

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alprox, 0,25 mg, tabletki

Alprox, 0,5 mg, tabletki

Alprox, 1 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Alprox 0,25 mg: laktoza 85,7 mg w tabletkę.

Alprox 0,5 mg: laktoza 85,5 mg w tabletkę.

Alprox 1 mg: laktoza 171 mg w tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

0,25 mg: Białe lub białawe tabletki niepowlekane, owalne, z rowkiem dzielącym i oznaczeniem „ORN 51”, o wymiarach 9 x 6 mm.

0,5 mg: Białe lub prawie białawe tabletki niepowlekane, owalne, z rowkiem dzielącym i oznaczeniem „ORN 52”, o wymiarach 9 x 6 mm.

1 mg: Białe lub prawie białawe tabletki niepowlekane, okrągłe, płaskie, ze ściętymi krawędziami, z rowkiem dzielącym i oznaczeniem „ORN 50”, o średnicy 9 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki..

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Alprox jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu objawowym stanów lękowych u dorosłych.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

*Czas trwania leczenia:* Alprox należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce, przez możliwie najkrótszy czas i maksymalnie przez 2 do 4 tygodni. Należy często oceniać potrzebę przedłużania leczenia. Nie zaleca się długotrwałego leczenia. Ryzyko uzależnienia może zwiększać się wraz z dawką i czasem trwania leczenia (patrz punkt 4.4).

Leczenie farmakologiczne zaburzeń lękowych powinno zawsze stanowić leczenie uzupełniające. Rozpoczęcie leczenia, monitorowanie i przerwanie leczenia powinno być, w miarę możliwości, nadzorowane przez tego samego lekarza. Należy uzgodnić z pacjentem czas trwania leczenia,

a pacjent powinien być świadomy możliwości wystąpienia działań niepożądanych na początku leczenia.

## Dawkowanie

### Dorośli

#### *Zaburzenia lękowe*

Dawka początkowa wynosi 0,25 do 0,5 mg, trzy razy na dobę. Dawkę należy dostosować indywidualnie do potrzeb pacjenta. Dawka podtrzymująca wynosi 0,5 do 3 mg/dobę w dawkach podzielonych.

### Szczególne grupy pacjentów

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

Dawka początkowa wynosi 0,25 mg dwa lub trzy razy na dobę. Dawka podtrzymująca wynosi od 0,5 mg do 0,75 mg na dobę, w dawkach podzielonych. Dawkę w razie konieczności można stopniowo zwiększać, zależnie od tolerancji pacjenta na produkt leczniczy.

#### *Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby*

Zaleca się ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością nerek lub łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby leczenie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

### Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności alprazolamu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, z tego względu nie zaleca się stosowania alprazolamu w tej grupie wiekowej.

### Przerwanie leczenia

Kończąc leczenie produktem leczniczym Alprox należy stopniowo zmniejszać dawkę, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów odstawienia (patrz punkt 4.4).

## **4.3 Przeciwwskazania**

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

Stosowanie alprazolamu jest także przeciwwskazane u pacjentów z nużliwością mięśni (*Myasthenia gravis*), ciężką niewydolnością oddechową, bezdechem sennym lub ciężką niewydolnością wątroby.

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

### Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy i nie może przekraczać 2 do 4 tygodni (patrz punkt 4.2). Czas trwania leczenia można przedłużyć wyłącznie po ponownej ocenie stanu pacjenta.

Korzystne może być poinformowanie pacjenta już w momencie rozpoczynania leczenia, że będzie ono miało ograniczony czas trwania oraz dokładne wytłumaczenie, w jaki sposób odbywać się będzie stopniowe zmniejszanie dawki.

