

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zomiren, 0,25 mg, tabletki

Zomiren, 0,5 mg, tabletki

Zomiren, 1 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 0,25 mg, 0,5 mg lub 1 mg alprazolamu (*Alprazolamum*).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

	0,25 mg, tabletki	0,5 mg, tabletki	1 mg, tabletki
Laktoza jednowodna	90,50 mg	91,50 mg	94,70 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Zomiren, 0,25 mg: białe do prawie białych, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki ze ściętymi brzegami, z linią dzielącą po jednej stronie i wytłoczeniem „0,25” po drugiej stronie. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Zomiren, 0,5 mg: bladuróżowe, marmurkowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki ze ściętymi brzegami, z linią dzielącą po jednej stronie i wytłoczeniem „0,5” po drugiej stronie. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Zomiren, 1 mg: jasno zielonkawoniebieskie do bladoniebieskich, marmurkowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki ze ściętymi brzegami, z linią dzielącą po jednej stronie i wytłoczeniem „1” po drugiej stronie. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Zomiren jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu objawowym stanów lękowych u osób dorosłych.

Zomiren jest wskazany wyłącznie w przypadku ciężkich zaburzeń, w których objawy są nasilone, uniemożliwiają pacjentowi prawidłowe funkcjonowanie lub są dla niego bardzo uciążliwe.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Czas trwania leczenia:*

Zomiren należy stosować w najmniejszej możliwej skutecznej dawce, przez możliwie najkrótszy czas i maksymalnie przez 2-4 tygodnie. Należy często 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 czynić bez wcześniejszej oceny stanu pacjenta przez specjalistę. W razie stosowania przewlekłego istnieje ryzyko rozwinięcia zależności lekowej (niekorzystny stosunek korzyści do zagrożeń).

Optymalne dawkowanie produktu leczniczego Zomiren 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 nadmiernego uspokojenia, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Jest to szczególnie istotne w przypadku osób w podeszłym wieku i (lub) osłabionych.

#### Leczenie objawowe stanów lękowych

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,25 mg lub 0,5 mg trzy razy na dobę.

Dawkę można zwiększać, zależnie od potrzeb pacjenta do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 4 mg podzielonej na dawki mniejsze, przyjmowane w ciągu całego dnia.

#### 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.

#### *Dzieci i młodzież*

Produktu Zomiren nie należy stosować u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

#### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,25 mg dwa lub trzy razy na dobę.

Dawkę w razie konieczności można stopniowo zwiększać, zależnie od tolerancji na lek. W razie wystąpienia działań niepożądanych dawkę początkową należy zmniejszyć.

#### Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Stosowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby jest przeciwwskazane.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Stosowanie produktu leczniczego Zomiren jest przeciwwskazane w przypadku:

- nadwrażliwości na alprazolam i inne benzodiazepiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- nużliwości mięśni (*myasthenia gravis*)
- ciężkiej niewydolności oddechowej
- zespołu bezdechu śródsewnego
- ciężkiej niewydolności wątroby

Nie należy stosować u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

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

##### *Czas trwania leczenia*

Czas trwania leczenia powinien być jak 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. Ponadto ważne, aby pacjent był świadomy możliwości wystąpienia objawów odstawienia, co pozwoli zmniejszyć jego lęk, gdy ewentualnie wystąpią w trakcie odstawiania produktu leczniczego. 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. Zwykle benzodiazepiny podaje się doraźnie lub krótkotrwale. Działanie na organizm jest zatem krótkie. W innych przypadkach stan zdrowia pacjenta wymaga przedłużenia okresu leczenia. W przypadku długotrwałego stosowania benzodiazepin konieczność kontynuowania leczenia powinna być okresowo weryfikowana przez lekarza prowadzącego pacjenta. Długotrwałe stosowanie leku prowadzi do rozwoju zależności psychicznej.

##### *Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem z opioidami*

W przypadku jednoczesnego stosowania benzodiazepin 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 podobnych leków, 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 wymagane jest ograniczenie dawek i czasu trwania leczenia do minimum.

