoczesnego stosowania alprazolamu z silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak azolowe leki przeciwgrzybicze (ketokonazol, itraconazol, posakonazol, worykonazol), inhibitory proteazy lub niektóre antybiotyki makrolidowe (erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wiele danych pochodzących z badań kohortowych wskazuje, że ekspozycja na benzodiazepiny w pierwszym trymestrze ciąży nie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka poważnych wad rozwojowych.

Jednakże, niektóre wczesne epidemiologiczne badania porównawcze przypadków wykazały zwiększone ryzyko rozszczepu wargi lub podniebienia. Dane wskazują, że ryzyko urodzenia dziecka z rozszczepem wargi lub podniebienia po ekspozycji matki na benzodiazepiny jest mniejsze niż 2/1000 w porównaniu z oczekiwanym współczynnikiem dla takiego rodzaju defektów wynoszącym w przybliżeniu 1/1000 w ogólnej populacji.

Leczenie dużymi dawkami benzodiazepin w czasie drugiego i/lub trzeciego trymestru ciąży ujawniło spadek aktywności ruchowej płodu i zmienność rytmu serca płodu.

Jeśli z przyczyn medycznych zachodzi konieczność prowadzenia leczenia pod koniec ciąży, nawet w niewielkich dawkach, może wystąpić zespół wiotkiego dziecka, obejmujący hipotonię osiową, problemy ze ssaniem prowadzące do słabego przyrostu wagi. Objawy te są przemijające, ale mogą trwać od 1 do 3 tygodni, w zależności od okresu półtrwania produktu. Po większych dawkach u noworodków może rozwinąć się depresja układu oddechowego lub bezdech i hipotermia. Ponadto kilka dni po narodzinach może wystąpić

zespół odstawienia u noworodków objawiający się nadpobudliwością, niepokojem i drżeniem, nawet jeśli nie wystąpi zespół wiotkiego dziecka. Przebieg zespołu odstawienia po urodzeniu zależy od okresu półtrwania substancji.

Biorąc pod uwagę te dane, można rozważać stosowanie alprazolamu w czasie ciąży pod warunkiem ścisłego przestrzegania wskazań terapeutycznych i dawkowania.

Jeśli leczenie alprazolamem pod koniec ciąży jest konieczne, należy unikać stosowania wysokich dawek i monitorować noworodka pod kątem wystąpienia zespołu odstawienia i(lub) zespołu wiotkiego dziecka.

Karmienie piersią

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 i obsługiwanie maszyn

Z powodu działania uspokajającego (sedatywnego) i możliwego wystąpienia amnezji, zaburzeń koncentracji lub osłabienia mięśni, 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.).

Prawdopodobieństwo osłabienia czujności wzrasta w przypadku niewystarczającej długości snu (patrz punkt 4.5). Decyzja dotycząca możliwości wykonywania tych czynności przez danego pacjenta należy do lekarza.

4.8 Działania niepożądane

W poniższej tabeli zebrano działania niepożądane alprazolamu podzielone na grupy zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością 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 wg MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	rzadko	nieprawidłowy skład krwi, agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	rzadko	reakcje alergiczne (mogą prowadzić do reakcji anafilaktycznej)
Zaburzenia endokrynologiczne	niezbyt często	hiperprolaktynemia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często	zmniejszenie apetytu
	rzadko	jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	często	depresja ¹ , niepokój ruchowy, pobudliwość, splątanie
	niezbyt często	zmiany nastroju, złość, wrogość, omamy, wściekłość, agresywne zachowanie, wrogie zachowanie, lęk, pobudzenie, zmiana libido, bezsenność, zaburzenia myślenia, nerwowość, pobudzenie
	rzadko	reakcje paradoksalne ² , depersonalizacja, paranoja
	nieznana	uzależnienie, zespół odstawienia

Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	senność, uspokojenie, ospałość
	często	zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia koordynacji, ataksja, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, upośledzenie umysłowe, niewyraźna mowa, uczucie pustki w głowie
	niezbyt często	amnezja, dystonia, drżenia
	rzadko	drgawki
	nieznana	objawy autonomiczne
Zaburzenia oka	często	niewyraźne widzenie
Zaburzenia żołądka i jelit	często	zaparcia, nudności
	niezbyt często	zaburzenia żołądka i jelit, wymioty
	bardzo rzadko	niekontrolowanie defekacji
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	niezbyt często	żółtaczka, zaburzenia czynności wątroby
	nieznana	zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	zapalenie skóry
	nieznana	obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często	osłabienie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu
	rzadko	trudności w oddawaniu moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	zaburzenia czynności seksualnych, nieregularne miesiączkowanie
	rzadko	zaburzenia owulacji, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	zmęczenie
	często	drażliwość, osłabienie
	nieznana	obrzęk obwodowy, zjawisko „z odbicia”
Badania diagnostyczne	niezbyt często	zmiana masy ciała, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego

¹ Depresja: występująca już 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 senne, omamy, psychozy, nieodpowiednie zachowanie i inne działania niepożądane dotyczące zachowania występują podczas stosowania benzodiazepin. Wiele spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych związanych z zachowaniem dotyczyło pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki działające na ośrodkowy układ nerwowy i (lub) wykazujących objawy choroby psychicznej. 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.

Stosowanie (nawet terapeutycznych dawek) może prowadzić do rozwoju uzależnienia fizycznego: zaprzestanie leczenia może powodować zjawisko odstawienia lub „z odbicia”. Może wystąpić uzależnienie psychiczne. Zgłaszano przypadki nadużywania benzodiazepin (patrz punkt 4.4).

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa.

Tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

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

Tak jak w przypadku innych benzodiazepin, przedawkowanie nie powinno stanowić zagrożenia dla życia, chyba że w połączeniu z innymi depresantami OUN (w tym alkoholem).

W leczeniu przedawkowania jakiegokolwiek leku należy mieć na uwadze możliwość przyjęcia wielu środków.

Objawy

Objawy przedawkowania obejmują splątanie, senność, a nawet sen, ospałość, bezdech, znaczne osłabienie, niewyraźną mowę, potykanie się i chwieanie podczas chodzenia, osłabienie odruchów, bradykardię, ataksję, hipotonię, niedociśnienie, depresję układu oddechowego, rzadko śpiączkę i bardzo rzadko zgon.

Leczenie

Po doustnym przedawkowaniu benzodiazepin, jeśli pacjent jest przytomny, należy wywołać wymioty (w ciągu pierwszej godziny od przyjęcia leku), a gdy pacjent jest nieprzytomny, należy wykonać płukanie żołądka po uprzednim zabezpieczeniu drożności dróg oddechowych. Jeśli brak poprawy po opróżnieniu żołądka, to w celu zmniejszenia wchłaniania powinno się podać aktywny węgiel. W ramach intensywnej opieki medycznej nad pacjentem, należy zwrócić szczególną uwagę na funkcje oddechowe i krążeniowe. Jako antidotum można zastosować flumazenil.

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 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 przekazywania nerwowego w mózgu i jest mediatorem hamowania pre- i postsynaptycznego we wszystkich obszarach OUN.

Alprazolam wywiera silniejsze działanie anksjolityczne i przeciwlękowe niż inne benzodiazepiny, z zachowaniem działania zmniejszającego napięcie mięśniowe, przeciwdrgawkowego oraz uspokajająco-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 liniowemu stężeniu w osoczu, które jest zależne od dawki.

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w surowicy jest osiągane w ciągu 5 - 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, 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 (LD₅₀) 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 podczas przechowywania

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 brązowego 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 Aluminium/Aluminium, wraz z ulotką dla pacjenta umieszczone w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez 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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 12368

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.08.2006

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.12.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2016