

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Neurol SR 0,5, 0,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 0,5 mg alprazolamu (*Alprazolamum*).  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 225,85 mg w każdej tabletki.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Jasnoniebieskie, lekko nakrapiane, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki, z wytłoczeniem "N 05" po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Neurol SR 0,5 jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu objawowym stanów lękowych u osób dorosłych.

Neurol SR 0,5 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

##### Dawkowanie

*Czas trwania leczenia:* Neurol SR 0,5 należy stosować w najmniejszej możliwej skutecznej dawce, przez możliwie jak najkrótszy czas i maksymalnie przez 2-4 tygodnie. Należy regularnie oceniać stan pacjenta i potrzebę przedłużania leczenia, szczególnie jeśli nasilenie objawów występujących u pacjenta zmniejsza się lub objawy ustąpią. Nie zaleca się długotrwałego leczenia. Ryzyko uzależnienia może wzrastać wraz z dawką i czasem trwania leczenia (patrz punkt 4.4).

W niektórych przypadkach może być konieczne przedłużenie okresu stosowania produktu leczniczego. Nie należy tego jednak robić bez wcześniejszej oceny stanu pacjenta przez specjalistę. W razie długotrwałego stosowania istnieje ryzyko rozwinięcia zależności lekowej (niekorzystny stosunek korzyści do zagrożeń).

Optymalne dawkowanie produktu leczniczego Neurol SR 0,5 powinno być ustalane indywidualnie na podstawie nasilenia objawów i indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie. W razie wystąpienia nasilonych działań niepożądanych po podaniu dawki początkowej konieczne jest zmniejszenie dawki. U nielicznych pacjentów, którzy wymagać będą podawania większych dawek niż początkowo zalecane, dawkowanie należy zwiększać stopniowo, większą dawkę podając wieczorem, by uniknąć działań niepożądanych.

Pacjenci, którzy wcześniej nie przyjmowali leków psychotropowych, wymagają podawania mniejszych dawek aniżeli pacjenci uprzednio przyjmujący leki uspokajające, przeciwdepresyjne lub nasenne oraz osoby uzależnione od alkoholu.

Aby nie dopuścić do ataksji lub nadmiernej sedacji, zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki. Jest to szczególnie istotne w przypadku osób w podeszłym wieku i (lub) osłabionych.

Jeśli lek Neurol SR 0,5 jest przyjmowany raz na dobę, najlepiej przyjąć go rano. Tabletki należy połykać w całości; nie należy ich żuć, kruszyć ani dzielić.

#### *Leczenie objawowe stanów lękowych*

Zalecana dawka początkowa: 1 mg na dobę, podawana jednorazowo lub w 2 dawkach podzielonych. Dawkę można zwiększać zależnie od potrzeb do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 4 mg, podawanej jednorazowo lub w 2 dawkach podzielonych.

#### *Przerwanie leczenia*

Ponieważ leczenie ma charakter objawowy, po jego przerwaniu objawy choroby mogą nawrócić. Dawkę leku należy zmniejszać stopniowo, aby uniknąć wystąpienia objawów zespołu odstawienia.

#### *Szczególne grupy pacjentów*

##### *Pacjenci w wieku podeszłym lub osłabieni*

Zalecana dawka początkowa: 0,5 mg do 1 mg na dobę, podawana jednorazowo lub w 2 dawkach podzielonych.

Dawkę w razie konieczności można zwiększać, zależnie od stopnia tolerancji na lek.

W razie wystąpienia działań niepożądanych, zalecane jest zmniejszenie dawki.

##### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

Stosowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby jest przeciwwskazane.

##### *Dzieci i młodzież*

Produktu leczniczego Neurol SR 0,5 nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Stosowanie produktu leczniczego Neurol SR 0,5 jest przeciwwskazane w przypadku:

- nadwrażliwości na alprazolam i inne benzodiazepiny lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- nużliwości mięśni (*myasthenia gravis*).
- ciężkiej niewydolności oddechowej.
- zespołu bezdechu sennego.
- ciężkiej niewydolności wątroby.
- ostrego zatrucia spowodowanego alkoholem lub innymi środkami wpływającymi na OUN.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat jest przeciwwskazane.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Czas trwania leczenia

Czas leczenia powinien być możliwie najkrótszy i nie dłuższy niż 2-4 tygodnie (patrz punkt 4.2).

