

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alpragen, 0,25 mg, tabletki
Alpragen, 0,5 mg, tabletki
Alpragen, 1 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Alpragen, 0,25 mg: każda tabletki zawiera 0,25 mg alprazolamu (*Alprazolamum*).
Alpragen, 0,5 mg: każda tabletki zawiera 0,5 mg alprazolamu (*Alprazolamum*).
Alpragen, 1 mg: każda tabletki zawiera 1 mg alprazolamu (*Alprazolamum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki 0,25 mg zawiera 92,77 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletki 0,5 mg zawiera 92,47 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletki 1 mg zawiera 92,00 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletki zawiera 0,1 mg benzoesanu sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Alpragen 0,25 mg: białe, owalne tabletki z oznakowaniem „AL linia podziału 0.25” po jednej stronie oraz „G” po drugiej stronie.

Alpragen 0,5 mg: różowe, owalne tabletki z oznakowaniem „AL linia podziału 0.5” po jednej stronie oraz „G” po drugiej stronie.

Alpragen 1,0 mg: jasnoniebieskie, owalne tabletki z oznakowaniem „AL linia podziału 1.0” po jednej stronie oraz „G” po drugiej stronie.

Linia podziału na tabletki ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe leczenie objawowe zespołu lęku uogólnionego.

Alprazolam jest wskazany jedynie wtedy, gdy zaburzenia są znacznie nasilone, zaburzają normalne funkcjonowanie lub są bardzo uciążliwe dla pacjenta.

Podobnie jak w przypadku wszystkich benzodiazepin, lekarze muszą mieć świadomość, że długotrwałe stosowanie leku może prowadzić do rozwinięcia zależności lekowej.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli (w wieku powyżej 18 lat)

Zazwyczaj stosowana dawka w zespole lęku uogólnionego wynosi 0,25 mg do 0,5 mg 3 razy na dobę. Może być zwiększana (w razie potrzeby) w odstępach co 3 do 4 dni do maksymalnej dawki 4 mg na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku klirens leku jest zmniejszony i podobnie jak w przypadku innych benzodiazepin, zwiększa się wrażliwość na lek.

Leczenie pacjentów w podeszłym wieku należy zaczynać od małej dawki początkowej 0,25 mg 2 do 3 razy na dobę. W razie dobrej tolerancji, dawkę można zwiększać stopniowo, ale nie więcej niż o 0,5 mg co 3 dni. W razie wystąpienia działań niepożądanych dawkę należy zmniejszyć.

U pacjentów w podeszłym wieku w dobrej kondycji fizycznej maksymalna dawka powinna wynosić 1,5 mg na dobę.

U osłabionych pacjentów w podeszłym wieku maksymalna dawka powinna być ograniczona do 0,75 mg na dobę.

Pacjenci z chorobami wyniszczającymi lub z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek

U pacjentów z chorobami wyniszczającymi lub z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek również konieczne jest ostrożne wprowadzanie dawek początkowych i zalecane są podobne wielkości dawek maksymalnych od 0,75 mg do 1,5 mg na dobę, w zależności od stopnia wyniszczenia lub zaburzenia czynności narządów.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność alprazolamu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostało ustalone z tego powodu stosowanie alprazolamu nie jest zalecane w tej grupie wiekowej.

Ważne informacje dotyczące dawkowania

Optymalną dawkę należy ustalić na podstawie nasilenia objawów i indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie. Należy stosować możliwie najmniejszą skuteczną dawkę. Dawkowanie należy zwiększać ostrożnie, a jeśli istnieje taka potrzeba, w pierwszej kolejności należy zwiększyć dawkę wieczorną, a dopiero potem dawki podawane w ciągu dnia.

Pacjenci, którzy nigdy wcześniej nie przyjmowali leków psychotropowych lub osoby uzależnione od alkoholu wymagają na ogół podawania mniejszych dawek niż pacjenci uprzednio przyjmujący leki psychotropowe.

