

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*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

	0,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu	1mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu	2 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
Laktoza jednowodna	193,41 mg	193,35 mg	192,55 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu

Zomiren SR, 0,5 mg: zielonkawożółte, okrągłe, lekko obustronnie wypukłe tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Zomiren SR, 1 mg: białe, okrągłe, lekko obustronnie wypukłe tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Zomiren SR, 2 mg: jasnoniebieskie, okrągłe, lekko obustronnie wypukłe tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

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

Dawkowanie

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. Jeśli pacjent wymaga podawania większej dawki, dawkowanie należy bardzo ostrożnie zwiększać, aby uniknąć działań niepożądanych. Początkowo należy zwiększać tylko dawkę wieczorną, a następnie zwiększać dawki stosowane w ciągu dnia. Pacjenci nieleczeni dotychczas lekami psychotropowymi, zwykle powinni otrzymywać odpowiednio mniejszą dawkę niż pacjenci stosujący wcześniej leki

uspokajające, przeciwdepresyjne lub nasenne albo pacjenci nadużywający w przeszłości alkoholu. Zgodnie z zaleceniami, należy stosować najmniejsze skuteczne dawki u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów ze zmianami w stanie zdrowia, aby uniknąć ataksji i nadmiernego uspokojenia.

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

Zaburzenia lękowe

Dawka początkowa wynosi 1 mg w jednej dawce lub w dwóch dawkach podzielonych. Standardową 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. Jeśli wystąpią działania niepożądane, zalecane jest zmniejszenie dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku lub w przypadku choroby powodującej osłabienie

U pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów ze zmianami stanu 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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności 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 alprazolamu może być konieczne. Nie należy jednak tego czynić bez wcześniejszej oceny stanu pacjenta przez specjalistę. W razie przewlekłego stosowania istnieje ryzyko rozwinięcia się 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 trwać nawet dłużej. W razie wystąpienia nasilonych objawów odstawienia, należy powrócić do poprzednio stosowanej dawki, a następnie wydłużyć czas odstawiania leczenia. Częstość występowania objawów z odbicia i objawów odstawienia jest większa podczas leczenia napadów lęku większymi dawkami.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Zomiren SR nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na bezpieczeństwo stosowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na alprazolam, inne benzodiazepiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

Myasthenia gravis

Ciężka niewydolność oddechowa
Zespół bezdechu sennego
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 rozwinąć się zmniejszenie skuteczności działania uspokajającego benzodiazepin po wielokrotnym stosowaniu przez okres kilku tygodni.

Uzależnienie

Stosowanie benzodiazepin może prowadzić do rozwoju uzależnienia fizycznego i psychicznego. Ryzyko rozwoju uzależnienia zwiększa się z dawką oraz czasem trwania leczenia; jest ono również większe u pacjentów nadużywających w przeszłości leków, alkoholu lub narkotyków. Uzależnienie może wystąpić podczas stosowania dawek leczniczych i (lub) u pacjentów bez indywidualnych czynników ryzyka. Ryzyko uzależnienia lekowego wzrasta w razie jednoczesnego stosowania kilku benzodiazepin bez względu na wskazanie anksjolityczne lub nasenne. Zgłaszano również przypadki nadużywania alprazolamu.

Objawy odstawienia

Jeśli dojdzie do uzależnienia, nagłe przerwanie leczenia będzie wiązało się z wystąpieniem objawów odstawienia. Mogą to być bóle głowy, bóle mięśni, bardzo silny lęk, napięcie, niepokój ruchowy, splątanie, drażliwość. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić następujące objawy: derealizacja, depersonalizacja, przeczulica słuchowa, drętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i dotyk, omamy lub napady drgawkowe.

Lęk z odbicia

Po odstawieniu produktu leczniczego Zomiren SR może wystąpić przemijające nasilenie objawów, które były powodem rozpoczęcia leczenia benzodiazepinami. Objawom tym mogą dodatkowo towarzyszyć inne reakcje, w tym zmiany nastroju, lęk lub zaburzenia snu i niepokój psychoruchowy. Ponieważ ryzyko rozwoju zespołu odstawiennego/zespołu z odbicia jest większe po nagłym zaprzestaniu leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki o nie więcej niż 0,5 mg, co trzy dni. Niektórzy pacjenci mogą wymagać nawet wolniejszego zmniejszania dawki.