Nie można wydłużyć czasu leczenia poza ten okres bez ponownej oceny stanu pacjenta.

W momencie rozpoczęcia leczenia, należy poinformować pacjenta o konieczności ograniczenia czasu trwania terapii i stopniowego zmniejszania dawki podczas odstawiania. Istnieją oznaki wskazujące, że w przypadku benzodiazepin o krótkim czasie działania objawy odstawienia mogą wystąpić w przerwie między dawkami, szczególnie, jeśli pacjent otrzymuje duże dawki leku. W razie stosowania benzodiazepin o długim czasie działania ważne jest uprzedzenie pacjenta przed zmianą na benzodiazepiny o krótkim czasie działania, ponieważ mogą rozwinąć się objawy odstawienia.

### Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem z opioidami

W przypadku jednoczesnego stosowania alprazolamu z opioidami może dochodzić do znacznego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki oraz zgonu. Ze względu na te zagrożenia, jednoczesne przepisywanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub podobne leki, takich jak alprazolam, z opioidami powinno ograniczać się tylko do pacjentów, u których alternatywne sposoby leczenia są niewystarczające. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu alprazolamu jednocześnie z opioidami należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę a czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy. Pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem oznak i objawów depresji oddechowej i sedacji (patrz punkt 4.5). Benzodiazepin nie należy stosować jako podstawowego leczenia psychoz.

### Tolerancja

Działanie uspokajające może ustąpić po kilku tygodniach wielokrotnego stosowania.

### Uzależnienie

Stosowanie benzodiazepin może prowadzić do rozwoju fizycznego i psychicznego. Ryzyko uzależnienia zwiększa się wraz z dawką oraz czasem trwania leczenia. Istnieje również większe ryzyko u pacjentów z nadużywaniem alkoholu i leków w wywiadzie. Uzależnienie może również rozwinąć się przy dawkach terapeutycznych i (lub) u pacjentów bez indywidualnych czynników ryzyka.

W przypadku uzależnienia fizycznego, nagłemu zakończeniu leczenia będą towarzyszyć objawy odstawienia. Mogą one obejmować bóle głowy i mięśni, skrajny niepokój i napięcie, trudności ze snem, niepokój, dezorientację i drażliwość. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić następujące objawy: Nadwrażliwość, depersonalizacja, nadwrażliwość słuchowa, drętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i kontakt fizyczny, halucynacje lub napady padaczkowe. Objawy odstawienia mogą rozwinąć się kilka dni po zakończeniu leczenia. Przy zaprzestaniu terapii alprazolamem należy stopniowo zmniejszać dawkę.

### Nadużywanie

Nadużywanie leków jest znanym ryzykiem dla alprazolamu i innych benzodiazepin, a pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem oznak i objawów podczas leczenia alprazolamem. Alprazolam może być przedmiotem nielegalnego wykorzystania. Odnotowano przypadki zgonów z powodu przedawkowania, gdy alprazolam jest nadużywany z innymi lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), w tym z opioidami, innymi benzodiazepinami i alkoholem.

Ryzyka te należy wziąć pod uwagę podczas przepisywania lub wydawania alprazolamu. Aby zmniejszyć te zagrożenia, należy stosować jak najmniejszą skuteczną dawkę, przez jak najkrótszy czas leczenia, a pacjentów należy poinformować o właściwym przechowywaniu oraz pozbywaniu się niewykorzystanego leku (patrz punkty 4.2, 4.8 i 4.9).

### Efekty z odbicia, takie jak lęk i napięcie

Przejściowy zespół objawów, w wyniku którego doszło do leczenia benzodiazepinami, powtarza się w postaci nasilonej, co skutkuje zaprzestaniem leczenia. Mogą mu towarzyszyć inne reakcje, w tym zmiany nastroju, lęk lub zaburzenia snu i niepokój ruchowy. Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia lub efektu z odbicia jest większe po nagłym zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia. Dawka powinna być zatem zmniejszana stopniowo (patrz punkt 4.2).

Aby w jak największym stopniu zminimalizować uczucie dyskomfortu u pacjenta, ważne jest, aby poinformować pacjenta, że podczas przerwania leczenia mogą wystąpić objawy z odbicia. Przy nagłym zaprzestaniu stosowania benzodiazepin mogą wystąpić parestezje, zmiany percepcyjne i nadwrażliwość przez jeden lub więcej tygodni. W niektórych przypadkach zgłaszano drgawki.

### Niepamięć

Podobnie jak i inne benzodiazepiny, alprazolam może wywoływać niepamięć następczą. Objawy amnezji następczej występują najczęściej w czasie kilku godzin po przyjęciu produktu.

### Reakcje psychiczne i „paradoksalne”

Podczas stosowania benzodiazepin mogą wystąpić objawy psychiczne i „paradoksalne”. W przypadku wystąpienia reakcji takich jak niepokój, pobudzenie, drażliwość, napady szału, koszmary senne, ciężkie zaburzenia snu, omamy, psychozy, nieodpowiednie zachowanie, majaczenie i inne działania niepożądane dotyczące zachowania (patrz punkt 4.8) należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego.

Prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów jest większe u dzieci i u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować szczególną ostrożność przy przepisywaniu benzodiazepin pacjentom z zaburzeniami osobowości typu „borderline” lub z zaburzeniami typu osobowości dyssocjalnej.

### Zwiększone ryzyko samobójstw i zachowań samobójczych

U pacjentów z depresją nie należy stosować benzodiazepin ani pochodnych benzodiazepin w monoterapii depresji, ponieważ może to zwiększać ryzyko prób samobójczych. Podczas stosowania produktu leczniczego Neurol SR 0,5 u pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi depresji lub ze skłonnościami samobójczymi, konieczne jest zachowanie odpowiednich środków ostrożności i przepisywanie im ograniczonych ilości tego produktu leczniczego. Zgłaszano epizody hipomanii i manii w związku ze stosowaniem alprazolamu u pacjentów z depresją.

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

### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo oraz skuteczność alprazolamu nie zostały do tej pory potwierdzone u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, dlatego też stosowanie alprazolamu nie jest zalecane.

### Pacjenci w podeszłym wieku

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.

Generalnie, u pacjentów w podeszłym wieku i (lub) u pacjentów osłabionych zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, aby zapobiec wystąpieniu ataksji lub nadmiernego uspokojenia (patrz punkt 4.2).

### Szczególne grupy pacjentów

W przypadku pacjentów z ostrą jaskrą zamkniętego kąta przesączenia, należy zastosować odpowiednie środki ostrożności.

Mniejsza dawka jest zalecana również u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową, ze względu na możliwość depresji oddechowej.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby.

Benzodiazepin nie należy podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ benzodiazepiny mogą sprzyjać rozwojowi encefalopatii.

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

### Interakcje

W przypadku jednoczesnego stosowania alprazolamu z innymi lekami nasennymi lub uspokajającymi, bądź spożywania alkoholu, należy pamiętać o możliwości addytywnego działania tych substancji (patrz punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego leczenia dekstropropoksyfenem ze względu na ryzyko wystąpienia depresji oddechowej.

### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Interakcje farmakodynamiczne

#### Psychotropowe produkty lecznicze

Należy zachować ostrożność w przypadku gdy pacjent stosuje jednocześnie inne psychotropowe produkty lecznicze.

#### Opioidy

Benzodiazepiny charakteryzują się addytywnym działaniem depresyjnym na OUN.

Jedno z takich nasilonych działań depresyjnych na OUN, w tym depresja oddechowa, może również wystąpić, jeżeli zachodzi jednoczesne stosowanie leków psychotropowych, takich jak leki przeciwpsychotyczne (neuroleptyki), leki nasenne, leki uspokajające, leki przeciwdepresyjne, narkotyczne leki przeciwbólowe (np. opioidy), leki przeciwpadaczkowe, leki znieczulające i uspokajające leki przeciwhistaminowe (patrz punkt 4.4).

Podczas jednoczesnego stosowania z narkotycznymi lekami przeciwbólowymi może wystąpić nasilenie euforii, co może prowadzić do zwiększenia uzależnienia.

#### Alkohol

Nie jest zalecane jednoczesne przyjmowanie z alkoholem. Jednoczesne stosowanie z alkoholem wzmacnia działanie uspokajające alprazolamu.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania alprazolamu z lekami o działaniu depresyjnym na układ oddechowy, takimi jak opioidy (leki przeciwbólowe, leki przeciwkaszlowe, leki stosowane w leczeniu uzależnień), zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

#### Kłozapina

Jednoczesne stosowanie z kłozapiną łączy się ze zwiększonym ryzykiem zatrzymania oddechu i (lub) zatrzymania akcji serca.

### Interakcje farmakokinetyczne

Do interakcji farmakokinetycznych może dochodzić, kiedy alprazolam stosowany jest w skojarzeniu z lekami wpływającymi na jego metabolizm.

#### Inhibitory CYP3A

Ponieważ alprazolam jest metabolizowany przez niektóre enzymy wątrobowe (szczególnie CYP3A4), działanie alprazolamu jest nasilone przez inne leki hamujące te enzymy. Należy zatem ostrożnie stosować alprazolam u pacjentów przyjmujących te produkty lecznicze, a w przypadku jednoczesnego stosowania może być konieczne zmniejszenie dawki.

Itrakonazol, silny inhibitor CYP3A4, zwiększa AUC i wydłuża okres półtrwania w fazie eliminacji alprazolamu. W badaniu, w którym zdrowym ochotnikom podawano itrakonazol w dawce 200 mg/dobę i 0,8 mg alprazolamu, AUC było zwiększone dwu- lub trzykrotnie, a okres półtrwania w fazie eliminacji wydłużony do około 40 godzin. Obserwowano również zmiany w zakresie funkcji psychomotorycznych, na które wpływ miał alprazolam. Itrakonazol może nasilać działanie depresyjne alprazolamu na OUN, a odstawienie itrakonazolu może osłabić skuteczność terapeutyczną alprazolamu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak itrakonazol, ketokonazol, worykonazol oraz inhibitory proteazy HIV. Jeśli jednoczesne stosowanie uważa się za konieczne, dawkę alprazolamu należy zmniejszyć do połowy lub jednej trzeciej.

Leczenie fluwoksaminą wydłuża okres półtrwania alprazolamu z 20 godzin do 34 godzin i dwukrotnie zwiększa stężenie alprazolamu w osoczu. Podczas stosowania w skojarzeniu należy zmniejszyć dawkę alprazolamu o połowę.

Fluoksetyna wywiera umiarkowany wpływ hamujący na metabolizm alprazolamu, powodując zwiększenie jego stężenia w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowania nasila się zatem działanie psychomotoryczne alprazolamu. Może być wymagane dostosowanie dawki.

Erytromycyna hamuje metabolizm alprazolamu. Stężenie alprazolamu w osoczu zwiększa się o około 50%. Połączenie to może wymagać dostosowania dawki.

Inne inhibitory CYP3A4, po których można spodziewać się zwiększenia stężenia alprazolamu w osoczu, to klarytromycyna, telitromycyna, diltiazem i flukonazol. Może być konieczne zmniejszenie dawki.

Cymetydyna zmniejsza klirens alprazolamu, co w konsekwencji prawdopodobnie może nasilać jego działanie. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie zostało jeszcze określone.

#### Induktory CYP3A

Alprazolam jest metabolizowany przez CYP3A4, dlatego induktory tego enzymu mogą zwiększać metabolizm alprazolamu.

Interakcje dotyczące inhibitorów proteazy HIV (np. rytonawiru) i alprazolamu są złożone i zależą od czasu trwania leczenia. Krótkotrwałe podawanie małych dawek rytonawiru prowadziło do znacznego zaburzenia klirensu alprazolamu, wydłużenia okresu półtrwania oraz nasilenia działania klinicznego. Jednak podczas długotrwałego narażenia na rytonawir indukcja CYP3A spowodowała zanik tego hamowania. Ta interakcja będzie powodować konieczność modyfikacji dawki lub odstawienia alprazolamu.

U pacjentów leczonych jednocześnie alprazolamem i teofiliną występuje znacznie mniejsze stężenie alprazolamu w osoczu niż u pacjentów leczonych tylko alprazolamem, prawdopodobnie spowodowane indukowanym metabolizmem. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie zostało jeszcze określone.

Karbamazepina wydaje się indukować metabolizm alprazolamu, powodując zmniejszenie jego działania. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie zostało jeszcze określone. Można oczekiwać odpowiadających temu zjawisku skutków podczas jednoczesnego podawania ryfampicyny lub dziurawca leczniczego.

#### *Wpływ alprazolamu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych*

Podczas podawania alprazolamu razem z digoksyną, stwierdzono podwyższone stężenia digoksyny, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (wiek > 65 lat). Dlatego pacjentów otrzymujących jednocześnie alprazolam i digoksynę należy monitorować w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów związanych z toksycznością digoksyny.

Gdy alprazolam jest stosowany jednocześnie z lekiem zwiotczającym mięśnie, pacjent powinien być przygotowany na nasilenie działania zwiotczającego mięśnie (ryzyko upadków), zwłaszcza na początku leczenia.

Po rozpoczęciu leczenia alprazolamem, imipramina i jej metabolit desmetyloimipramina mogą osiągać o 30% większe stężenia w osoczu z powodu zahamowania metabolizmu.

#### *Należy unikać następujących połączeń:*

*Dekstropropoksyfen* może hamować metabolizm/zmniejszać klirens alprazolamu z następczym zwiększeniem stężenia alprazolamu w osoczu, które powoduje nasilenie działania alprazolamu. Należy unikać jednoczesnego leczenia dekstropropoksyfenem (patrz punkt 4.4).

*Nefazodon* hamuje pośredniczone przez CYP3A4 utlenianie alprazolamu, co powoduje podwojenie jego stężenia w osoczu, które powoduje nasilenie działania alprazolamu. Należy rozważyć zmniejszenie dawki alprazolamu o 50%.

*Interakcje, które należy rozważyć, gdy może być konieczne dostosowanie dawki:*

*Leki antykoncepcyjne:* Tabletki antykoncepcyjne mogą hamować metabolizm benzodiazepin i utlenianie alprazolamu, co powodowałoby zwiększenie stężenia alprazolamu w osoczu i potęgowanie działania alprazolamu.

*Omeprazol:* Może hamować metabolizm alprazolamu, powodując zwiększenie stężenia alprazolamu w osoczu i nasilenie działania alprazolamu.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Dane dotyczące działania teratogennego oraz wpływu na rozwój i zachowanie w okresie poporodowym po stosowaniu benzodiazepin są sprzeczne. Liczne dane pochodzące z badań kohortowych wskazują, że ekspozycja na benzodiazepiny w pierwszym trymestrze ciąży nie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka poważnych wad rozwojowych. Jednakże, niektóre badania epidemiologiczne wykazały dwukrotnie zwiększone ryzyko rozszczepu wargi lub podniebienia.

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.

Alprazolam nie jest zalecany do stosowania w czasie ciąży lub gdy pacjentka planuje ciążę.

Jeśli alprazolam jest stosowany w trakcie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania alprazolamu, należy oszacować zagrożenie dla płodu.

Jeśli konieczne jest podawanie alprazolamu w ostatnim okresie ciąży, należy unikać stosowania wysokich dawek i monitorować noworodka pod kątem wystąpienia zespołu odstawienia i (lub) zespołu wiotkiego dziecka.

##### Karmienie piersią

Alprazolam przenika do mleka ludzkiego w małym stężeniu. Nie należy jednak stosować alprazolamu u matek karmiących piersią.

##### Płodność

Alprazolam nie zaburzał płodności u szczurów gdy był podawany aż do poziomu największej badanej dawki 5 mg/kg mc./dobę. Jest to dawka 25 razy większa niż maksymalna zalecana dawka dobową dla ludzi wynosząca 10 mg/dobę.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Alprazolam wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Sedacja, amnezja, zaburzenia koncentracji i zaburzona czynność mięśni mogą mieć niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku niewystarczającej ilości snu, prawdopodobieństwo zaburzenia czujności może być zwiększone.

Podobnie jak w przypadku innych substancji działających na ośrodkowy układ nerwowy, pacjenci leczeni alprazolamem powinni być ostrzeżeni, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn. Należy zapoznać się z aktualnymi, lokalnymi przepisami w zakresie prawa ruchu drogowego. Z tego samego powodu pacjentów należy ostrzec, by w trakcie leczenia alprazolamem nie spożywali alkoholu ani nie przyjmowali leków wywierających działanie depresyjne na OUN.

#### 4.8 Działania niepożądane

Najbardziej uciążliwe działania niepożądane są wynikiem nadmiernego działania farmakologicznego alprazolamu.

Wystąpienie niektórych działań niepożądanych całkowicie zależy od osobniczej podatności pacjenta oraz podanej dawki leku. Działania niepożądane zwykle obserwuje się na początku terapii. Ustępują one w miarę kontynuowania leczenia lub kiedy zmniejszy się dawkę.

Zaobserwowano następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem alprazolamu u pacjentów uczestniczących w kontrolowanych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu, z 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 ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia endokrynologiczne	nieznana	hiperprolaktynemia*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często	zmniejszenie apetytu, jadłowstręt, zwiększenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	bardzo często	depresja
	często	stan splątania, dezorientacja, zmniejszenie libido, lęk, bezsenność, nerwowość, zwiększenie libido*
	niezbyt często	mania*(patrz punkt 4.4), omamy*, gniew*, pobudzenie*, uzależnienie
	nieznana	hipomania*, agresywne zachowanie*, wrogie zachowanie*, urojenia*, zwiększona aktywność psychoruchowa*, nadużywanie leku*
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	uspokojenie polekowe, senność, ataksja, zaburzenia pamięci, zaburzenia mowy, zawroty głowy, ból głowy
	często	zaburzenia równowagi, nieprawidłowa koordynacja, zaburzenia koncentracji, nadmierna potrzeba snu, letarg, drżenie
	niezbyt często	niepamięć, uczucie odurzenia
	nieznana	zaburzenia układu nerwowego autonomicznego*, dystonia*, skrócone czasy reakcji, problemy z mową, hipotonia
Zaburzenia oka	często	niewyraźne widzenie
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	zaparcia, suchość w jamie ustnej
	często	nudności, wymioty*
	nieznana	zaburzenia żołądkowo-jelitowe*,



		zaburzenia połykania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieznana	zapalenie wątroby*, zaburzenia czynności wątroby*, żółtaczka*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	zapalenie skóry*
	nieznana	obrzęk naczynioruchowy*, reakcje nadwrażliwości na światło*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często	osłabienie siły mięśniowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	nietrzymanie moczu*
	nieznana	zatrzymanie moczu*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	często	zaburzenia czynności seksualnych*
	niezbyt często	nieregularne miesiączkowanie*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	zmęczenie, drażliwość
	niezbyt często	zespół odstawienia*
	nieznana	obrzęk obwodowy*
Badania diagnostyczne	często	zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała
	nieznana	zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego*

\* Działanie niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

W wielu przypadkach pacjenci wykazujący wymienione objawy przyjmowali też inne leki o działaniu ośrodkowym i (lub) występowały u nich zaburzenia psychiczne. W jednym przypadku wysunięto hipotezę, że ryzyko wystąpienia powyższych działań niepożądanych może być większe u pacjentów z zaburzeniami osobowości typu „borderline”, z zachowaniami agresywnymi w wywiadzie, nadużywających alkoholu lub produktów leczniczych oraz u pacjentów chorujących na zespół stresu pourazowego.

Następujące działania niepożądane benzodiazepin obserwowano rzadko lub bardzo rzadko: zaburzenia motoryki, padaczka, objawy paranoi, depersonalizacja, agranulocytoza, reakcje alergiczne oraz anafilaksja.

Inne działania niepożądane związane ze stosowaniem benzodiazepin:

- zależność psychiczna i fizyczna;
- objawy odstawienia. Patrz punkt 4.4.

Po wytworzeniu się zależności fizycznej nagłe przerwanie leczenia może prowadzić do pojawienia się objawów odstawienia – od bólu głowy, mięśni, bardzo nasilonego lęku, uczucia napięcia, pobudzenia psychoruchowego, dezorientacji, drażliwości do poczucia derealizacji, depersonalizacji, zaburzeń słuchu, sztywności i mrowienia kończyn, nadwrażliwości na światło, hałas i dotyk, omamów czy napadów padaczkowych.

Stosowanie benzodiazepin (nawet terapeutycznych dawek) może prowadzić do rozwoju uzależnienia fizycznego: zaprzestanie leczenia może powodować zjawisko odstawienia lub „z odbicia”. W tych okolicznościach wystąpić mogą ponadto zmiany nastroju, lęk, zaburzenia snu i pobudzenie psychoruchowe.

Może wystąpić zależność psychiczna. Opisywano przypadki nadużywania benzodiazepin (patrz punkt 4.4).

Nasilone objawy odstawienia obserwuje się szczególnie często u pacjentów długotrwale leczonych dużymi dawkami. Objawy odstawienia stwierdzano również wtedy, gdy leczenie wycofywano szybko lub przerywano nagle (patrz punkt 4.2).

Podczas leczenia dużymi dawkami leku – takimi jakie zaleca się w zaburzeniu lękowym z napadami lęku i w podobnych chorobach – częściej niż w grupie placebo stwierdzano następujące działania niepożądane: sedację, senność, zmęczenie, ataksję, zaburzoną koordynację, zaburzenia mowy.

Rzadziej natomiast stwierdzano następujące działania niepożądane: zmiany nastroju, objawy ze strony układu pokarmowego, zapalenie skóry, zaburzenia pamięci, zaburzenia czynności seksualnych, zaburzenia poznawcze i dezorientację.

#### 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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

## **4.9 Przedawkowanie**

Choć przedawkowanie benzodiazepin rzadko bywa stanem zagrożenia życia, nigdy nie wolno zapominać o tym, że pacjent mógł wraz z tym lekiem przyjąć inne środki działające depresyjnie na OUN lub alkohol. W leczeniu przedawkowania jakiegokolwiek leku należy mieć na uwadze możliwość przyjęcia wielu substancji.

Należy też uwzględnić występujące u pacjenta inne choroby. Leczenie należy odpowiednio dostosować.

Leczenie przedawkowania polega przede wszystkim na podtrzymywaniu oddechu i krążenia. W przypadku śpiączki leczenie jest zasadniczo objawowe, uwzględniające zapobieganie takim powikłaniom, jak asfiksja w wyniku zapadnięcia się języka lub zachłyśnięcia treścią żołądkową. Aby nie dopuścić do odwodnienia konieczne jest dożylne podawanie płynów. Po doustnym przedawkowaniu benzodiazepin, jeśli pacjent jest przytomny, należy wywołać wymioty (w ciągu pierwszej godziny), 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 węgiel aktywny. Następnie można podać osmotyczny środek przeczyszczający. Ogólnie wiadomo, że po zażyciu bardzo dużych dawek leku efekty jego działania mogą utrzymywać się przez długi czas. Diureza wymuszona i hemodializa nie mają tu zastosowania.

Objawy przedawkowania alprazolamu wynikają z jego działania farmakologicznego. Przedawkowanie benzodiazepin przejawia się zwykle różnym stopniem depresji ośrodkowego układu nerwowego: od senności do śpiączki. W łagodnych przypadkach objawy obejmują uczucie senności, splątania psychicznego i zmęczenia (apatii), w poważniejszych przypadkach - ataksję, hipotonię, niedociśnienie tętnicze, depresję oddechową, rzadko - śpiączkę, a bardzo rzadko - zgon.

Jako odtrutkę można zastosować flumazenil.

Stosowanie flumazenilu, jako odtrutki, przeciwwskazane jest w przypadku:

- stosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych,
- jednoczesnego podawania leków obniżających próg drgawkowy,
- zaburzeń w EKG w postaci wydłużenia odcinka QRS lub QT (wskazującego na jednoczesne stosowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych).

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: pochodne benzodiazepiny, kod ATC: N05BA12

Neuroil SR 0,5 zawiera alprazolam - triazolobenzodiazepinę. Wszystkie benzodiazepiny wykazują podobne właściwości – przeciwlękowe, hipnosedacyjne, miorelaksacyjne i przeciwdrgawkowe. Występują jednak różnice pod względem farmakokinetyki determinujące ich różne zastosowanie w leczeniu. Przyjmuje się, że działanie benzodiazepin oparte jest na nasileniu hamowania neuronalnego pośredniczonego przez kwas gamma-aminomasłowy.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu alprazolamu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub alprazolamu w postaci tabletek, biodostępność alprazolamu jest identyczna. Wchłanianie alprazolamu po podaniu tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest jednak wolniejsze, w związku z czym maksymalne stężenie alprazolamu w osoczu jest mniej więcej o połowę niższe niż w przypadku identycznej dawki alprazolamu w postaci tabletek. Maksymalne stężenie alprazolamu w osoczu osiągnięte jest po 5 -11 godzinach od podania. Jest to spowodowane tym, że stężenie alprazolamu w osoczu utrzymuje się w tym okresie na względnie stałym poziomie. Farmakokinetyka przebiega według modelu liniowego aż do dawki 10 mg.

### Dystrybucja

Okres półtrwania i stężenia metabolitów alprazolamu podawanego w obydwu rodzajach tabletek były bardzo podobne, co wskazuje na podobny metabolizm i eliminację. Po przyjęciu alprazolamu, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, co 12 godzin lub tej samej dawki alprazolamu, tabletki, w 4 dawkach podzielonych na dobę, maksymalne i minimalne stężenie w stanie stacjonarnym dla obu rodzajów tabletek są takie same. Okres półtrwania alprazolamu wynosi 12–15 godzin, a u osób w podeszłym wieku wynosi średnio 16 godzin. *In vitro* alprazolam wiąże się z białkami surowicy w 80%.

### Metabolizm

Metabolizm alprazolamu odbywa się głównie na drodze oksydacji. Głównymi metabolitami są alfa-hydroksyalprazolam i pochodna benzofenonu. Stężenie w osoczu tych metabolitów jest bardzo niskie. Aktywność biologiczna alfa-hydroksyalprazolamu jest około 50% mniejsza niż aktywność samego alprazolamu. Okresy półtrwania metabolitów alprazolamu są tego samego rzędu wielkości co alprazolamu. Pochodna benzofenonu prawie nie wykazuje aktywności biologicznej.

### Eliminacja

Alprazolam i jego metabolity wydalane są głównie z moczem.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

### Mutagenеза

W teście Amesа *in vitro* nie stwierdzono mutagenności alprazolamu. Alprazolam nie wywoływał aberracji chromosomowych w teście mikrojąder *in vitro* u szczurów, aż do największej zbadanej dawki 100 mg/kg mc., czyli 500-krotnie przewyższającej maksymalną dawkę zalecaną u ludzi, wynoszącą 10 mg na dobę.

### Rakotwórczość

Nie znaleziono dowodów na działanie rakotwórcze alprazolamu w trwających 2 lata badaniach biologicznych przeprowadzonych na szczurach w dawkach do 30 mg/kg mc./dobę (150-krotnie przewyższających maksymalną dawkę dobową zalecaną u ludzi, wynoszącą 10 mg na dobę) oraz na myszach w dawkach do 10 mg/kg mc./dobę (50-krotnie przewyższających maksymalną dawkę dobową zalecaną u ludzi, wynoszącą 10 mg na dobę).

### Wpływ na płodność

Alprazolam nie zaburzał płodności u szczurów, aż do największej zbadanej dawki 5 mg/kg mc./dobę, czyli 25-krotnie większej od maksymalnej zalecanej dawki dobowej u człowieka, wynoszącej 10 mg na dobę.

### Wpływ na narząd wzroku

W badaniach na szczurach wykazano, że podawanie doustne alprazolamu przez dwa lata w dawkach wynoszących 3, 10 i 30 mg/kg mc./dobę (15 do 150 razy przewyższających zalecane maksymalne dawki dobowe u ludzi wynoszące 10 mg na dobę) prowadzi do zależnego od dawki wzrostu częstości występowania zaćmy (samice) i wrastania naczyń w rogówkę (samce). Zmiany te występowały dopiero po 11 miesiącach leczenia.

W badaniach toksyczności przewlekłej prowadzonych przez 12 miesięcy na psach obserwowano napady drgawek (czasem zakończone zgonem) po dawkach wynoszących 3 mg/kg mc./dobę (15-krotnie przewyższającej maksymalną dawkę zalecaną u ludzi). Czas trwania i częstość występowania napadów drgawek wykazywała zależność od dawki. Nie wiadomo, czy dane te można odnosić do stosowania leku u ludzi.

## **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.

### Butelki szklane

Zalecany okres ważności po pierwszym otwarciu wynosi 30 dni.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### Butelki szklane

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 Měcholupy, 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**

01/2023