##### *Tolerancja leku*

Tolerancja lub konieczność zwiększania dawki w przypadku stosowania alprazolamu ma miejsce rzadko, choć jest możliwa. Zjawisko tolerancji wykazano dla działania uspokajającego alprazolamu, lecz nie przeciwlękowego.

Po wielokrotnym stosowaniu produktu przez kilka tygodni może wystąpić zmniejszenie skuteczności nasennego działania benzodiazepin.

##### *Uzależnienie*

W trakcie stosowania benzodiazepin, w tym alprazolamu, może dojść do rozwoju uzależnienia oraz zależności emocjonalnej lub fizycznej. Ryzyko uzależnienia zwiększa się wraz z dawką oraz czasem trwania leczenia. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku zapisywania benzodiazepin pacjentom skłonny do nadużywania leków, narkotyków lub alkoholu, gdyż ci pacjenci są szczególnie predysponowani do rozwoju uzależnienia. Uzależnienie lekowe może wystąpić podczas stosowania dawek terapeutycznych i (lub) u pacjentów bez czynników ryzyka. Ryzyko uzależnienia zwiększa się w trakcie jednoczesnego stosowania kilku benzodiazepin, niezależnie od wskazań przeciwlękowych czy nasennych.

Znanym ryzykiem dotyczącym alprazolamu i innych benzodiazepin jest ich nadużywanie, dlatego pacjentów leczonych alprazolamem należy odpowiednio monitorować. Występuje ryzyko, że alprazolam zostanie przekazany osobie, której nie został przepisany. Zgłaszano przypadki zgonów związanych z przedawkowaniem, gdy alprazolam był nadużywany z innymi lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), w tym opioidami, innymi benzodiazepinami i alkoholem. Ryzyko to należy wziąć pod uwagę podczas przepisywania lub wydawania alprazolamu. Aby zmniejszyć te zagrożenia, pacjentom należy przepisywać jak najmniejszą ilość tego produktu leczniczego. Pacjentów należy także poinformować o właściwym przechowywaniu oraz pozbywaniu się niewykorzystanego leku (patrz punkty 4.2, 4.8 i 4.9).

### *Objawy odstawienia*

W przypadku zależności psychicznej, nagłe przerwanie leczenia jest związane z wystąpieniem objawów odstawienia. Mogą one obejmować: ból głowy, bóle mięśni, skrajny lęk, napięcie, niepokój, dezorientację, drażliwość.

W niektórych przypadkach mogą pojawić się: derealizacja, depersonalizacja, nadwrażliwość słuchowa, drętwienie i swędzenie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i dotyk, omamy lub napady padaczki.

Objawy powyższe stwierdzano jednak również po nagłym odstawieniu benzodiazepin podawanych w dawkach leczniczych. Kiedy u pacjentów ze stanami lękowymi bądź podobnymi zaburzeniami leczenie przerywa się, nawracające wtedy objawy choroby bardzo przypominają objawy odstawienia. Mogą im towarzyszyć inne objawy, takie jak zmienny nastrój, lęk lub zaburzenia snu i niepokój. Nagłe odstawienie benzodiazepin zwiększa ryzyko pojawienia się takich działań, jak zjawisko „z odbicia” czy objawy odstawienia (patrz punkt 4.8). Dawka powinna być zatem zmniejszana stopniowo (patrz punkt 4.2).

### *Zwiększone ryzyko samobójstw i zachowań samobójczych*

W przypadku pacjentów z depresją ze skłonnościami samobójczymi należy zastosować odpowiednie środki ostrożności, a lek zapisywać w wyliczonej ilości. Stwierdzono związek pomiędzy stanami lękowymi oraz podobnymi zaburzeniami, a dużą pierwotną lub wtórną depresją oraz zwiększoną liczbą samobójstw u pacjentów nieleczonych.

W związku z tym w przypadku stosowania dużych dawek alprazolamu u pacjentów ze stanami lękowymi konieczne jest zastosowanie tych samych środków ostrożności, co u pacjentów z depresją stosujących leki psychotropowe lub u pacjentów, u których podejrzewa się występowanie myśli samobójczych z lub bez tendencji do realizacji.

### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo oraz skuteczność alprazolamu nie zostały potwierdzone u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia. Dlatego też nie zaleca się stosowania alprazolamu w tej grupie pacjentów.

### *Niepamięć*

Podobnie jak i inne pochodne benzodiazepiny, alprazolam może wywoływać amnezję następczą. Objawy amnezji następczej występują najczęściej kilka godzin po zażyciu leku. W takim przypadku należy zapewnić pacjentowi 7 do 8 godzin nieprzerwanego snu (patrz punkt 4.8).

### *Reakcje psychiczne i paradoksalne*

Podczas stosowania benzodiazepin może wystąpić reakcja paradoksalna: niepokój ruchowy, pobudzenie psychoruchowe, drażliwość, agresja, urojenia, gniew, koszmary senne, omamy, psychozy, niewłaściwe zachowanie bądź inne zaburzenia zachowania (patrz punkt 4.8). W przypadku pojawienia się wymienionych objawów stosowanie leku należy przerwać.

Prawdopodobieństwo wystąpienia powyższych działań niepożądanych jest większe u dzieci i u osób w podeszłym wieku.

### *Szczególne grupy pacjentów*

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

U pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, w celu zapobieżenia wystąpieniu ataksji lub nadmiernego uspokojenia.

Benzodiazepiny i podobnie działające substancje powinny być stosowane ostrożnie u osób w podeszłym wieku, ze względu na ryzyko sedacji i (lub) osłabienia układu mięśniowo-szkieletowego, które mogą prowadzić do upadków, często z poważnymi skutkami w tej grupie pacjentów.

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

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek albo z łagodną, lub umiarkowaną niewydolnością wątroby zaleca się zachowanie ostrożności.

Benzodiazepiny nie są wskazane do leczenia podstawowego psychoz.

Pacjentom nie należy przepisywać benzodiazepin ani pochodnych benzodiazepin w monoterapii depresji, ponieważ może to zwiększać ryzyko prób samobójczych. Stosowanie u pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi depresji lub u pacjentów o skłonnościach samobójczych wymaga szczególnej uwagi i kontroli ilości przepisywanego leku. 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).

#### *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).

#### *Laktoza jednowodna*

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**

Benzodiazepiny charakteryzują się addytywnym działaniem depresyjnym na OUN, włączając depresję oddechową, kiedy stosowane są jednocześnie z opioidami, alkoholem lub innymi lekami działającymi depresyjnie na OUN (patrz punkt 4.4).

Nie wolno spożywać alkoholu w okresie leczenia alprazolamem.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania alprazolamu z produktami działającymi depresyjnie na układ oddechowy, np. opioidami (leki przeciwbólowe, przeciwkaszlowe, stosowane w leczeniu uzależnień), szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

W przypadku jednoczesnego stosowania alprazolamu z produktami działającymi depresyjnie na OUN, należy zachować ostrożność. W przypadku jednoczesnego stosowania alprazolamu z lekami przeciwpyschotycznymi (neuroleptykami), lekami nasennymi, lekami przeciwłękowymi i uspokajającymi, lekami przeciwdepresyjnymi, opioidowymi lekami przeciwbólowymi, lekami przeciwdrgawkowymi, środkami znieczulającymi i lekami przeciwhistaminowymi wykazującymi działanie sedacyjne, może dochodzić do nasilenia depresyjnego wpływu na OUN. Ponadto, w przypadku opioidowych leków przeciwbólowych może dochodzić do nasilenia euforii, co może prowadzić do zwiększenia zależności psychicznej.

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

#### Inhibitory CYP3A

Leki hamujące niektóre enzymy wątrobowe (w szczególności układ enzymatyczny cytochromu P450 3A4) mogą zwiększać stężenie alprazolamu i nasilać jego działanie. Dane dotyczące alprazolamu uzyskane z badań klinicznych, badań *in vitro* alprazolamu, badań klinicznych dotyczących produktów metabolizowanych w podobny sposób jak alprazolam, wskazują na różne stopnie interakcji i możliwe interakcje alprazolamu z innymi lekami.