Leczenie należy kończyć stopniowo redukując dawkę leku. Zalecane zmniejszanie dawki dobowej alprazolamu nie powinno przekraczać 0,5 mg co trzy dni.

Jest to szczególnie ważne w przypadku przedłużonego leczenia, kiedy wystąpienie objawów z odstawienia jest bardziej prawdopodobne.

Leczenie powinno trwać najkrócej, jak to możliwe. Należy regularnie kontrolować stan pacjenta i oceniać konieczność dalszego stosowania leku, szczególnie w przypadku ustąpienia objawów.

Okres leczenia nie powinien być dłuższy niż 8 do 12 tygodni, włączając okres stopniowego odstawiania leku.

W niektórych przypadkach konieczne może być wydłużenie leczenia poza maksymalny zalecany okres; nie należy tego jednak czynić bez wcześniejszej kontrolnej oceny stanu pacjenta i oceny specjalistycznej.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy poinformować, że leczenie ma ograniczony czas trwania, że podczas odstawiania leku dawka będzie stopniowo zmniejszana oraz że po odstawieniu leku może dojść do nawrotu i nasilenia objawów – efekt z odbicia (patrz punkt 4.4).

Sposób podania

Tabletki Alpragen są przeznaczone do stosowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Alprazolam jest przeciwwskazany u pacjentów:

- ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną, benzodiazepiny lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- z miastenią
- z ciężką niewydolnością oddechową
- z zespołem bezdechu sennego
- z ciężką niewydolnością wątroby
- z ostrym zatruciem alkoholem lub innymi substancjami oddziałującymi na ośrodkowy układ nerwowy
- jaskrą z wąskim kątem przesączania

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem z opioidami

W przypadku jednoczesnego stosowania alprazolamu z opioidami może dochodzić do znacznego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki oraz zgonu. Dlatego jednoczesne przepisywanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny np. alprazolam lub leków o podobnym działaniu z opioidami powinno być stosowane tylko u pacjentów, u których inne metody leczenia nie są możliwe. W przypadku podjęcia decyzji o przepisaniu produktu leczniczego Alpragen jednocześnie z opioidami należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, a leczenie powinno być stosowane tak krótko jak to możliwe (patrz także ogólne zalecenia dotyczące dawkowania punkt 4.2).

Pacjentów należy dokładnie obserwować czy występują u nich objawy depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym, zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o powyższych objawach (patrz punkt 4.5).

Tolerancja

Podczas stosowania przez kilka tygodni działanie nasenne benzodiazepin może ulec osłabieniu.

Uzależnienie

Stosowanie benzodiazepin może prowadzić do rozwoju fizycznego i psychicznego uzależnienia od tych produktów. Ryzyko uzależnienia zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia, jest także większe u pacjentów z nadużywaniem alkoholu lub narkotyków w wywiadzie oraz wyraźnymi zaburzeniami osobowości. Uzależnienie może wystąpić w dawkach terapeutycznych i (lub) u pacjentów bez indywidualnego czynnika ryzyka. Łączne stosowanie kilku benzodiazepin niezależnie od wskazań (działanie przeciwlękowe lub nasenne) przeciwlękowych lub nasennych zwiększa ryzyko uzależnienia. Obserwowano również przypadki nadużywania alprazolamu.

Po rozwinięciu się uzależnienia fizycznego, nagłe przerwanie leczenia wywoła objawy odstawienia. Mogą to być: dystonia, zaburzenia snu, bóle głowy, bóle mięśniowe, silny lęk, napięcie, niepokój zwłaszcza ruchowy, splątanie, drażliwość. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić następujące objawy: derealizacja, nadwrażliwość na bodźce, depersonalizacja, przeczulica słuchowa, drętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i dotyk, omamy, napady padaczkowe, skurcze żołądka i mięśni, wymioty, pocenie, drżenia oraz drgawki.