Zwiększone ryzyko samobójstw i zachowań samobójczych

U pacjentów z depresją lub lękiem związanym z depresją, nie należy stosować benzodiazepin ani leków podobnych do benzodiazepin, gdyż mogą zwiększać ryzyko samobójstwa. Należy zatem zachować ostrożność oraz przepisywać ograniczoną liczbę tabletek produktu leczniczego, stosując alprazolam u pacjentów z depresją lub lękiem towarzyszącym depresji, z uwagi na występujące u nich myśli i skłonności samobójcze.

Stwierdzono, że napady lęku panicznego pierwotne lub wtórne do zaburzeń depresyjnych były związane ze zwiększoną częstością zachowań samobójczych u pacjentów nieleczonych z powodu depresji. Dlatego duże dawki alprazolamu należy stosować w leczeniu napadów lęku panicznego bardzo ostrożnie, unikać monoterapii w leczeniu pacjentów z depresją lub pacjentów, u których występują myśli lub skłonności samobójcze.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy (patrz punkt 4.2), w zależności od wskazania, ale nie powinien przekraczać ośmiu do dwunastu tygodni w przypadku zaburzeń lękowych, 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 alprazolamu bez wątpienia może 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 dawki. Ponadto ważne jest przygotowanie pacjenta na możliwość wystąpienia objawów z odbicia, aby zminimalizować jego lęk, gdyby tak się stało podczas odstawiania produktu leczniczego Zomiren SR.

W niektórych wskazaniach, w przypadku benzodiazepin o krótkim okresie działania (szczególnie podawanych w dużych dawkach), objawy odstawienia mogą wystąpić w przerwach między kolejnymi dawkami.

W przypadku stosowania benzodiazepin o długim okresie działania należy ostrzec przed zmianą na beznodiazepiny o krótkim okresie działania, gdyż mogą wystąpić objawy odstawienia.

Niepamięć

Benzodiazepiny mogą wywoływać amnezję następczą. Objawy amnezji występują najczęściej kilka godzin po zażyciu produktu leczniczego.

Reakcje psychiczne i paradoksalne

Wiadomo, że podczas stosowania benzodiazepin mogą wystąpić takie objawy jak niepokój (zwłaszcza ruchowy), pobudzenie, drażliwość, agresja, urojenia, wybuchy złości, koszmary senne, omamy, psychozy, nietypowe zachowanie oraz inne działania niepożądane dotyczące zachowania. W razie ich wystąpienia należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Zomiren SR.

Bardziej prawdopodobne jest ich wystąpienie u pacjentów w podeszłym wieku.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjentom w podeszłym wieku i (lub) pacjentom osłabionym należy podawać mniejsze dawki skuteczne alprazolamu ze względu na ryzyko ataksji lub nadmiernej sedacji (patrz punkt 4.2).

Zaleca się stosowanie mniejszych dawek alprazolamu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową z powodu ryzyka 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 zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Benzodiazepiny nie są zalecane jako podstawowe leczenie chorób psychiatrycznych.

Benzodiazepiny należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów nadużywających w przeszłości leków, alkoholu lub narkotyków.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność alprazolamu nie zostało ustalone u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, dlatego nie należy stosować alprazolamu w tej grupie wiekowej.

Laktoza jednowodna

Pacjenci z rzadko występującą, wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Alkohol

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

Połączenie z lekami uspokajającymi działającymi na ośrodkowy układ nerwowy

Nasilenie ośrodkowego działania uspokajającego może wystąpić w razie jednoczesnego stosowania z lekami przeciwpyschotycznymi (neuroleptykami), lekami przeciwlękowymi/lekami uspokajającymi, opioidami, lekami przeciwddepresyjnymi, lekami przeciwdrgawkowymi lub lekami przeciwhistaminowymi działającymi uspokajająco. W razie jednoczesnego stosowania należy zmniejszyć dawkę jednego lub obu leków.

Należy zachować szczególną ostrożność, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, w przypadku stosowania z lekami wywołującymi depresję układu oddechowego, takimi jak opioidy (leki przeciwbólowe, leki przeciwkaszlowe, w substytucji).

Podczas jednoczesnego stosowania kłozapiny istnieje zwiększone ryzyko nagłego zatrzymania oddechu i (lub) krążenia.

Jednoczesne stosowanie imipraminy lub dezypraminy zwiększa 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.