Wymienione niżej zalecenia oparto na wynikach kilku badań naukowych:

- Nie zaleca się jednoczesnego stosowania alprazolamu z ketokonazolem, itraconazolem, pozakonazolem, worykonazolem ani innymi lekami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli.
- Jednoczesne podawanie z nefazodonem lub fluwoksamina około dwukrotnie zwiększa obszar AUC dla alprazolamu. W razie jednoczesnego stosowania alprazolamu z nefazodonem, fluwoksamina lub cymetydyną zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności i ewentualnie zmniejszenie dawki.
- W razie jednoczesnego stosowania alprazolamu z fluoksetyną, propoksyfenem, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, sertralina, diltiazemem lub antybiotykami makrolidowymi, takimi jak erytromycyna, klarytromycyna czy troleandomycyna, zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności.

#### Induktory CYP3A4

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

- Interakcje pomiędzy inhibitorami proteazy ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) (np. rytonawirem) a alprazolamem są złożone i zależą od czasu trwania leczenia. Krótkotrwałe podawanie małych dawek rytonawiru prowadziło do znacznego obniżenia klirensu alprazolamu, wydłużenia okresu półtrwania i nasilenia jego działania klinicznego. Jednak w przypadku długotrwałego stosowania rytonawiru ten efekt hamujący jest znoszony wskutek indukcji CYP3A. Ten rodzaj interakcji wymaga modyfikacji dawki bądź przerwania leczenia alprazolamem.
- Podczas podawania alprazolamu stwierdzono podwyższone stężenia digoksyny, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (wiek >65 lat). Dlatego pacjentów otrzymujących jednocześnie alprazolam i digoksynę należy ściśle monitorować w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów związanych z toksycznością digoksyny.

W przypadku jednoczesnego stosowania alprazolamu w dobowych dawkach dochodzących do 4 mg z imipraminą i dezypraminą, odnotowywano w stanie stacjonarnym średnie zwiększenie stężenia w osoczu imipraminy (o 31%) i dezypraminy (o 20%). Nie ustalono jeszcze znaczenia klinicznego tych zmian.

Nie dokonywano oceny interakcji alprazolamu z izoniazydem ani ryfampicyną. Nie stwierdzono żadnych zmian w zakresie kinetyki alprazolamu podczas jednoczesnego stosowania tego leku z propranololem czy disulfiramem. Alprazolam nie wpływa na stężenie fenytoiny w osoczu, natomiast wpływu fenytoiny na stężenie alprazolamu w osoczu nie badano.

Choć w przypadku jednoczesnego stosowania benzodiazepin z kwasem walproinowym istnieje ryzyko rozwoju psychozy, w przypadku alprazolamu tego rodzaju powikłań jak na razie nie opisywano. Działanie benzodiazepin antagonizuje teofilina.

Nie stwierdzono wpływu alprazolamu na czas protrombinowy czy stężenie warfaryny w osoczu.

#### **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 z badań kohortowych wskazują, że ekspozycja na benzodiazepiny w pierwszym trymestrze nie wiąże się ze wzrostem częstości istotnych wad rozwojowych. Niektóre wczesne kliniczno-kontrolne badania epidemiologiczne wykazały jednak dwukrotny wzrost ryzyka rozszczepów wargi i podniebienia.

Leczenie benzodiazepinami w dużych dawkach w drugim i (lub) trzecim trymestrze ciąży powodowało ograniczenie aktywnych ruchów płodu oraz zmienny rytm serca płodu.

Jeśli ze względów medycznych alprazolam musi być podawany, nawet w małych dawkach, w ostatnim etapie ciąży, może wystąpić tzw. zespół dziecka wiotkiego, np. hipotonia osiowa czy trudności ze ssaniem prowadzące do słabego przyrostu masy ciała. Takie objawy są odwracalne, ale mogą trwać od 1 do 3 tygodni, w zależności od okresu półtrwania produktu. Dla wysokich dawek u

noworodków może wystąpić depresja oddechowa lub bezdech oraz hipotermia. Ponadto, po kilku dniach od urodzenia mogą wystąpić objawy odstawienia - nadpobudliwość, pobudzenie i drżenie, nawet jeśli nie obserwuje się zespołu dziecka wiotkiego. Pojawienie się objawów z odstawienia po urodzeniu zależy od okresu półtrwania substancji czynnej.