Istnieją dowody wskazujące, że w przypadku krótko działających benzodiazepin objawy odstawienia mogą wystąpić w przerwach pomiędzy kolejnymi dawkami, zwłaszcza w przypadku stosowania dużych dawek. 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

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Alprox z opioidami może prowadzić do sedacji, depresji oddechowej, śpiączki oraz zgonu. Ze względu na te zagrożenia, jednoczesne przepisywanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub podobne leki, takie jak produkt leczniczy Alprox, z opioidami powinno ograniczać się tylko do pacjentów, u których zastosowanie alternatywnych sposobów leczenia nie jest możliwe. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Alprox równocześnie z opioidami, należy stosować możliwie najmniejszą skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy (patrz również ogólne zalecenia dotyczące dawkowania w punkcie 4.2).

Pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów depresji oddechowej oraz sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się informowanie pacjentów i ich opiekunów (jeżeli dotyczy) o możliwości wystąpienia tych objawów (patrz punkt 4.5).

#### Tolerancja leku

Działanie sedatywne alprazolamu może zmniejszyć się po wielokrotnym stosowaniu leku przez okres kilku tygodni.

#### Uzależnienie

Stosowanie benzodiazepin może powodować fizyczne i psychiczne uzależnienie. Ryzyko uzależnienia wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki oraz czasem trwania leczenia, a także w przypadku jednoczesnego stosowania kilku różnych benzodiazepin. Zwiększone ryzyko uzależnienia występuje również u pacjentów z uzależnieniem od alkoholu lub leków w wywiadzie. Uzależnienie lekowe może wystąpić podczas stosowania dawek terapeutycznych i (lub) u pacjentów bez indywidualnych czynników ryzyka.

Po rozwinięciu się uzależnienia, nagłe przerwanie stosowania produktu leczniczego wywołuje objawy odstawienia. Do objawów należą m.in. bóle głowy, bóle mięśni, silny lęk, napięcie, zaburzenia snu, niepokój ruchowy, splątanie, drażliwość i bezsensowność. Ciężkie przypadki mogą obejmować m.in. depersonalizację, utratę poczucia rzeczywistości, nadwrażliwość słuchową, drętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i kontakt fizyczny, a także omamy i drgawki (patrz punkt 4.8). Objawy odstawienia mogą pojawić się kilka dni po zakończeniu leczenia. Kończąc leczenie produktem leczniczym Alprox należy stopniowo zmniejszać dawkę.

#### *Nadużywanie*

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).

#### *Zjawisko „z odbicia”*

Po przerwaniu leczenia farmakologicznego, objawy, które spowodowały konieczność leczenia benzodiazepiną, mogą przejściowo powrócić w nasilonej postaci. Mogą temu towarzyszyć inne objawy, w tym zmiany nastroju, lęk lub zaburzenia snu i niepokój ruchowy. Ponieważ ryzyko wystąpienia objawów odstawienia i (lub) efektu z odbicia jest większe po nagłym przerwaniu leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.2). Ważne jest, aby pacjent był świadomy możliwości wystąpienia zjawiska „z odbicia”, aby zmniejszyć niepokój związany z pojawieniem się takich objawów podczas stopniowego zmniejszania dawki.

### Niepamięć

Podobnie jak inne benzodiazepiny, alprazolam może powodować niepamięć następczą. Występuje ona na ogół w ciągu kilku godzin po przyjęciu produktu. W celu zmniejszenia tego ryzyka, pacjent powinien mieć zapewnioną możliwość nieprzerwanego snu przez 7-8 godzin.

### Reakcje psychiczne i paradoksalne

Wiadomo, że podczas stosowania benzodiazepin mogą wystąpić reakcje takie jak: niepokój ruchowy, pobudzenie, drażliwość, agresja, urojenia, napady wściekłości, koszmary senne, omamy, psychozy, nieodpowiednie zachowanie i inne zaburzenia zachowania. Jeśli wystąpią takie objawy, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego. Reakcje paradoksalne występują częściej u dzieci i u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować specjalne środki ostrożności przepisując benzodiazepiny pacjentom z zaburzeniami osobowości typu „borderline” lub antyspołecznymi zaburzeniami osobowości.

### Dzieci i młodzież

Dotychczas nie potwierdzono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat; z tego względu nie należy stosować alprazolamu w tej grupie wiekowej.

### Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku benzodiazepiny i podobne produkty należy stosować z ostrożnością, ze względu na istniejące ryzyko wystąpienia nadmiernego uspokojenia i (lub) osłabienia mięśni, które może prowadzić do upadków, często mających poważne konsekwencje w tej grupie pacjentów. Zalecane jest kierowanie się ogólną zasadą, aby u pacjentów w podeszłym wieku i (lub) u pacjentów osłabionych stosować najmniejszą skuteczną dawkę, aby uniemożliwić rozwinięcie się ataksji lub nadmiernego uspokojenia.

Mniejszą dawkę niż zazwyczaj należy również stosować u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową, ze względu na ryzyko wystąpienia depresji oddechowej.

Benzodiazepiny są przeciwwskazane do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ mogą przyczynić się do wystąpienia encefalopatii. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów z niewydolnością wątroby w stopniu łagodnym do umiarkowanego.

Benzodiazepiny nie są skuteczne w leczeniu podstawowym psychoz.

Nie należy przepisywać benzodiazepin ani leków podobnych do benzodiazepin w monoterapii depresji, ponieważ może to wywołać lub zwiększać ryzyko prób samobójczych. Należy zachować ostrożność podczas stosowania alprazolamu u pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi depresji lub u pacjentów o skłonnościach samobójczych i ograniczyć u tych pacjentów ilość przepisywanego produktu leczniczego. U pacjentów z depresją stosujących alprazolam zgłaszano epizody hipomanii i manii.

Ponieważ benzodiazepiny mogą spowodować wystąpienie działań niepożądanych związanych z aktywnością przeciwcholinergiczną, należy je stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania lub u pacjentów ze skłonnościami do występowania działań niepożądanych związanych z aktywnością przeciwcholinergiczną.

Benzodiazepiny należy przepisywać szczególnie ostrożnie pacjentom ze stwierdzonym w wywiadzie nadużywaniem alkoholu, narkotyków lub leków.

### Substancje pomocnicze

Tabletki zawierają laktozę. 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. Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi o działaniu psychotropowym, jak leki przeciwpsychotyczne (neuroleptyki), nasenne, uspokajające, przeciwdepresyjne, opioidowe leki przeciwbólowe, leki przeciwpadaczkowe, znieczulające i przeciwhistaminowe z komponentą uspokajającą, zwiększa depresyjne działanie na ośrodkowy układ nerwowy.

Podczas jednoczesnego stosowania z opioidowymi lekami przeciwbólowymi może wystąpić euforia, co może zwiększać uzależnienie psychiczne.

#### *Opioidy*

Szczególnej ostrożności należy zachować podczas stosowania z lekami zaburzającymi funkcje układu oddechowego, takimi jak opioidy (leki przeciwbólowe, leki przeciwkaszlowe, leczenie zastępcze), zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.

W przypadku jednoczesnego stosowania leków uspokajających, takich, jak benzodiazepiny lub podobne leki, takie jak produkt leczniczy Alprox, z opioidami zwiększa ryzyko wystąpienia uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki oraz zgonu, ze względu na addytywne działanie na ośrodkowy układ nerwowy. Należy stosować najmniejszą, skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy (patrz punkt 4.4).

#### *Alkohol*

Jednoczesne stosowanie z alkoholem wzmacnia działanie uspokajające alprazolamu. Działanie to może zaburzać zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas leczenia alprazolamem nie należy pić alkoholu.

#### *Klozapina*

Jednoczesne stosowanie z klozapiną łączy się ze zwiększonym ryzykiem zatrzymania oddechu i zatrzymania akcji serca.

#### *Leki zwiotczające mięśnie*

Pacjent powinien być przygotowany na wzmożone działanie zwiotczające mięśnie (ryzyko upadków) w przypadku stosowania alprazolamu podczas terapii lekami zwiotczającymi mięśnie, zwłaszcza na początku leczenia z alprazolamem.