Objawy z odbicia to przemijający zespół objawów, który może wystąpić w wyniku odstawienia leku i prowadzić do powtórnego sięgnięcia po lek i (lub) stosowania go w większej dawce. Mogą mu

towarzyszyć inne reakcje, w tym zmiany nastroju, lęk lub zaburzenia snu i niepokój. Ponieważ ryzyko wystąpienia objawów odstawienia lub objawów z odbicia jest większe po nagłym przerwaniu leczenia, zalecane jest stopniowe zmniejszanie dawki.

Amnezja

Benzodiazepiny mogą powodować niepamięć następczą. Objawy amnezji występują najczęściej kilka godzin po zażyciu leku. W celu zmniejszenia ryzyka należy zapewnić pacjentowi możliwość nieprzerwanego snu przez 7 do 8 godzin.

Reakcje psychiczne i „paradoksalne”

Podczas stosowania benzodiazepin mogą wystąpić takie reakcje, jak niepokój ruchowy, pobudzenie, rozdrażnienie, agresja, urojenia, wybuchy złości, koszmary senne, omamy, psychozy, nietypowe zachowanie. W przypadku wystąpienia takich objawów, lek należy odstawić. Prawdopodobieństwo wystąpienia powyższych działań niepożądanych jest większe u dzieci i osób w podeszłym wieku.

Bardzo dużą ostrożność należy zachować zalecając benzodiazepiny u osób z zaburzeniami osobowości.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością oddechową

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową. Z uwagi na ryzyko zaburzenia oddychania i bezdechu zaleca się stosowanie mniejszej dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub łagodnej do umiarkowanej niewydolności wątroby. Należy zastosować mniejsze dawki. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby przeciwwskazane jest stosowanie benzodiazepin, gdyż mogą prowadzić do rozwoju encefalopatii.

Pacjenci w podeszłym wieku lub osłabieni

U pacjentów w podeszłym wieku benzodiazepiny i ich pochodne należy stosować ostrożnie z powodu ryzyka wystąpienia sedacji i (lub) osłabienia siły mięśniowej, które mogą powodować upadki, często z poważnymi konsekwencjami.

U pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki alprazolamu, w celu zapobieżenia wystąpieniu ataksji lub nadmiernej sedacji (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci z zaburzeniami psychicznymi

Nie zaleca się alprazolamu jako podstawowego sposobu terapii u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi.

Pacjenci z depresją

U pacjentów z depresją lub lękiem związanym z depresją, benzodiazepiny i pochodne benzodiazepin nie powinny być stosowane w monoterapii depresji, ponieważ mogą zwiększać ryzyko samobójstwa. Z tego względu należy zachować ostrożność oraz przepisywać ograniczoną ilość leku podczas stosowania alprazolamu u pacjentów z depresją lub zaburzeniami lękowymi towarzyszącymi depresji z uwagi na występujące u nich myśli i tendencje samobójcze. U tych pacjentów obserwowano przypadki hipomanii i manii podczas leczenia alprazolamem.

Uzależnienie alkoholowe lub lekowe w wywiadzie

Benzodiazepiny należy stosować z bardzo dużą ostrożnością u pacjentów z uzależnieniem alkoholowym i (lub) lekowym w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

Sedacja

Alprazolam może powodować sedację. Alkohol nasila takie działanie (patrz punkty 4.5 i 4.7).

Czas trwania leczenia

Czas leczenia powinien być jak najkrótszy (patrz punkt 4.2), ale nie powinien przekraczać 8 do 12 tygodni włączając w to okres zmniejszania dawki. Przedłużenie poza ten okres nie powinno odbywać się bez ponownej oceny sytuacji.

Rozpoczynając leczenie należy poinformować pacjenta, że będzie ono ograniczone w czasie i wyjaśnić dokładnie jak dawka będzie stopniowo zmniejszona. Ponadto ważne jest, aby pacjent był świadomy możliwości wystąpienia objawów z odbicia, co minimalizuje niepokój związany z takimi objawami, które mogą wystąpić, gdy leczenie produktem leczniczym zostanie przerwane. Istnieją doniesienia, że w przypadku benzodiazepin o krótkim czasie działania, objawy odstawienia mogą wystąpić pomiędzy dawkami, zwłaszcza gdy dawka jest duża.