Alprazolam nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży lub w okresie, kiedy 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 dużych dawek oraz prowadzić obserwację noworodka w kierunku objawów odstawienia i (lub) zespołu dziecka wiotkiego.

#### Karmienie piersią

Alprazolam przenika do mleka ludzkiego w małych stężeniach. Nie należy jednak stosować alprazolamu podczas karmienia piersią.

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

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

Podobnie jak w przypadku innych substancji działających na ośrodkowy układ nerwowy, pacjenci leczeni produktem Zomiren 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 produktem Zomiren nie spożywali alkoholu ani nie przyjmowali leków wywierających działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy.

#### **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.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem alprazolamu u pacjentów uczestniczących w kontrolowanych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu to:

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często ≥1/10</b>	<b>Często ≥1/100 do &lt;1/10</b>	<b>Niezbyt często ≥1/1000 do &lt;1/100</b>	<b>Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>
Zaburzenia endokrynologiczne				Hiperprolaktynemia*

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie apetytu		
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Stan splątania, dezorientacja, zmniejszenie libido, lęk, bezsenność, nerwowość, zwiększenie libido*	Mania* (patrz punkt 4.4), omamy*, gniew*, pobudzenie*, uzależnienie	Hipomania*, agresywne zachowanie*, wrogie zachowanie*, zaburzenia myślenia*, zwiększona aktywność psychoruchowa*, nadużywanie leku*
Zaburzenia układu nerwowego	Uspokojenie, senność, ataksja, zaburzenia pamięci, zaburzenia mowy, zawroty głowy, ból głowy	Zaburzenia równowagi, nieprawidłowa koordynacja, zaburzenia koncentracji uwagi, nadmierna potrzeba snu, letarg, drżenie	Niepamięć	Zaburzenia układu nerwowego autonomicznego*, dystonia*
Zaburzenia oka		Nieostre widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia, suchość w jamie ustnej	Nudności		Zaburzenia żołądkowo-jelitowe*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zapalenie wątroby*, czynnościowe zaburzenia wątroby*, żółtaczka*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zapalenie skóry*		Obrzęk naczynioruchowy*, reakcje nadwrażliwości na światło*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Osłabienie siły mięśniowej	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Nietrzymanie moczu*	Zatrzymanie moczu*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia czynności płciowych*	Nieregularne miesiączkowanie*	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, drażliwość		Zespół odstawienia leku*	Obrzęki obwodowe*



Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała		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 leków oraz u pacjentów cierpiących na zespół stresu pourazowego.

Następujące działania niepożądane benzodiazepin obserwowano rzadko lub bardzo rzadko: zaburzenia motoryki, padaczkę, objawy paranoi, depersonalizację, agranulocytozę, reakcje alergiczne oraz anafilaksję.

Inne działania niepożądane związane ze stosowaniem benzodiazepin:

- zależność psychiczna i fizyczna;
- objawy odstawienia.

Patrz punkt 4.4.

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

Stosowanie benzodiazepin (nawet w dawkach terapeutycznych) może prowadzić do rozwinięcia się zależności fizycznej: przerwanie terapii może prowadzić do pojawienia się objawów odstawienia (np. „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 częściej niż w grupie placebo stwierdzano następujące działania niepożądane: nadmierne uspokojenie, senność, zmęczenie, ataksję, zaburzoną koordynację, zaburzenia mowy. Rzadziej natomiast stwierdzano: zmiany nastroju, objawy ze strony układu pokarmowego, zapalenie skóry, zaburzenia pamięci, zaburzenia czynności płciowych, 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.