### Interakcje farmakokinetyczne

Alprazolam jest metabolizowany przez enzymy wątrobowe (szczególnie CYP3A4) i dlatego jego działanie nasila się pod wpływem produktów leczniczych, które hamują te enzymy. W związku z tym, alprazolam należy stosować z ostrożnością u pacjentów, którzy stosują produkty lecznicze hamujące enzymy wątrobowe, ponadto w przypadku jednoczesnego stosowania może być konieczne zmniejszenie dawki.

#### *Inhibitory CYP3A4*

Leki przeciwgrzybicze: Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z itraconazolem, ketokonazolem i innymi lekami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli (hamującymi enzym CYP3A4).

Odpowiednią ostrożność należy zachować zwłaszcza w razie jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4, takich jak: inhibitory proteazy HIV, fluoksetyna, dekstropropoksyfen, doustne środki antykoncepcyjne, sertralina, diltiazem lub antybiotyki makrolidowe (takie jak erytromycyna i troleandomycyna).

Itrakonazol, silny inhibitor CYP3A4, zwiększa pole pod krzywą AUC i wydłuża czas półtrwania alprazolamu w fazie eliminacji. W badaniu, podczas którego zdrowym ochotnikom podawano itrakonazol w dawce 200 mg/dobę oraz 0,8 mg alprazolamu, pole pod krzywą AUC zwiększyło się dwu-trzykrotnie, a okres półtrwania w fazie eliminacji wydłużył się do około 40 godzin. Obserwowano także zmiany czynności psychomotorycznych na które wpływał alprazolam. Itrakonazol może wpływać na działanie przeciwdepresyjne alprazolamu na ośrodkowy układ nerwowy, a odstawienie itrakonazolu może osłabiać terapeutyczną skuteczność alprazolamu.

Nefazodon, fluwoksamina i cymetydyna: W razie jednoczesnego stosowania substancji czynnych tego typu (inhibitorów CYP3A4) i alprazolamu należy zachować ostrożność. Należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawki alprazolamu. Nefazodon hamuje enzym CYP3A4 pośredniczący w utlenianiu alprazolamu, co powoduje dwukrotne zwiększenie stężenia alprazolamu w osoczu i ryzyko reakcji ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Dlatego w leczeniu skojarzonym zaleca się zmniejszenie dawki alprazolamu o połowę. Leczenie fluwoksaminą przedłuża okres półtrwania alprazolamu z 20 do 34 godzin i podwaja stężenie alprazolamu w osoczu. W leczeniu skojarzonym, zaleca się stosowanie połowy dawki alprazolamu. Cymetydyna zmniejsza klirens alprazolamu, co może wzmocnić jego działanie. Znaczenie kliniczne interakcji nie zostało jeszcze ustalone.

Omeprazol może hamować metabolizm alprazolamu, powodując zwiększenie stężenia alprazolamu w osoczu i nasilenie jego działania.

#### *Leki indukujące CYP3A4*

Działanie alprazolamu może być zmniejszone u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki indukujące CYP3A4, takie jak: ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina i ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Stężenie alprazolamu w osoczu w fazie eliminacji zależy od niektórych enzymów wątrobowych (w szczególności CYP3A4) wpływających na metabolizm i jest osłabiane przez leki indukujące działanie tych enzymów. W przypadku nagłego zaprzestania leczenia dziurawcem lub innym lekiem indukującym CYP3A4 mogą wystąpić objawy przedawkowania 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 zmniejszenia klirensu alprazolamu, wydłużenia okresu półtrwania i nasilenia jego działania klinicznego. Jednakże, w przypadku długotrwałego stosowania rytonawiru ten efekt hamujący jest znoszony wskutek indukcji CYP3A. Ten rodzaj interakcji wymaga modyfikacji dawki bądź przerwania leczenia alprazolamem.

U pacjentów leczonych jednocześnie alprazolamem i teofiliną, stężenie alprazolamu w osoczu jest znacznie mniejsze niż u pacjentów leczonych wyłącznie alprazolamem, co prawdopodobnie jest spowodowane indukcją metabolizmu. Dotychczas nie ustalono znaczenia klinicznego tej interakcji.

#### Wpływ alprazolamu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

##### *Digoksyna*

Zgłaszano zwiększenie stężenia digoksyny podczas jednoczesnego stosowania 1 mg alprazolamu na dobę, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego, pacjentów przyjmujących jednocześnie alprazolam i digoksynę należy uważnie kontrolować w celu wykrycia objawów toksyczności digoksyny.

##### *Imipramina i dezypramina*

Jednoczesne podawanie alprazolamu (do 4 mg/dobę) i imipraminy lub dezypraminy powodowało w stanie stacjonarnym średnie zwiększenie stężenia tych substancji w osoczu odpowiednio o 31% lub 20%. Nie ustalono jeszcze znaczenia klinicznego tych zmian.

## Warfaryna

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

Nie wykazano interakcji z propranololem i disulfiramem.

### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

#### Ciąża

Liczne dane uzyskane z badań kohortowych wykazują, że ekspozycja na benzodiazepiny w czasie pierwszego trymestru ciąży nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania poważnych wad rozwojowych. Jednakże, w niektórych wczesnych kliniczno- kontrolnych badaniach epidemiologicznych stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia rozszczepu w obrębie jamy ustnej. Dane wykazują, że ryzyko wystąpienia rozszczepu w obrębie jamy ustnej u noworodka po ekspozycji na benzodiazepiny w okresie prenatalnym jest mniejsze niż 2 na 1000 wobec spodziewanego wskaźnika takich wad w populacji ogólnej wynoszącego ok. 1 na 1000. Leczenie benzodiazepinami w dużych dawkach w trakcie drugiego i (lub) trzeciego trymestru ciąży powoduje zmniejszenie aktywnych ruchów płodu oraz zmienność rytmu serca płodu.

Jeżeli z ważnych powodów medycznych leczenie musi być stosowane w ostatniej fazie ciąży, nawet w przypadku stosowania małych dawek, u noworodka mogą wystąpić objawy zespołu wiotkiego dziecka (ang. floppy infant syndrome), takie jak hipotonia osiowa, zaburzenia ssania prowadzące do słabego przybierania na wadze. Objawy te są przemijające, ale mogą występować przez jeden do trzech tygodni, w zależności od okresu półtrwania produktu w organizmie. W razie stosowania dużych dawek, u noworodka może wystąpić depresja oddechowa lub bezdech oraz hipotermia. Ponadto, w okresie poporodowym mogą pojawić się objawy odstawienia, w tym nadpobudliwość, pobudzenie i drżenie, nawet gdy nie ma objawów zespołu wiotkiego dziecka. Wystąpienie objawów odstawienia po porodzie zależy od okresu półtrwania substancji w organizmie.

Biorąc pod uwagę powyższe dane, stosowanie alprazolamu w czasie ciąży można rozważyć jedynie wtedy, jeśli zalecenia terapeutyczne i sposób stosowania produktu są ściśle przestrzegane.

Jeśli leczenie alprazolamem w ostatniej fazie ciąży jest konieczne, należy unikać stosowania dużych dawek oraz monitorować objawy odstawienia i (lub) objawy zespołu wiotkiego dziecka występujące u noworodka.

Przepisując Alprox kobietom w wieku rozrodczym, należy je pouczyć, aby skontaktowały się z lekarzem w sprawie przerwania stosowania produktu, jeśli planują ciążę lub podejrzewają, że są w ciąży.

#### Karmienie piersią

Ponieważ alprazolam przenika do mleka ludzkiego, decyzję o przerwaniu karmienia piersią bądź zaprzestaniu lub wstrzymaniu stosowania produktu leczniczego Alprox należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

#### Płodność

Alprazolam nie powodował zaburzeń płodności u szczurów otrzymujących dawki do 5 mg/kg mc./dobę, czyli 25 razy większych niż maksymalna, zalecana dawka dobową u ludzi 10 mg/dobę.

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

Alprazolam wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów, u których codzienne obowiązki wymagają zwiększonej uwagi i ciągłej czujności, koncentracji przy podejmowaniu decyzji oraz zachowania pełnej kontroli nad ciałem należy ostrzec, że ich sprawność psychofizyczna może ulec zaburzeniu z powodu nadmiernego uspokojenia, niepamięci, utrudnionej koncentracji i osłabienia mięśni. Ryzyko zaburzeń koncentracji wzrasta, jeśli pacjent nie śpi wystarczająco długo.

Pacjentów należy pouczyć o tym ryzyku i zalecić, by nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn w trakcie leczenia. Wyżej wymienione działania niepożądane nasilają się po spożyciu alkoholu (patrz punkt 4.5).

#### 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, jeśli występują, zwykle obserwuje się na początku terapii i zazwyczaj ustępują w miarę kontynuowania leczenia lub kiedy zmniejszy się dawkę.

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania działań niepożądanych zostały określone w następujący sposób:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne				Hiperprolaktynemia*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie apetytu, zwiększenie apetytu, jadłowstręt		
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*, nietypowe myślenie*, 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, uczucie odurzenia	Zachwianie równowagi układu nerwowego autonomicznego*, dystonia*, skrócenie czasu reakcji, zaburzenia mowy, hipotonia
Zaburzenia oka		Nieostre widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia, suchość w jamie ustnej	Nudności, wymioty		Zaburzenia żołądkowo-jelitowe*, dysfagia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zapalenie wątroby, czynnościowe zaburzenia wątroby*, żółtaczk*



Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zapalenie skóry*		Obrzęk naczynioruchowy*, reakcje nadwrażliwości na światło*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Oslabienie siły mięśniowej	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Nietrzymanie moczu*	Zatrzymanie moczu*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia seksualne*	Nieregularne miesiączkowanie*,	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, drażliwość		Zespół odstawienia*	Obrzęki obwodowe*
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała		Zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego*

\*Działanie niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu

### *Depresja*

W czasie stosowania benzodiazepin, u osób wrażliwych może ujawnić się obecna wcześniej depresja.

### *Reakcje psychiczne i „paradoksalne”*

Mogą wystąpić takie reakcje, jak niepokój ruchowy, pobudzenie, drażliwość, agresja, urojenia, napady wściekłości, koszmary senne, omamy, psychozy, nieodpowiednie zachowanie i inne zaburzenia zachowania; prawdopodobieństwo wystąpienia takich reakcji niepożądanych jest większe u osób w podeszłym wieku.

### *Uzależnienie*

Stosowanie alprazolamu (nawet w dawkach terapeutycznych) może prowadzić do rozwoju uzależnienia fizycznego. Przerwanie leczenia może więc spowodować objawy odstawienia oraz objawy z odbicia. Może również wystąpić uzależnienie psychiczne. Zgłaszano przypadki nadużywania benzodiazepin (patrz również punkt 4.4).

### *Niepamięć*

Postępująca niepamięć może wystąpić nawet podczas stosowania dawek terapeutycznych, a ryzyko jej wystąpienia zwiększa się w przypadku podawania większych dawek. Niepamięci mogą towarzyszyć zaburzenia zachowania (patrz również punkt 4.4.).

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49-21-301

fax: +48 22 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

### Ogólne informacje na temat toksyczności

Podobnie jak w przypadku innych benzodiazepin, przedawkowanie alprazolamu nie powinno stwarzać zagrożenia dla życia, chyba że w połączeniu z innymi środkami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy (w tym z alkoholem). W leczeniu przedawkowania jakiegokolwiek leku należy uwzględnić, iż pacjent mógł zażyć wiele leków. Leczenie należy odpowiednio dostosować.

### Objawy

W razie przedawkowania zwykle dochodzi do zahamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego, co przejawia się występowaniem różnych objawów, począwszy od senności do śpiączki włącznie. Do łagodnych objawów przedawkowania należą: senność, splątanie i letarg. W cięższych przypadkach może wystąpić ataksja, zawroty głowy, dyzartria, osłabienie mięśni, hipotonia, niedociśnienie tętnicze, depresja oddechowa i reakcje paradoksalne, takie, jak pobudzenie, agresja i omamy, rozszerzenie lub zwężenie źrenic. W rzadkich przypadkach może wystąpić śpiączka, a w bardzo rzadkich przypadkach przedawkowanie może prowadzić do zgonu.