W przypadku stosowania benzodiazepin o długim czasie działania ważne jest, aby ostrzec przed zmianą na benzodiazepiny o krótkim czasie działania, ze względu na możliwość pojawienia się objawów odstawienia.

Laktoza

Tabletki zawierają laktozę jednowodną (patrz punkt 2). Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkce to znaczy lek uznaje się za "wolny od sodu."

Sodu benzoesan

Ten lek zawiera 0,1 mg sodu benzoesanu w każdej tabletkce.

Sodu benzoesan może zwiększać ryzyko wystąpienia żółtaczki (zażółcenie skóry i białkówki oczu) u noworodków (do 4. tygodnia życia).

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Alkohol i inne środki uspokajające działające na ośrodkowy układ nerwowy

Benzodiazepiny charakteryzują się addytywnym działaniem depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), kiedy są stosowane jednocześnie z alkoholem lub innymi lekami działającymi depresyjnie na OUN.

Nie zaleca się spożywania alkoholu w okresie leczenia produktem Alpragen.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z lekami hamującymi czynność układu oddechowego takimi jak opioidy (stosowane jako leki przeciwbólowe, przeciwkaszlowe, w leczeniu uzależnień) zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.

Alprazolam należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z innymi lekami działającymi depresyjnie na OUN. Nasilenie ośrodkowego działania depresyjnego może wystąpić w razie jednoczesnego stosowania alprazolamu z lekami przeciwpsychotycznymi (neuroleptykami), przeciwłękowymi/uspokajającymi, niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi, opioidami, lekami przeciwdrgawkowymi, lekami znieczulającymi i uspokajającymi lekami przeciwhistaminowymi działającymi na receptor H₁. Działanie uspokajające jest podobnie wzmacniane przez leki nasenne, przeciwpadaczkowe, znieczulające i klonidynę.

Opioidy

Jednoczesne stosowanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny np. alprazolam lub leków o podobnym działaniu z opioidami zwiększa ryzyko wystąpienia sedacji, depresji oddechowej, śpiączki oraz zgonu z powodu addytywnego wpływu depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy. Dawkowanie i czas stosowania tych leków powinien być ograniczony (patrz punkt 4.4).

Podczas jednoczesnego stosowania klozapiny, która zwiększa stężenie alprazolamu, istnieje zwiększone ryzyko nagłego zatrzymania oddechu i (lub) krążenia. Nie ustalono czy można zapobiec zatrzymaniu oddechu i (lub) akcji serca poprzez dostosowanie dawki.

W przypadku opioidowych leków przeciwbólowych możliwe jest również nasilenie euforii, co prowadzi do zwiększenia uzależnienia psychicznego.

Interakcje farmakokinetyczne

W przypadku podawania alprazolamu razem z lekami, które hamują enzymy wątrobowe CYP3A4, mogą wystąpić interakcje farmakokinetyczne w wyniku zwiększenia stężenia alprazolamu we krwi.

Jednoczesne stosowanie alprazolamu z silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak azolowe leki przeciwgrzybicze (ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol), inhibitory proteazy lub niektóre antybiotyki makrolidowe (erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna) wymaga zachowania ostrożności i rozważenia znacznego zmniejszenia dawki alprazolamu.

Leki przeciwdrgawkowe

Szybkość metabolizmu alprazolamu jest zwiększana przez karbamazepinę, fenytoinę, ryfampicynę i inne substancje, które indukują CYP3A4. Jednoczesne podawanie tych substancji może zmniejszyć działanie terapeutyczne alprazolamu.

Leki hamujące niektóre enzymy wątrobowe (szczególnie cytochrom P450 3A4) mogą zwiększać stężenie alprazolamu i nasilać jego działanie. Dane z badań klinicznych z alprazolamem, badań *in vitro* z alprazolamem i badań klinicznych z lekami metabolizowanymi podobnie jak alprazolam dostarczyły dowodów na możliwy różny stopień interakcji i możliwe współdziałania wielu leków z alprazolamem. Na podstawie stopnia oddziaływania i rodzaju dostępnych danych, zalecenia są następujące:

Opisywano średnie zwiększenie stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym imipraminy i dezypraminy podczas ich jednoczesnego stosowania z alprazolamem.

W razie jednoczesnego stosowania alprazolamu z nefazodonem, fluwoksaminą, erytromycyną, cymetydyną i sokiem grejpfrutowym należy rozważyć zmniejszenie dawki alprazolamu, gdyż okres półtrwania alprazolamu jest wydłużony podczas stosowania tych leków.

Stosując alprazolam jednocześnie z fluoksetyną, propoksyfenem, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, sertralina, diltiazemem lub antybiotykami makrolidowymi, takimi jak erytromycyna, troleandomycyna, należy zachować ostrożność.

Interakcje z inhibitorami proteazy HIV

Interakcje pomiędzy inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir) i alprazolamem są złożone i zależne od czasu trwania leczenia. 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.

Digoksyna

Obserwowano zwiększenie stężenia digoksyny w osoczu w przypadku jednoczesnego stosowania z 1 mg alprazolamu na dobę, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (> 65 lat). Dlatego pacjentów leczonych jednocześnie alprazolamem i digoksyną należy uważnie monitorować pod kątem wystąpienia objawów toksyczności digoksyny.

4.6. Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża

Na podstawie dużej liczby danych z badań kohortowych wykazano, że alprazolam stosowany w pierwszym trymestrze ciąży może zwiększać ryzyko występowania poważnych wad wrodzonych.

Niektóre wczesne kliniczne, kontrolne badania epidemiologiczne wykazały zwiększone ryzyko rozszczepów wargi i (lub) podniebienia. Dane wskazują, że ryzyko urodzenia dziecka z rozszczepem wargi i (lub) podniebienia, u matek narażonych na ekspozycję na benzodiazepiny w trakcie ciąży, wynosi mniej niż 2/1000 w porównaniu z przewidywaną częstością takich wad wynoszącą około 1/1000 w populacji ogólnej.

Leczenie benzodiazepinami w dużej dawce, w drugim i (lub) trzecim trymestrze ciąży, powodowało spadek aktywności ruchów płodu oraz wahania rytmu serca płodu.

Jeśli z powodu ważnych przyczyn medycznych alprazolam jest stosowany w późniejszym okresie ciąży (3 trymestr), u noworodka może wystąpić zespół wiotkiego dziecka, z objawami takimi jak: hipotonia osiowa, problemy ze ssaniem pokarmu prowadzące do małych przyrostów masy ciała u noworodka. Objawy te są przemijające i mogą trwać od 1 do 3 tygodni, w zależności od okresu półtrwania leku. W przypadku stosowania dużych dawek, może pojawić się depresja oddechowa lub bezdech i hipotermia u noworodków. Co więcej, objawy odstawienia u noworodków takie jak nadpobudliwość, pobudzenie i drżenie można obserwować kilka dni po urodzeniu, nawet jeśli nie obserwuje się zespołu wiotkiego dziecka. Pojawienie się objawów odstawienia po urodzeniu zależy od okresu półtrwania substancji.

Biorąc pod uwagę powyższe 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 czasie ostatniego okresu ciąży, należy unikać dużych dawek, a u noworodka monitorować objawy odstawienia i (lub) zespołu wiotkiego dziecka.

Karmienie piersią

Alprazolam przenika do mleka matki w niewielkim stopniu. Jednak, alprazolam nie jest zalecany podczas karmienia piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Alprazolam powoduje zaburzenia sprawności psychofizycznej. Sedacja, amnezja, zaburzenie zdolności koncentracji i czynności mięśni mogą mieć niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy ostrzec przed takim niebezpieczeństwem i doradzać im, aby w czasie leczenia nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn. Alkohol nasila takie działanie. W przypadku niewystarczającej ilości snu prawdopodobieństwo pogorszenia koncentracji uwagi zwiększa się (patrz punkt 4.5).