## 4.9 Przedawkowanie

Choć przedawkowanie benzodiazepin rzadko bywa stanem zagrożenia życia, nigdy nie wolno zapominać o tym, że pacjent mógł wraz z lekiem spożyć inne środki działające depresyjnie na OUN lub alkohol. W przypadku przedawkowania jakiegokolwiek produktu leczniczego należy pamiętać o tym, że pacjent mógł przyjąć wiele różnych 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. W razie jednoczesnego przyjęcia przez pacjenta innych leków uspokajających, kluczowe znaczenie ma podtrzymywanie czynności życiowych.

Po przedawkowaniu doustnych benzodiazepin należy wywołać wymioty (w ciągu jednej godziny) - jeśli pacjent jest przytomny, bądź wykonać płukanie żołądka z równoczesną ochroną dróg oddechowych - jeśli pacjent jest nieprzytomny. Jeśli opróżnienie żołądka nie przyniesie skutku, należy podać węgiel aktywny w celu zmniejszenia absorpcji leku. 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 - ataksję, hipotonię, niedociśnienie, depresję oddechową, rzadko - śpiączkę, a bardzo rzadko - zgon.

Jako odtrutkę można dożylnie podawać flumazenil.

Stosowanie flumazenilu, jako odtrutki, przeciwwskazane jest w przypadku:

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Zomiren zawiera substancję czynną alprazolam - triazolobenzodiazepinę. Wszystkie benzodiazepiny wykazują jakościowo podobne właściwości - anksjolityczne, uspokajająco-nasenne, miorelaksacyjne i przeciwdrgawkowe. Występują jednak różnice pod względem farmakokinetyki determinujące różne ich zastosowanie w leczeniu.

Przyjmuje się, że działanie benzodiazepin oparte jest na nasileniu hamowania neuronalnego pośredniczonego przez kwas gamma-aminomasłowy.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### Wchłanianie

Maksymalne stężenie alprazolamu w osoczu po podaniu doustnym osiągnięte jest po 1-2 godzinach.

#### Dystrybucja

Okres półtrwania alprazolamu wynosi 12-15 godzin, a u osób w podeszłym wieku wynosi średnio 16 godzin. W warunkach *in vitro* alprazolam wiąże się z białkami surowicy w 80%.

#### Metabolizm

Alprazolam ulega przede wszystkim oksydacji. Głównymi metabolitami alprazolamu są alfa-hydroksyalprazolam i pochodna benzofenonu. Stężenie w osoczu tych metabolitów jest bardzo małe. Aktywność biologiczna alfa-hydroksyalprazolamu jest około połowę mniejsza niż aktywność samego alprazolamu. Okresy półtrwania metabolitów alprazolamu są tego samego rzędu wielkości co alprazolamu.

Pochodna benzofenonu prawie nie wykazuje aktywności biologicznej.

#### Eliminacja

Eliminacja alprazolamu i jego metabolitów odbywa się głównie przez nerki.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Mutagenesa

W teście Amesa *in vitro* nie stwierdzono mutagenności alprazolamu. Alprazolam nie wywoływał aberracji chromosomowych w teście mikrojąder *in vivo* 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 zalecaną u ludzi, wynoszącą 10 mg na dobę) oraz na myszach w dawkach do 10 mg/kg mc./dobę (50-krotnie przewyższających maksymalną dawkę zalecaną u ludzi, wynoszącą 10 mg na dobę).

#### Wpływ na płodność

Alprazolam nie zmniejszał 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 maksymalne dawki zalecane 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  
Skrobia kukurydziana  
Powidon K25  
Krospowidon (typ A)

Polisorbat 80  
Karmin (E 120) (tylko w tabletkach 0,5 mg)  
Błękit patentowy V (E 131) (tylko w tabletkach 1 mg)  
Magnezu stearynian

## **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 wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii Aluminium/PVC/PE/PVDC, w tekturowym pudełku.  
Wielkość opakowań: 30 tabletek.

## **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**

Zomiren, 0,25 mg: pozwolenie nr: 8493  
Zomiren, 0,5 mg: pozwolenie nr: 8494  
Zomiren, 1 mg: pozwolenie nr: 8495

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.12.2000 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.10.2010 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**