Etynyloestradiol 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 azolowymi lekami przeciwwgrzybicznymi (ketokonazolem, itraconazolem, posakonazolem, worykonazolem)
- w razie 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, dekstropropoksyfenem, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, sertralina, diltiazemem lub antybiotykami makrolidowymi (erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną).

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Duża liczba danych z badań kohortowych wskazuje, że ekspozycja na benzodiazepiny w pierwszym trymestrze nie jest związana z podwyższonym ryzykiem znacznych wad rozwojowych. Niektóre

epidemiologiczne wczesne kontrolne badania kliniczne wykazują zwiększone ryzyko rozszczepień wargi i (lub) podniebienia. Dane wskazują, że ryzyko wystąpienia u niemowlęcia rozszczepienia wargi lub podniebienia w wyniku stosowania przez matkę benzodiazepiny wynosi mniej niż 2/1000, podczas gdy przewidywana częstość takich wad w populacji ogólnej wynosi w przybliżeniu 1/1000.

Leczenie benzodiazepinami w dużej dawce w drugim i (lub) trzecim trymestrze ciąży powoduje zmniejszenie aktywności ruchowej oraz wahania rytmu serca płodu.

Jeśli z powodów medycznych alprazolam jest stosowany w ostatnim okresie ciąży (3 trymestr), nawet w małych dawkach, u noworodka mogą wystąpić objawy zespołu wiotkiego dziecka, takie jak hipotonia osiowa lub problemy ze ssaniem skutkujące niskim przyrostem masy ciała u noworodka. Objawy te są przemijające, jednak mogą się utrzymywać od 1 do 3 tygodni, zgodnie z okresem półtrwania produktu leczniczego. Po stosowaniu dużych dawek może pojawić się u noworodków depresja ośrodkowego oddechowego lub bezdech i hipotermia. Ponadto, objawy odstawienia u noworodków, takie jak nadpobudliwość, pobudzenie i drżenie, można obserwować kilka dni po urodzeniu, nawet jeśli nie obserwuje się zespołu wiotkiego dziecka. Występowanie objawów odstawienia po urodzeniu zależy od okresu półtrwania substancji czynnej.

Uwzględniając te dane, zastosowanie alprazolamu w czasie ciąży może być zasadne tylko wtedy, jeśli wskazania terapeutyczne i dawkowanie są ściśle przestrzegane.

Jeśli leczenie alprazolamem jest konieczne w ostatnim okresie ciąży, należy unikać dużych dawek, a noworodka należy monitorować pod kątem objawów odstawienia i (lub) zespołu wiotkiego dziecka.

Karmienie piersią

Alprazolam jest wydzielany z mlekiem matki w niewielkich ilościach. Jednakże nie zaleca się stosowania alprazolamu w czasie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn

Pacjenci powinni być ostrzeżeni, aby nie prowadzili pojazdów, obsługiwali maszyn oraz nie wykonywali innych niebezpiecznych czynności (np. pracy na wysokości) podczas stosowania produktu leczniczego Zomiren SR.

Alprazolam może zaburzać aktywność psychofizyczną, szczególnie jeśli pacjent spożywa jednocześnie alkohol lub stosuje leki hamujące ośrodkowy układ nerwowy. Sedacja, amnezja, zaburzenia koncentracji i miorelaksacja mogą niekorzystnie wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, a niedobór snu może zwiększyć prawdopodobieństwo zaburzeń czujności (patrz punkt 4.5). Pacjentów należy ostrzec przed takimi działaniami i możliwym ich nasileniu przez spożywanie w czasie leczenia alkohol.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane usystematyzowano według częstości występowania, przedstawiono w formie tabeli uwzględniając częstość ich występowania.

Podczas leczenia alprazolamem następujące działania niepożądane były obserwowane i odnotowywane z następującą częstością: 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 ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	Hiperprolaktynemia
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zaparcia, nudności
	Niezbyt często	Wymioty, objawy żołądkowo-jelitowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Astenia, drażliwość, zmęczenie
	Nieznana	Obrzęki obwodowe
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zaburzenia czynności wątroby, żółtaczka
	Nieznana	Zapalenie wątroby

Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zmiany masy ciała, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego
Zaburzenia psychiczne	Często	Dezorientacja, depresja
	Niezbyt często	Omamy, gniew, zachowania agresywne lub wrogie, lęk, pobudzenie, zmiany libido, bezsenność, zaburzenia myślenia, nerwowość, stymulacja (podekscytowanie)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Oslabienie siły mięśniowej
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Sedacja, senność
	Często	Ataksja, zaburzenia koordynacji, zaburzenia pamięci, niewyraźna mowa, trudności z koncentracją uwagi, zawroty głowy, ból głowy, oszołomienie
	Niezbyt często	Amnezja, dystonia, drżenie, zmiany nastroju
	Rzadko	Reakcje paradoksalne ¹
	Nieznana	Objawy z układu autonomicznego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Zaburzenia seksualne, zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Zapalenie skóry
	Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy ²

¹Reakcje paradoksalne obejmują: drażliwość, pobudzenie psychoruchowe, gniew, agresywne lub wrogie zachowanie, lęk lub bezsenność. W razie wystąpienia takich objawów, alprazolam należy odstawić. Wystąpienie takich reakcji jest bardziej prawdopodobne u dzieci i osób w podeszłym wieku.

²Przypadki obrzęku naczynioruchowego obserwowano po przyjęciu pierwszej lub kolejnych dawek. U niektórych pacjentów benzodiazepiny wywoływały również inne objawy (takie jak duszność, zwężenie cieśni gardła lub nudności i wymioty), wymagające pilnego leczenia. Obrzęk naczynioruchowy obejmujący język, głośnie lub krtań może prowadzić do niedrożności dróg oddechowych i spowodować zgon pacjenta. Pacjenci, u których beznodiazepiny wywołały obrzęk naczynioruchowy, już nigdy nie powinni otrzymywać leków z tej grupy.

Podczas stosowania benzodiazepin zgłaszano ciężkie reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne.

Stosowanie alprazolamu (nawet w dawkach terapeutycznych) może prowadzić do rozwoju uzależnienia fizycznego: przerwanie leczenia może spowodować objawy odstawienia lub objawy z odbicia, może też dojść do uzależnienia psychicznego. Zgłaszano przypadki nadużywania benzodiazepin (patrz punkt 4.4).

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

Objawy

Podobnie jak w przypadku innych benzodiazepin, przedawkowanie rzadko bywa stanem zagrożenia życia, chyba że zastosowano je w połączeniu w innymi lekami wpływającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (w tym z alkoholem). W leczeniu przedawkowania jakiegokolwiek leku należy uwzględnić, iż mogło dojść do zażycia wielu leków.

Przedawkowanie benzodiazepin przejawia się zazwyczaj depresją ośrodkowego układu nerwowego o różnym nasileniu od senności po śpiączkę. W łagodnych przypadkach objawy obejmują senność, dezorientację i letarg, w poważniejszych przypadkach objawy mogą obejmować ataksję, hipotonię, hipotensję, depresję ośrodka oddechowego, rzadko śpiączkę i bardzo rzadko śmierć.

Postępowanie po przedawkowaniu

We wszystkich przypadkach przedawkowania 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 węgiel aktywny.

Diureza wymuszona i hemodializa nie mają tu zastosowania.

Swoistym antidotum jest flumazenil.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwlękowe, pochodne benzodiazepiny, kod ATC: N05BA12.

Mechanizm działania

Benzodiazepiny pobudzają oraz ułatwiają działanie hamujące kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), który jest głównym inhibitorem przekątnictwa nerwowego w mózgu i jest mediatorem pre- i postsynaptycznego we wszystkich obszarach OUN.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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. W porównaniu do innych benzodiazepin, alprazolam wywiera silniejsze działanie aksjolityczne i przeciwlękowe, z zachowaniem działania zmniejszającego napięcie mięśniowe, przeciwdrgawkowe oraz uspokajająco-nasennego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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.

Liniowość lub nieliniowość

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.

Zaburzenia czynności wątroby

W wielu stanach chorobowych, np. chorobach wątroby spowodowanych nadużywaniem alkoholu oraz w niewydolności wątroby, obserwowano zaburzenia wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji benzodiazepin.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania przy zaburzeniach czynności nerek. Opisano również pewne różnice u pacjentów w podeszłym wieku.

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 podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii Aluminium-OPA/Aluminium/PVC, w tekturowym pudełku

Opakowania: 30 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu

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

Bez specjalnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ 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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.07.2008 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.11.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO