CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alprazolam Aurovitas, 0,25 mg, tabletki
Alprazolam Aurovitas, 0,5 mg, tabletki
Alprazolam Aurovitas, 1 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 0,25 mg alprazolamu.
Każda tabletka zawiera 0,5 mg alprazolamu.
Każda tabletka zawiera 1 mg alprazolamu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda tabletka zawiera 96 mg laktozy jednowodnej oraz 0,34 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E 110) (tylko dla mocy 0,5 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Alprazolam Aurovitas, 0,25 mg, tabletki
Białe, owalne, niepowlekane tabletki z linią podziału na jednej stronie, z wytłoczonym napisem "A" i „Z” po obu stronach linii podziału i „0.25” na drugiej stronie.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Alprazolam Aurovitas, 0,5 mg, tabletki
Owalne, niepowlekane tabletki w kolorze brzoskwiniowym, z linią podziału na jednej stronie, z wytłoczonym napisem „A” i „Z” po obu stronach linii podziału i „0.5” na drugiej stronie.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Alprazolam Aurovitas, 1 mg, tabletki
Owalne, niepowlekane tabletki w kolorze lawendowym, z linią podziału na jednej stronie, z wytłoczonym napisem „A” i „Z” po obu stronach linii podziału i „1” na drugiej stronie.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Alprazolam Aurovitas jest wskazany do krótkotrwałego leczenia objawowego lęku u dorosłych.
Lek Alprazolam Aurovitas 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

Lek Alprazolam Aurovitas należy stosować w możliwie najniższej skutecznej dawce, przez możliwie najkrótszy czas i maksymalnie przez 2-4 tygodnie. Należy często oceniać potrzebę kontynuacji leczenia, zwłaszcza jeśli u pacjenta nie występują objawy. Nie zaleca się długotrwałego leczenia.

W niektórych przypadkach konieczne może być wydłużenie leczenia poza maksymalny zalecany okres; nie należy tego jednak robić bez wcześniejszej kontrolnej oceny stanu pacjenta i oceny specjalistycznej. Podobnie jak wszystkie benzodiazepiny, lekarze powinni być świadomi, że długotrwałe stosowanie może prowadzić do uzależnienia u niektórych pacjentów.

Optymalne dawkowanie produktu leczniczego Alprazolam Aurovitas powinno być ustalane indywidualnie na podstawie nasilenia objawów i indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie. Najniższa dawka pozwalająca kontrolować objawy powinna być zastosowana. Zazwyczaj stosowane dawki zostały podane poniżej; w przypadku nielicznych pacjentów, którzy wymagają podania większych dawek, dawkowanie należy zwiększać ostrożnie w celu uniknięcia działań niepożądanych. Gdy wymagana jest większa dawka, to w pierwszej kolejności powinna zostać zwiększona dawka wieczorna, przed dawką dzienną. Ogólnie, pacjenci, którzy wcześniej nie przyjmowali leków psychotropowych, będą wymagali podawania mniejszych dawek niż pacjenci uprzednio leczeni lekami uspokajającymi, przeciwdepresyjnymi lub nasennymi czy osoby przewlekle uzależnione od alkoholu.

Leczenie powinno być zawsze kończone stopniowo. Podczas kończenia leczenia alprazolamem, dawka powinna być redukowana powoli, zgodnie z dobrą praktyką medyczną. Zaleca się, aby dobowa dawka alprazolamu była zmniejszana o nie więcej niż 0,5 mg co trzy dni. Niektórzy pacjenci mogą wymagać jeszcze wolniejszej redukcji dawki.

Dzieci i młodzież
Bezpieczeństwo i skuteczność alprazolamu nie zostało ustalone u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat; dlatego stosowanie alprazolamu nie jest zalecane.

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

Sposób podawania
Lęk: 0,25 mg do 0,5 mg trzy razy na dobę, zwiększając w razie potrzeby do całkowitej dawki 4 mg na dobę podzielonej na kilka dawek.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych:
0,25 mg dwa lub trzy razy na dobę, w razie konieczności można stopniowo zwiększać zależnie od tolerancji na lek.

Leczenie należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki.

Jeśli wystąpią działania niepożądane, dawka powinna być zmniejszona. Wskazane jest, aby regularnie dokonywać oceny leczenia i zaprzestać stosowania najszybciej jak to możliwe. Jeśli leczenie w dłuższej perspektywie czasu okazuje się konieczne, należy rozważyć leczenie przerywane w celu zminimalizowania ryzyka uzależnienia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Benzodizapiny są również przeciwwskazane u pacjentów z:

- miastenią.
- ciężką niewydolnością oddechową.
- zespołem bezdechu sennego.
- ciężką niewydolnością wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Uzależnienie
Przewlekłe stosowanie benzodiazepin może powodować fizyczne i psychiczne uzależnienie od leku. Ryzyko uzależnienia wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki oraz wydłużaniem czasu leczenia. Zwiększone ryzyko uzależnienia występuje również u pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali alkohol lub narkotyki. Występuje ryzyko, że alprazolam zostanie przekazany osobie, której nie został przepisany. Uzależnienie lekowe może wystąpić podczas stosowania dawek terapeutycznych i (lub) u pacjentów, u których nie występują indywidualne czynniki ryzyka. Istnieje zwiększone ryzyko uzależnienia lekowego w przypadku jednoczesnego stosowania kilku benzodiazepin bez względu na wskazanie anksjolityczne czy hipnotyczne. Zgłaszano również przypadki nadużywania.

Objawy odstawienia
Po rozwinięciu się fizycznego uzależnienia, gwałtowne przerwanie leczenia wywołuje objawy odstawienia leku. Objawy te obejmują bóle głowy, bóle mięśni, wzmożony lęk, napięcie, niepokój ruchowy, splątanie, drażliwość i bezsenność. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić następujące objawy: derealizacja, depersonalizacja, nadwrażliwość słuchowa, wymioty, pocenie się, drętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i kontakt fizyczny, a także omamy i napady padaczkowe.

Benzodiazepiny i produkty pokrewne należy stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku, ze względu na ryzyko wystąpienia sedacji i (lub) osłabienia mięśniowo-szkieletowego, które mogą sprzyjać upadkom, często z poważnymi konsekwencjami u tej części populacji. U pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, w celu zapobiegania wystąpieniu ataksji lub nadmiernej sedacji.

Bezsenność z odbicia i lęk
Syndrom przejściowy, 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. Ponieważ ryzyko wystąpienia objawów odstawienia lub objawów nawrotu jest większe po nagłym przerwaniu leczenia, zalecane jest stopniowe zmniejszanie dawki o nie więcej niż 0,5 mg co trzy dni. U niektórych pacjentów może okazać się konieczne jeszcze wolniejsze zmniejszanie dawki.

Czas trwania leczenia
Czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy i nie dłuższy niż 2-4 tygodnie (patrz punkt 4.2). Czas trwania leczenia można przedłużyć wyłącznie po ponownej ocenie stanu pacjenta.

Dla lekarza istotne 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 dawkowania.

Ważne jest, aby przygotować pacjentów na wystąpienie objawów odstawiennych, tak aby wystąpienie takich objawów podczas odstawiania leku powodowało możliwie najmniejsze obawy u pacjenta. Doświadczenia ze stosowania benzodiazepin o krótkim okresie półtrwania wskazują, że mogą one wywoływać objawy odstawienne nawet w trakcie zmiany dawek, zwłaszcza, gdy stosowane dawki są duże. W przypadku stosowania benzodiazepin o długim okresie półtrwania nie należy zamieniać ich

na benzodiazepiny o krótkim okresie półtrwania, ze względu na możliwość wystąpienia objawów odstawiennych.

Amnezja
Benzodiazepiny mogą powodować niepamięć następczą. Objawy amnezji występują najczęściej kilka godzin po zażyciu leku, dlatego w celu zmniejszenia ryzyka należy zapewnić pacjentowi możliwość nieprzerwanego snu przez 7 do 8 godzin (patrz punkt 4.8).

Reakcje psychiczne i paradoksalne
Objawy takie, jak niepokój ruchowy, pobudzenie, drażliwość, agresja, urojenia, wybuchy gniewu, koszmary senne, omamy, psychozy, niewłaściwe zachowanie oraz inne zaburzenia zachowania mogą pojawiać się podczas stosowania benzodiazepin. W takim przypadku stosowanie leku należy przerwać. Reakcje paradoksalne występują częściej u dzieci i u pacjentów w podeszłym wieku.

Szczególne grupy pacjentów

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

Osoby w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku i (lub) osłabionych zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, w celu zapobiegania wystąpienia ataksji lub nadmiernego uspokojenia (patrz punkt 4.2).

Zaburzona czynność nerek lub wątroby
Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2). Benzodiazepiny są przeciwwskazane w leczeniu pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby, ponieważ mogą przyczynić się do rozwoju encefalopatii.

Pacjenci z ciężką depresją
U pacjentów z ciężką depresją lub lękiem związanym z depresją, benzodiazepiny i leki podobne do benzodiazepin nie powinny być stosowane w monoterapii w leczeniu depresji, ponieważ mogą one przyspieszać lub zwiększyć ryzyko samobójstwa. W związku z tym, alprazolam należy stosować ostrożnie, a ilość przepisywanego na receptę leku powinna być ograniczona u pacjentów z oznakami i objawami zaburzenia depresyjnego lub tendencjami samobójczymi.

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

Benzodiazepiny nie są zalecane do leczenia podstawowego psychoz.

Opisano kilka przypadków epizodów hipomanii i manii w związku ze stosowaniem alprazolamu u pacjentów z utajoną depresją.

Ze względu na możliwe przeciwcholinergiczne działania niepożądane, benzodizepiny należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów z ostrą jaskrą z wąskim kątem przesączenia lub u pacjentów, którzy mogą być do tego predysponowani.

Benzodiazepiny należy przepisywać szczególnie ostrożnie pacjentom ze stwierdzonym w wywiadzie nadużywaniem alkoholu lub leków (patrz punkt 4.5).

Ryzyko związane z równoczesnym stosowaniem opioidów:
Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Alprazolam Aurovitas i opioidów może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Z powodu tego ryzyka, jednoczesne przepisywanie

leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leków o podobnym działaniu jak produkt leczniczy Alprazolam Aurovitas z opioidami, powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których alternatywne opcje leczenia nie są możliwe. Aby zmniejszyć to ryzyko, należy zastosować najmniejszą odpowiednią ilość, a pacjentów należy poinformować o właściwym przechowywaniu i usuwaniu niewykorzystanego leku (patrz punkty 4.2, 4.8 i 4.9). W przypadku podjęcia decyzji o przepisaniu produktu leczniczego Alprazolam Aurovitas jednocześnie z opioidami należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy (patrz również ogólne zalecenie dotyczące dawkowania w punkcie 4.2).

Pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów (w stosownych przypadkach) o tych objawach (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Alprazolam Aurovitas zawiera laktozę jednowodną i żółcień pomarańczową (E 110) (tylko moc 0,5 mg)
Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Zawiera również barwnik azowy żółcień pomarańczową, który może powodować reakcje alergiczne (tylko moc 0,5 mg).

Produkt leczniczy Alprazolam Aurovitas zawiera sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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.
Podczas jednoczesnego stosowania tabletek z psychotropowymi produktami leczniczymi, takimi jak leki przeciwpsychotyczne (neuroleptyki), nasenne, uspokajające, niektóre środki przeciwdepresyjne, opioidy, leki przeciwpadaczkowe, środki znieczulające i uspokajające leki H1-przeciwhistaminowe, może wystąpić wzmożona depresja czynności ośrodkowego układu nerwowego.

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

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

Klozapina
W przypadku jednoczesnego stosowania z klozapiną istnieje zwiększone ryzyko zatrzymania oddechu i (lub) 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 alprazolamem.

Interakcje farmakokinetyczne
Interakcje farmakokinetyczne mogą wystąpić, gdy alprazolam podaje się razem z lekami, które hamują enzym wątrobowy CYP3A4 poprzez zwiększenie stężenia alprazolamu w osoczu.

Inhibitory CYP3A4:
Dane z badań klinicznych alprazolamu, badań *in vitro* alprazolamu oraz badań klinicznych leków metabolizowanych podobnie do alprazolamu dostarczają dowodów na różne stopnie interakcji i możliwe interakcje z alprazolamem dla wielu leków. Na podstawie stopnia interakcji i dostępnych obecnie danych, formułuje się następujące zalecenia:

Leki przeciwgrzybicze: Jednoczesne stosowanie itrakonazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, worykonazolu i innych leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli (silne inhibitory CYP3A4) nie jest zalecane.

W szczególności, należy zachować odpowiednią ostrożność i rozważyć znaczne zmniejszenie dawki w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4, takich jak fluoksetyna, dekstropropoksyfen, doustne środki antykoncepcyjne, sertralina, diltiazem lub antybiotyki makrolidowe, takie jak erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna 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 przypadku jednoczesnego stosowania tych leków (inhibitorów CYP3A4) i alprazolamu należy zachować ostrożność. W razie potrzeby należy odpowiednio zmniejszyć dawkę 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 wzmóc jego działanie. Znaczenie kliniczne interakcji nie zostało jeszcze ustalone.

Leki indukujące CYP3A4
Słabsze działanie alprazolamu może wystąpić u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki indukujące CYP3A4, takie jak: ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina i dziurawiec zwyczajny (*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 obejmujące inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) i alprazolam są złożone i zależne od czasu. Krótkotrwale podawane małe dawki rytonawiru powodowały znaczne zaburzenie klirensu alprazolamu, wydłużenie jego okresu półtrwania w fazie eliminacji i nasilenie efektów klinicznych.

Jednak po przedłużonej ekspozycji na rytonawir indukcja CYP3A zrównoważyła to hamowanie. Ta interakcja będzie wymagać dostosowania dawki lub odstawienia alprazolamu.

Wpływ alprazolamu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Digoksyna:
Zgłaszano zwiększenie stężenia digoksyny podczas jednoczesnego stosowania 1 mg alprazolamu na dobę, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat). Dlatego pacjentów przyjmujących jednocześnie alprazolam i digoksynę należy szczególnie kontrolować w celu wykrycia objawów toksyczności digoksyny.

Imipramina i dezypramina:
Jednoczesne podawanie alprazolamu (w dawkach do 4 mg/dobę) z imipraminą i dezypraminą powodowało w stanie stacjonarnym średnie zwiększenie stężenia tych substancji w osoczu odpowiednio o 31% i 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.

Opioidy:
Jednoczesne stosowanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leków o podobnym działaniu, takie jak produkt leczniczy Alprazolam Aurovitas z opioidami, zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu ze względu na dodatkowy efekt depresyjny OUN. Dawkowanie i czas równoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Przepisując Alprazolam Aurovitas kobietom w wieku rozrodczym, należy je poinformować, aby skontaktowały się z lekarzem w sprawie przerwania stosowania produktu, jeśli planują ciążę lub podejrzewają, że są w ciąży.
Dane dotyczące teratogenności oraz wpływu na rozwój pourodzeniowy i zachowanie po leczeniu benzodiazepinami są niespójne. Duża ilość danych uzyskana z badań kohortowych wykazuje, że ekspozycja na benzodiazepiny w czasie pierwszego trymestru ciąży nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania poważnych wad rozwojowych. Jednakże, w kilku wcześniejszych przypadkach kontrolowanych badań epidemiologicznych stwierdzono dwukrotnie zwiększone ryzyko wystąpienia rozszczepu w obrębie jamy ustnej.
Dane wskazują, że ryzyko wystąpienia rozszczepu w obrębie jamy ustnej u noworodka po ekspozycji na benzodiazepiny matki jest mniejsza niż 2/1000 w porównaniu z oczekiwanym wskaźnikiem dla takich wad wynoszącym około 1/1000 w ogólnej populacji.

Benzodiazepiny przenikają przez barierę łożysko-płód. 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 odwracalne, ale mogą występować przez okres jednego do trzech tygodni, w zależności od czasu półtrwania produktu w organizmie. W przypadku stosowania dużych dawek, u noworodka może wystąpić depresja oddechowa lub bezdech oraz hipotermia.

Ponadto, u noworodków objawy odstawienia z nadpobudliwością, niepokojem i drżeniem można zaobserwować kilka dni po urodzeniu, nawet jeśli nie wystąpi zespół wiotkiego dziecka. Wystąpienie objawów odstawiennych po porodzie zależy od okresu półtrwania substancji.

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 alprazolam stosowany jest w czasie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania alprazolamu, należy poinformować ją o ryzyku dla płodu.

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

Karmienie piersią
Alprazolam przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Jednakże, alprazolam nie jest zalecany w trakcie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Alprazolam w znacznym stopniu wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Nadmierne uspokojenie, niepamięć, utrudniona koncentracja i osłabienie mięśni mogą niekorzystnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. W przypadku niewystarczającej długości snu, prawdopodobieństwo zaburzenia sprawności może się zwiększyć (patrz także interakcje).

Wyżej wymienione działania niepożądane nasilają się po spożyciu alkoholu (patrz punkt 4.5).

Pacjentów należy pouczyć o tym ryzyku i zalecić, by nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn w trakcie leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym benzodiazepin jest działanie uspokajające, które może być powiązane z ataksją, zaburzeniami koordynacji i splątaniem. Podatność na tego rodzaju działania niepożądane jest cechą osobniczą. Działania te zależą od dawki i zmniejszają się wraz z jej ograniczeniem. Osoby w podeszłym wieku są szczególnie wrażliwe na działanie uspokajające. Uspokojenie i zaburzenia koordynacji wywoływane przez benzodiazepiny są szczególnie nasilone na początku leczenia, a podczas ciągłego stosowania stają się lepiej tolerowane.

Działania niepożądane związane z leczeniem alprazolamem u pacjentów uczestniczących w kontrolowanych badaniach klinicznych i zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu były następujące:

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Częstości występowania działań niepożądanych zostały określone w następujący sposób:
Bardzo często (≥ 1/10)
Często (≥ 1/100 do < 1/10)
Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)
Bardzo rzadko (< 1/10 000)
Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	Bardzo często	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Częstość nieznana**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Agranulocytoza	
Zaburzenia endokrynologiczne					Hiperprolakty-nemia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie apetytu	Anoreksja	Zwiększenie apetytu	
Zaburzenia psychiczne	Depresja (patrz akapit poniżej)	Splątanie, dezorientacja, zmniejszenie libido, lęk, bezsenność, nerwowość, zwiększone libido*, akatyzja	Mania* (patrz punkt 4.4), omamy*, wściekłość*, podniecenie*, uzależnienie od leku, pobudzenie	Zaburzenia psychiczne i paradoksalne (patrz akapit poniżej)	Hipomania*, agresja*, wrogość*, nieprawidłowe myślenie*, nadpobudli-wość psycho-ruchowa*, nadużywanie narkotyków*
Zaburzenia układu nerwowego	Uspokojenie, senność, ataksja, zaburzenia pamięci, dyzartria, zawroty głowy, ból głowy	Zaburzenia równowagi, zaburzenia koordynacji, zaburzenia uwagi, nadmierna senność, letarg, drżenie, trudności w koncentracji	Niepamięć (patrz akapit poniżej),	Uczucie drętwienia, zmniejszenie czujności	Brak równowagi autonomiczne-go układu nerwowego*, dystonia*
Zaburzenia oka		Nieostre widzenie	Podwójne widzenie		
Zaburzenia serca		Częstoskurcz, kołatanie serca			
Zaburzenia naczyniowe				Niedociśnienie tętnicze	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Niedrożność nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia, suchość w ustach	Nudności	Wymioty		Zaburzenia żołądka i jelit* (biegunka, zwiększone wydzielanie śliny, dysfagia)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Cholestaza	Zapalenie wątroby*, zaburzenia czynności wątroby*, żółtaczka*
Zaburzenia skóry i tkanki		Zapalenie skóry*,	Świąd	Zaburzenia skórne	Obrzęk naczyniorucho-

	Bardzo często	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Częstość nieznana**
podskórnej		alergiczne zapalenie skóry			wy*, reakcja nadwrażliwości na światło*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Osłabienie mięśniowo-szkieletowe		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Nietrzymanie moczu*		Zatrzymanie moczu*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia czynności płciowych*	Zaburzenia miesiączkowania *	Sporadyczne zaburzenia owulacji i ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, drażliwość	Astenia	Zespół odstawienia leku*		Obrzęki obwodowe*
Badania diagnostyczne		Zwiększenie wagi, zmniejszenie wagi			Zwiększone ciśnienie wewnątrzgał-kowe

*działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu

Podczas odstawiania alprazolamu u pacjentów z zespołem stresu pourazowego zgłaszano przypadki drażliwości, wrogości i natrętnych myśli.

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.).

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

Uzależnienie:
Stosowanie tej substancji (nawet w dawkach terapeutycznych) może prowadzić do rozwoju uzależnienia fizycznego: przerwanie leczenia może spowodować objawy odstawienne oraz objawy z odbicia. Może wystąpić uzależnienie psychiczne. Donoszono o nadużywaniu benzodiazepin (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

4.9 Przedawkowanie

Ogólne informacje na temat toksyczności
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.

Objawy
Objawy przedawkowania alprazolamu są przedłużeniem jego działania farmakologicznego.
W przypadku przedawkowania zwykle dochodzi do zahamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego w różnym stopniu, co przejawia się występowaniem objawów od senności do śpiączki włącznie. Łagodnymi objawami przedawkowania mogą być: senność, splątanie i letarg. W cięższych przypadkach ataksja, hipotonia, niedociśnienie i depresja oddechowa, rzadko śpiączka, a bardzo rzadko zgon.

Leczenie
Po doustnym przedawkowaniu benzodiazepin, zalecane jest szybkie wywołanie wymiotów (w ciągu jednej godziny), jeśli pacjent jest przytomny lub płukanie żołądka, po uprzednim zabezpieczeniu drożności dróg oddechowych za pomocą intubacji, jeśli pacjent jest nieprzytomny. Jeśli płukanie żołądka nie przynosi poprawy stanu pacjenta, należy podać węgiel aktywowany w celu zmniejszenia absorpcji. Następnie można podać osmotyczny środek przeczyszczający. Szczególną uwagę należy zwrócić na funkcje układu oddechowego i sercowo-naczyniowego na oddziale intensywnej terapii. Wymuszona diureza lub hemodializa nie są skuteczne.

Swoistym antidotum jest flumazenil. Flumazenil może być stosowany wspomagająco w leczeniu problemów oddechowych i sercowo-naczyniowych związanych z przedawkowaniem.

U osób w śpiączce leczenie jest w dużej mierze objawowe. Należy podjąć środki zapobiegające możliwym komplikacjom, takim jak uduszenie spowodowane połknięciem języka lub aspiracją treści żołądkowej. Dożylne podawanie płynów może być przydatne w zapobieganiu odwodnieniu. Szczególnie w połączeniu z innymi środkami uspokajającymi, ważne jest wspomaganie funkcji życiowych, w szczególności oddychania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pochodne benzodiazepiny, kod ATC: N05BA12

Alprazolam, podobnie jak inne benzodiazepiny, ma wysokie powinowactwo do miejsca wiązania benzodiazepin w mózgu. Ułatwia to działanie hamujące neuroprzekaźnikiem kwasu gamma-aminomasłowego, który pośredniczy zarówno w pre- jak i postsynaptycznym hamowaniu w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

Alprazolam jest substancją czynną o działaniu przeciwlękowym. Podobnie jak inne benzodiazepiny, poza właściwościami przeciwlękowymi alprazolam wykazuje właściwości uspokajające, nasenne oraz miorelaksacyjne i przeciwdrgawkowe. Istnieją jednak różnice pod względem farmakokinetyki, które determinują ich różne zastosowania terapeutyczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Alprazolam jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 1 do 2 godzin od podania doustnego.

Po pojedynczym podaniu stężenie w osoczu jest wprost proporcjonalne do podanej dawki. Maksymalne stężenia w osoczu obserwowane po podaniu dawki 0,5 mg do 3 mg wynoszą od 8 do 37 ng/mL. Po kilku podaniach od 1,5 mg do 10 mg/dobę średni poziom w stanie stacjonarnym wynosił 18,3 do 100 ng/mL.

In vitro alprazolam wiąże się (80%) z białkami surowicy ludzkiej.

Najważniejszymi metabolitami alprazolamu obecnymi w moczu są alfa-hydroksy-alprazolam i pochodna benzofenonu. Głównymi metabolitami w osoczu są alfa-hydroksy-alprazolam i 4-hydroksy-alprazolam. Pochodna benzofenonu jest praktycznie nieaktywna. Aktywność biologiczna alfa-hydroksy-alprazolamu jest porównywalna z aktywnością alprazolamu, natomiast 4-hydroksy-alprazolam jest około 10 razy mniej aktywny. Stężenia tych metabolitów w osoczu są niskie. Ich okresy półtrwania wydają się być tego samego rzędu wielkości, co alprazolam. Metabolity mają zatem jedynie ograniczony wkład w aktywność biologiczną alprazolamu.

Średni okres półtrwania wynosi 12-15 godzin i wynosi średnio 16 godzin u pacjentów w podeszłym wieku. Wielokrotne podanie dawki może prowadzić do kumulacji i należy wziąć to pod uwagę u pacjentów w podeszłym wieku i osób z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Alprazolam i jego metabolity wydalane są głównie z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutageneza

Alprazolam nie wykazywał działania mutagennego w teście Amesa *in vivo* i *in vitro*. Alprazolam nie powodował aberracji chromosomowych w teście mikrojądrowym *in vivo* u szczurów do najwyższej badanej dawki 100 mg/kg mc., która jest 500 razy większa niż maksymalna zalecana dobowa dawka u ludzi wynosząca 10 mg/dobę.

Efekty oczne
U szczurów, którym podawano doustnie alprazolam w dawkach 3, 10 i 30 mg/kg mc./dobę (15 do 150-krotności maksymalnej zalecanej dawki dobowej dla ludzi wynoszącej 10 mg/dobę) 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. Zmiany te pojawiły się dopiero po 11 miesiącach leczenia.

Karcynogeneza
Podczas 2-letnich badań biologicznych alprazolamu w dawkach do 30 mg/kg mc./dobę (150-krotność maksymalnej zalecanej dawki dobowej u ludzi wynoszącej 10 mg/dobę) i myszy w dawkach do 10 mg/kg mc./dobę (50-krotność maksymalnej zalecanej dobowej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg/dobę) nie zaobserwowano dowodów na potencjalne działanie rakotwórcze.

Płodność
Alprazolam nie zaburzał płodności u szczurów do najwyższej badanej dawki 5 mg/kg mc./dobę, co stanowi 25-krotność maksymalnej zalecanej dawki dobowej dla ludzi wynoszącej 10 mg/dobę. Jednakże wysokie dawki alprazolamu u szczurów i królików spowodowały wzrost liczby wad wrodzonych i śmiertelności płodów.

Ekspozycja prenatalna myszy i szczurów na benzodiazepiny, w tym alprazolam, wiązała się ze zmianami zachowania u potomstwa.

U psów, którym przez 12 miesięcy podawano doustnie duże dawki alprazolamu, obserwowano po

dawce 3 mg/kg mc./dobę (15-krotność maksymalnej dawki zalecanej u ludzi) drgawki, z których niektóre były śmiertelne. Znaczenie dla człowieka jest nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Sodu dokuzynian z sodu benzoesanem (E 211)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Żółcień pomarańczowa (E 110), lak (tylko dla 0,5 mg)
Indygotyna (E 132), lak (tylko dla 1 mg)
Erytrozyna (E 127), lak (tylko dla 1 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata (dla mocy 0,25 mg)
3 lata (dla mocy 0,5 mg i 1 mg)
Po pierwszym otwarciu butelki zawierającej 1000 tabletek: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki Alprazolam Aurovitas są dostępne w blistrach z folii PVC/Poliamid/Aluminium/PVDC i w butelkach z HDPE z wieczkiem z PP, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowania:
Blister: 20, 30, 50 i 60 tabletek.
Butelka z HDPE: 30, 250 i 1000 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27

01-909 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

0,25 mg: 23998
0,5 mg: 23999
1 mg: 24000

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2017-05-18
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2023-05-10

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2026-10-16