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszym działaniem niepożądanym jest senność, która występuje u 10% leczonych, ale ulega zmniejszeniu najczęściej po kilku dniach lub po zmniejszeniu dawki.

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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia górnych dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Zwiększona skłonność do powstawania siniaków
	Nieznana	Agranulocytoza
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Hiperprolaktynemia

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zwiększenie apetytu, zmniejszenie apetytu,
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Drażliwość, depresja ¹ , Zaburzenia snu
	Często	Zwiększone lub zmniejszone libido, depersonalizacja, bezsenność, nerwowość, strach, lęk, splątanie, dezorientacja, obniżony stan psychiczny, niepokój
	Niezbyt często	Intensywne sny, pobudzenie, gadatliwość, impulsywność, złość, agresja, omamy, mania, spowolnienie psychoruchowe, koszmary senne, niepokój, spowolnienie procesów myślowych, euforia, utrata zdolności odczuwania przyjemności, brak orgazmu, zaburzenia afektywne, lęk napadowy
	Nieznana	Reakcje paradoksalne na leki ² , wrogie zachowanie, hipomania, zaburzenia myślenia, nadmierna czujność, zmiany libido
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy, senność, zaburzenia pamięci, zawroty głowy, zaburzenia mowy, ataksja, sedacja
	Często	Parestezje, dyskieneza, zaburzenia koordynacji, drżenia, zaburzenia równowagi, trudności z koncentracją, nadmierna senność, letarg
	Niezbyt często	Omdlenie, niepamięć ³ , drgawki, niezborność ruchów, zaburzenia smaku, napady częściowe, osłupienie
	Nieznana	Akatzja, zaburzenia poznawcze, zaburzenia naczynioruchowe, napady padaczkowe z objawami autonomicznymi, dystonia, nadpobudliwość
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie
	Niezbyt często	Podwójne widzenie, zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Często	Kołatania serca
	Nieznana	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Często	Uderzenia gorąca
	Nieznana	Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Przekrwienie błony śluzowej nosa, hiperwentylacja
	Nieznana	Niedrożność dróg oddechowych

Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Suchość w jamie ustnej, zaparcie
	Często	Zwiększone wydzielanie śliny, wymioty, dyskomfort w nadbrzuszu, biegunka, nudności, bóle brzucha
	Nieznana	Zmniejszone wydzielanie śliny
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zaburzenia czynności wątroby, żółtaczką, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nadmierne pocenie się, zapalenie skóry, świąd
	Niezbyt często	Wysypka
	Nieznana	Skórne reakcje alergiczne, obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Drżenia mięśni, skurcze mięśni, bóle pleców, bóle stawów, bóle mięśni
	Niezbyt często	Szttywność mięśni, osłabienie siły mięśniowej, bóle kończyn
	Nieznana	Nieprawidłowe napięcie mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Nietrzymanie moczu, moczenie nocne, częstomocz
	Nieznana	Zatrzymanie moczu, trudności w oddawaniu moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zaburzenia seksualne
	Niezbyt często	Zaburzenia wytrysku, zaburzenia erekcji, zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Męczliwość
	Często	Obrzęki, osłabienie, ból w klatce piersiowej
	Niezbyt często	Złe samopoczucie, zaburzenia chodu, wrażenie upojenia alkoholowego, uczucie zdenerwowania/spięcia, uczucie odprężenia, uczucie kaca, objawy grypopodobne, uczucie nierealności, bezwładność snu, pragnienie
	Nieznana	Uczucie gorąca, obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała
	Niezbyt często	Zwiększenie stężenia bilirubiny
	Nieznana	Zwiększenie ciśnienia śródgałkowego
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Ryzyko wypadków drogowych
	Niezbyt często	Upadki, urazy kończyn, przedawkowanie

Stosowanie (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. Obserwowano nadużywanie benzodiazepin (patrz punkt 4.4). Nagłe przerwanie leczenia może prowadzić do łagodnej dysforii, zaburzeń snu i drgawek.

¹ Depresja: istniejące wcześniej zaburzenia depresyjne mogą ujawnić się podczas stosowania benzodiazepin.

² Reakcje paradoksalne na leki, takie jak: niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresja, urojenia, wybuchy gniewu, koszmary senne, omamy, psychozy, nieadekwatne zachowanie i inne niepożądane efekty behawioralne zwykle występują podczas stosowania benzodiazepin lub leków podobnych do benzodiazepin. Przy stosowaniu tego leku mogą one być bardzo ciężkie. Są one bardziej prawdopodobne u osób w podeszłym wieku.

³ Niepamięć: niepamięć może wystąpić przy dawkach terapeutycznych, ryzyko wzrasta przy wyższych dawkach. Niepamięć może być powiązana z nietypowym zachowaniem (patrz punkt 4.4).

Niekorzystne skutki behawioralne: w wielu spośród zgłoszonych przypadków niepożądanych zmian w zachowaniu, pacjenci otrzymywali jednocześnie inne leki działające na ośrodkowy układ nerwowy i (lub) stwierdzono u nich współistniejące choroby psychiczne. Pacjenci, u których stwierdzane są w wywiadzie: pograniczne zaburzenie osobowości (borderline), zachowania gwałtowne i agresywne, czy nadużywanie alkoholu lub środków odurzających mogą być narażeni na ryzyko takich zdarzeń. Po zaprzestaniu stosowania alprazolamu u pacjentów z zespołem stresu pourazowego zgłaszano występowanie drażliwości, wrogości i natrętnych myśli.

Objawy abstynencyjne: objawy odstawienia występowały po szybkim zmniejszeniu dawki lub nagłym odstawieniu benzodiazepin, w tym alprazolamu. Mogą one mieć charakter od łagodnej dysforii i bezsensowności do poważnego zespołu, który może obejmować skurcze mięśni i brzucha, wymioty, pocenie się, drżenie i konwulsje. Ponadto występowały drgawki po szybkim spadku dawki lub nagłym przerwaniu leczenia alprazolamem.

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Podobnie jak w przypadku innych benzodiazepin, przedawkowanie rzadko bywa stanem zagrożenia życia, o ile nie zastosowano jednocześnie innych substancji o depresyjnym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy (w tym alkoholu).

W postępowaniu w przedawkowaniu należy uwzględnić możliwość, że pacjent mógł przyjąć wiele różnych substancji.

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 preparatu), 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 aktywowany i jeśli to konieczne, powinien być pozostawiony w żołądku i nie należy wywoływać wymiotów oraz podać środek przeczyszczający. W intensywnej opiece szczególną uwagę należy zwrócić na czynność układu oddechowego i krążenia.

Doświadczenia na zwierzętach wykazują, że w leczeniu przedawkowania wymuszona diureza i hemodializa nie mają zastosowania i dlatego nie należy ich stosować.

Przedawkowanie benzodiazepin zwykle objawia się zahamowaniem czynności ośrodkowego układu nerwowego różnego stopnia, od senności do śpiączki. W lżejszych przypadkach występują objawy, jak senność, splątanie i letarg; w cięższych przypadkach występuje: ataksja, hipotonia, zmniejszone ciśnienie, zaburzenia czynności układu oddechowego, rzadko śpiączka i bardzo rzadko zgon.

Jako antidotum skuteczny może być flumazenil. Flumazenil może być wykorzystywany do uzupełniania leczenia spowodowanych przedawkowaniem objawów z układu oddechowego i sercowo-naczyniowego, chociaż antagonistyczne działanie flumazenilu wobec benzodiazepin może spowodować zaburzenia neurologiczne (drgawki).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki anksjolityczne - pochodne benzodiazepin, kod ATC: N 05 BA 12

Alprazolam jest triazolobenzodiazepiną.