Niepokój i omamy występują częściej po zastosowaniu alprazolamu w porównaniu do innych benzodiazepin.

Po zastosowaniu dużych dawek może wystąpić depresja oddechowa z możliwym spadkiem ciśnienia tętniczego krwi. Mogą także wystąpić drgawki, zaburzenia rytmu serca i blok przedsionkowo-komorowy, a także tachykardia, hipotermia, nudności i wymioty.

### *Toksyczność*

Podanie dawek od 25 do 50 mg w połączeniu z alkoholem (2 części na tysiąc we krwi) osobie dorosłej powodowało śmiertelne zatrucie. Podanie dawki 0,3 mg/kg dziecku w wieku 8 lat spowodowało umiarkowane zatrucie. Podanie dawki 10 mg dziecku w wieku 13 lat spowodowało umiarkowane zatrucie. Podanie dawki 15 mg (z alkoholem) osobie dorosłej powodowało ciężkie zatrucie, podczas gdy dawki od 20 do 40 mg u osoby dorosłej powodowały umiarkowane zatrucie. Podobnie jak w przypadku innych benzodiazepin, przedawkowanie nie powinno stwarzać zagrożenia dla życia, chyba, że w połączeniu z innymi środkami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (w tym alkohol). W leczeniu przedawkowania jakiegokolwiek produktu leczniczego należy uwzględnić to, że pacjent mógł zażyć wiele leków. Leczenie należy odpowiednio dostosować.

### Leczenie

Po doustnym przyjęciu leku, jeśli pacjent jest przytomny, zalecane jest szybkie wywołanie wymiotów. Natomiast, jeśli zmniejsza się poziom świadomości pacjenta, należy wykonać płukanie żołądka po uprzednim zabezpieczeniu drożności dróg oddechowych za pomocą intubacji. Jeśli płukanie żołądka nie przynosi poprawy stanu pacjenta, należy podać węgiel aktywny i, jeśli to konieczne, pozostawić w żołądku, podając jednocześnie środki przeczyszczające.

Jeśli wiadomo, że przedawkowanie było znaczne, działanie leku może utrzymywać się przez dłuższy czas. Wymuszona diureza lub hemodializa nie są skuteczne.

Swoistym antidotum jest flumazenil, o ile jest podawany zgodnie z wytycznymi, ze szczególnym uwzględnieniem przeciwwskazań i środków ostrożności.

U osób w śpiączce stosuje się głównie leczenie objawowe. Należy podjąć działania mające na celu uniknięcie powikłań, takich jak niedotlenienie spowodowane zadławieniem językiem lub aspiracja zawartości żołądka. Przydatne może być dożylnie nawodnienie celem zapobiegania odwodnieniu.

Wspieranie czynności życiowych, zwłaszcza oddychania, jest szczególnie ważne, jeśli przedawkowanie nastąpiło w połączeniu z innymi środkami uspokajającymi.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne, pochodne benzodiazepiny, kod ATC: N05BA12

#### Mechanizm działania

Alprazolam, podobnie jak inne benzodiazepiny, ma duże powinowactwo do miejsc wiązania benzodiazepin w mózgu.

#### Działanie farmakodynamiczne

Wysokie powinowactwo ułatwia zarówno pre- jak i post synaptyczne działanie hamujące kwasu gamma-aminomasłowego (ang. transmitter gamma-aminobutyric acid - GABA) w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Alprazolam jest substancją czynną o działaniu przeciwlękowym. Podobnie jak inne benzodiazepiny, poza właściwościami przeciwlękowymi alprazolam wykazuje właściwości uspokajające, nasenne oraz miorelaksacyjne i przeciwdrgawkowe.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### Wchłanianie

Alprazolam jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. Biodostępność po podaniu doustnym wynosi 80% lub więcej. Maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest po 1 do 2 godzin od podania doustnego.

#### Dystrybucja

Po jednorazowym podaniu, stężenie alprazolamu w osoczu jest wprost proporcjonalne do podanej dawki. Dla zakresu dawek od 0,5 mg do 3 mg maksymalne stężenie w osoczu wynosi 8 do 37 ng/mL. Po podaniu kilku dawek od 1,5 mg do 10 mg/dobę, średnie stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiło 18,3 do 100 ng/mL. 70% alprazolamu wiąże się z białkami osocza *in vitro*.

#### Metabolizm

Do najważniejszych metabolitów alprazolamu obecnych w moczu należy alfa-hydroksyalprazolam oraz pochodne benzofenonu. Głównymi metabolitami alprazolamu w osoczu są alfa-hydroksyalprazolam i 4-hydroksyalprazolam. Alprazolam jest metabolizowany głównie przez enzym CYP3A4.

Pochodna benzodiazepinowa jest praktycznie nieaktywna. Aktywność biologiczna alfa-hydroksyalprazolamu jest porównywalna z alprazolamem, a 4-hydroksy-alprazolam jest około 10-krotnie mniej aktywny.

Stężenie tych metabolitów w osoczu jest niskie. Ich okresy półtrwania są podobne jak alprazolamu. Metabolity mają zatem ograniczony wpływ na aktywność biologiczną alprazolamu.

#### Wydalenie

Średni okres półtrwania alprazolamu wynosi 12 do 15 godzin. Alprazolam i jego metabolity wydalone są głównie z moczem.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku średni okres półtrwania może być wydłużony (około 16 h).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Średni okres półtrwania alprazolamu wydłuża się u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (około 19 h).

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

U szczurów, którym podawano alprazolam przez okres 24 miesięcy wykazano zależną od dawki tendencję do wzrostu częstości występowania zaćmy i rozrostu naczyń w rogówce zarówno u samic jak i u samców.

W badaniu toksyczności wielokrotnych dawek (przez 12 miesięcy) z zastosowaniem dużych dawek doustnych, podawanym psom obserwowano drgawki, niekiedy śmiertelne. Znaczenie tego dla ludzi nie jest jasne.

Alprazolam nie wykazywał działania rakotwórczego w trakcie 2-letniego badania prowadzonego na szczurach otrzymujących dawki do 30 mg/kg/dobę (dawka 150-krotnie większa niż maksymalna dawka dobową u ludzi 10 mg/dobę) oraz na myszach otrzymujących dawki do 10 mg/kg/dobę (dawka 50-krotnie większa niż maksymalna dawka dobową u ludzi).

Alprazolam podawany szczurom i królikom w dużych dawkach powodował zwiększoną częstość wad wrodzonych i padnięć płodów.

Alprazolam nie wykazywał działania mutagennego w teście mikrojądrowym u szczurów, w dawkach do 100 mg/kg, czyli 500 razy większych niż maksymalna dawka dobową zalecana u ludzi (10 mg/dobę).

Alprazolam nie wykazywał działania mutagennego również w warunkach *in vitro*.

Alprazolam nie powodował również zaburzeń płodności u szczurów otrzymujących dawki do 5 mg/kg/dobę, czyli 25 razy większych niż maksymalna dawka dobową zalecana u ludzi.

Ekspozycja płodów myszy i szczurów na benzodiazepiny, w tym na alprazolam, wiązała się ze zmianami zachowania u potomstwa. Potencjalne znaczenie tych zmian dla ludzi nie jest jasne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Skrobia kukurydziana  
Żelatyna  
Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Tabletki 0,25 mg: 18 miesięcy

Tabletki 0,5 mg i 1 mg: 2 lata

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pojemnik z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE); 20, 30, 50 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

0,25 mg: Pozwolenie nr: 18074

0,5 mg: Pozwolenie nr: 18075

1 mg: Pozwolenie nr: 18076

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.04.2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.04.2017

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

16.02.2024