Benzodiazepiny wzmagają aktywność receptorów GABA-ergicznym prowadząc do hamowania funkcji nerwów.

Alprazolam wywiera działanie uspokajające, nasenne i ma właściwości przeciwlękowe. Ponadto wykazuje działanie przeciwdrgawkowe oraz ośrodkowe działanie zmniejszające napięcie mięśniowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym alprazolam dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w surowicy osiąga po 1-2 godzinach.

Dystrybucja

Alprazolam wiąże się z białkami osocza w 70 do 80%. Jest metabolizowany przede wszystkim w wątrobie do alfa-hydroksyalprazolamu i nieaktywnej pochodnej benzofenonu.

Metabolizm

Hydroksymetabolity wywierają pewne działanie farmakologiczne, a alfa-hydroksyalprazolam, jak opisywano, ma co najmniej w połowie tak silne działanie jak alprazolam. Ich stężenia w osoczu są jednak niewielkie.

Eliminacja

Alprazolam wydalana się głównie z moczem w postaci niezmienionej i w formie metabolitów.

Średni okres półtrwania w surowicy wynosi 10 do 12 godzin, ale u osób w podeszłym wieku wydalanie przebiega wolniej a opisywany zakres wartości wynosi od 6,3 do 26,9 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Stwierdzono brak mutagenności alprazolamu *in vitro* w teście Amesa. Alprazolam nie powodował żadnych nieprawidłowości chromosomalnych u szczurów w teście mikrojądrowym *in vivo* dla najwyższej badanej dawki 100 mg/kg, która 500 razy przekracza maksymalną zalecaną dawkę dobową dla ludzi wynoszącą 10 mg/dobę.

W dwuletnim badaniu rakotwórczości alprazolamu, nie stwierdzono rakotwórczości ani u szczurów, którym podawano alprazolam w dawkach do 30 mg/kg na dobę (150 razy większą od maksymalnej

zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg/dobę), ani u myszy, którym podawano dawki 10 mg/kg na dobę (50 razy maksymalną zalecaną dawkę dla ludzi wynoszącą 10 mg/dobę).

Alprazolam nie wykazuje negatywnego wpływu na płodność zarówno samców jak i samic szczurów w najwyższych badanych dawkach 5 mg/kg/dobę, która jest 25 razy większa niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi wynosząca 10 mg/dobę, ale podawany ciężarnym zwierzętom we względnie dużych dawkach może powodować opóźnienia w rozwoju płodowym. Przy doustnym podawaniu alprazolamu przez dwa lata, w dawkach 3, 10 i 30 mg/kg na dobę (dawka od 15 do 150 razy większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg/dobę), zwierzęta wykazywały tendencję do zależnego od dawki wzrostu występowania zaćmy (samice szczurów) i neowaskularyzacji rogówki (samce szczurów). Zmiany te występowały pierwszy raz po 11 miesiącach terapii.

W badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym (12 miesięcy) u psów i po wysokich dawkach doustnych obserwowano napady padaczki, w niektórych przypadkach zakończone zgonem. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi nie jest jasne.

Prenatalna ekspozycja myszy i szczurów na pochodne benzodiazepiny, między innymi na alprazolam, wiąże się ze zmianami w zachowaniu w późniejszych okresach życia. Ewentualne znaczenie tych zmian u ludzi jest niejasne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana
Sodu benzoesan
Sól sodowa bursztynianu dioktylu
Powidon
Krzemionka koloidalna
Sól sodowa glikolanu skrobi
Magnezu stearynian
Indygotyna (E 132) – wyłącznie Alpragen 0,5 mg i 1 mg
Erytrozyna (E 127) – wyłącznie Alpragen 0,5 mg

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku zawierającym 30 lub 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13
Irlandia

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

Alpragen, 0,25 mg:	9137
Alpragen 0,5 mg:	9138
Alpragen, 1 mg:	9139

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

Data wydania pierwszego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: 8 stycznia 2002

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 kwietnia 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO