

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Alprazolam Grindeks, 0,25 mg, tabletki  
Każda tabletką zawiera 0,25 mg alprazolamu.  
Alprazolam Grindeks, 0,5 mg, tabletki  
Każda tabletką zawiera 0,5 mg alprazolamu.  
Alprazolam Grindeks, 1 mg, tabletki  
Każda tabletką zawiera 1 mg alprazolamu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Alprazolam Grindeks, 0,25 mg, tabletki  
Każda tabletką zawiera 92,5 mg laktozy (jednowodnej) oraz 0,12 mg sodu benzoesanu (E 211).  
Alprazolam Grindeks, 0,5 mg, tabletki  
Każda tabletką zawiera 92,2 mg laktozy (jednowodnej) oraz 0,12 mg sodu benzoesanu (E 211).  
Alprazolam Grindeks, 1 mg, tabletki  
Każda tabletką zawiera 91,7 mg laktozy (jednowodnej) oraz 0,12 mg sodu benzoesanu (E 211).

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Alprazolam Grindeks, 0,25 mg, tabletki  
Biała lub prawie biała, owalna tabletką (10 mm x 5 mm) z linią podziału po jednej stronie i wytłoczonym napisem „0.25” po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.  
Alprazolam Grindeks, 0,5 mg, tabletki  
Jasnoróżowa do różowej, owalna tabletką (10 mm x 5 mm) z linią podziału po jednej stronie i wytłoczonym napisem „0.5” po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.  
Alprazolam Grindeks, 1 mg, tabletki  
Jasnoniebieska do niebieskiej, owalna (10 mm x 5 mm) tabletką z linią podziału po jednej stronie i wytłoczonym napisem „1” po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Alprazolam Grindeks jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu objawowym stanów lękowych u osób dorosłych. Produkt leczniczy Alprazolam Grindeks 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

Dawkę i czas stosowania należy dostosować indywidualnie do reakcji pacjenta, wskazań i nasilenia choroby.

### *Leczenie początkowe*

Na początku leczenia dawka wynosi od 0,25 do 0,5 mg alprazolamu trzy razy na dobę.

### *Leczenie podtrzymujące*

Jeśli to konieczne, całkowitą dawkę dobową można stopniowo zwiększać do maksymalnie od 3 do 4 mg alprazolamu, podzielonych na kilka pojedynczych dawek, przyjmowanych w ciągu całego dnia.

### *Czas trwania leczenia*

Produkt leczniczy Alprazolam Grindeks należy stosować w najmniejszej możliwej skutecznej dawce, przez możliwie najkrótszy czas i maksymalnie przez 2-4 tygodnie, włączając w to proces zmniejszania dawki. Należy często oceniać potrzebę kontynuacji leczenia. Nie zaleca się długotrwałego leczenia. Ryzyko uzależnienia może wzrastać wraz z dawką i czasem trwania leczenia (patrz punkt 4.4).

### *Przerwanie leczenia*

Odstawienie alprazolamu powinno następować stopniowo. Zaleca się, aby dobową dawkę alprazolamu była zmniejszana o nie więcej niż 0,5 mg co trzy dni, by uniknąć objawów odstawienia. Niektórzy pacjenci mogą wymagać jeszcze wolniejszej redukcji dawki.

### **Szczególne grupy pacjentów**

#### *Pacjenci w podeszłym wieku, szczególnie wrażliwi lub pacjenci osłabieni*

Pacjenci w podeszłym wieku i szczególnie wrażliwi lub pacjenci osłabieni powinni otrzymywać mniejszą dawkę. Zalecana dawka wynosi 0,25 mg dwa do trzech razy na dobę i może być stopniowo zwiększana jeśli jest to konieczne i tolerowane.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby*

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, a w razie konieczności dawka powinna być zmniejszona. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie alprazolamu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### *Niewydolność oddechowa*

Stosowanie mniejszej dawki jest również zalecane u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową, ze względu na ryzyko wystąpienia depresji oddechowej.

#### Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa ani skuteczności leczenia alprazolamem dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, dlatego alprazolamu nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Alprazolam Grindeks jest przeznaczony do stosowania doustnego.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- miastenia,
- ciężka niewydolność oddechowa,
- zespół bezdechu sennego,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

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

#### Uwaga

Nie wszystkie stany napięcia, pobudzenia i lęku wymagają leczenia farmakologicznego. Często są one objawami chorób fizycznych lub psychicznych i można sobie z nimi poradzić za pomocą innych środków lub leczenia choroby podstawowej.

### Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem z opioidami

W przypadku jednoczesnego stosowania alprazolamu z opioidami może dochodzić do znacznego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki oraz zgonu. Ze względu na te zagrożenia, jednoczesne przepisywanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny, lub pokrewnych leków, takich jak alprazolam, z opioidami powinno ograniczać się tylko do pacjentów, u których alternatywne sposoby leczenia są niemożliwe.

Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Alprazolam Grindeks jednocześnie z opioidami, należy stosować możliwie najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas (patrz także ogólne zalecenia dotyczące dawkowania w punkcie 4.2).

Pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i uspokojenia. Z tego względu zdecydowanie zalecane jest poinformowanie pacjentów i ich opiekunów (jeśli dotyczy) o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

### Uzależnienie/nadużywanie

Stosowanie benzodiazepin, w tym alprazolamu, może prowadzić do rozwoju uzależnienia psychicznego i fizycznego. Ryzyko uzależnienia zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia. Ryzyko to jest szczególnie zwiększone u pacjentów, którzy w przeszłości byli uzależnieni od alkoholu lub leków. Dotyczy to również zakresu dawek terapeutycznych i niezależnie od obecności czynnika ryzyka.

Ryzyko uzależnienia wzrasta w przypadku jednoczesnego stosowania kilku benzodiazepin, bez względu na działanie przeciwlękowe czy nasenne.

Znanym ryzykiem związanym z alprazolamem i innymi benzodiazepinami jest ich nadużywanie. Pacjentów otrzymujących alprazolam należy odpowiednio monitorować. Występuje ryzyko, że alprazolam zostanie przekazany osobie, której nie został przepisany. Zgłaszano przypadki zgonów związanych z przedawkowaniem, gdy alprazolam był przyjmowany z innymi lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), w tym z opioidami, innymi benzodiazepinami i alkoholem. Ryzyko to należy wziąć pod uwagę podczas przepisywania lub wydawania produktu leczniczego. Aby zminimalizować ryzyko, pacjentom należy przepisywać jak najmniejszą ilość tego produktu leczniczego (patrz punkty 4.2, 4.8 i 4.9).

### *Objawy odstawienia*

W przypadku wystąpienia uzależnienia, nagłe przerwanie leczenia jest związane z wystąpieniem objawów odstawienia. Mogą one obejmować ból głowy, bóle mięśni, skrajny lęk, napięcie, wewnętrzny niepokój, dezorientację, drażliwość. W ciężkich przypadkach mogą pojawić się derealizacja, depersonalizacja, nadwrażliwość słuchowa, drętwienie i swędzenie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i kontakt fizyczny, omamy lub napady padaczki (patrz punkty 4.2 i 4.8).

### *Objaw z odbicia*

Podobnie, jeśli krótkotrwałe leczenie zostanie nagłe przerwane, może wystąpić przejściowy objaw z odbicia, wraz z objawami prowadzącymi do leczenia benzodiazepinami, które mogą nawracać w nasilonej postaci. Możliwe reakcje towarzyszące to chwiejność nastroju, stany lękowe lub zaburzenia snu i niepokój. Objaw z odbicia może również objawiać się jako niebezpieczne reakcje fizyczne i psychiczne, takie jak drgawki i objawowa psychoza (np. majaczenie odstawienne).

Ponieważ ryzyko wystąpienia objawów odstawienia lub objawu z odbicia jest większe w przypadku nagłego przerwania leczenia, zaleca się, aby leczenie kończyć poprzez stopniowe zmniejszanie dawki.

### Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy i nie dłuższy niż 2-4 tygodnie (patrz punkt 4.2). Nie wolno wydłużyć czasu leczenia poza ten okres bez ponownej oceny stanu pacjenta.

Podczas rozpoczynania leczenia właściwe może być poinformowanie pacjenta, że leczenie jest ograniczone czasowo i dokładne wyjaśnienie, w jaki sposób dawka będzie stopniowo zmniejszana. Istnieją dowody wskazujące, że podczas stosowania krótko działających benzodiazepin, zwłaszcza w dużych dawkach, mogą wystąpić objawy odstawienia w odstępie między dawkami. W przypadku stosowania długo działających benzodiazepin ważne jest, aby poinformować pacjenta, że nie powinien zmieniać produktu leczniczego na krótko działającą benzodiazepinę, ponieważ mogą wówczas wystąpić objawy odstawienia.

#### Amnezja

Benzodiazepiny mogą powodować niepamięć następczą; w większości przypadków kilka godzin po przyjęciu produktu leczniczego. Oznacza to, że po przyjęciu produktu leczniczego pacjenci mogą wykonywać czynności, których nie mogą sobie później przypomnieć. Ryzyko to wzrasta wraz z poziomem dawki i może być zmniejszone przez zapewnienie wystarczająco długiego czasu nieprzerwanego snu (7 do 8 godzin).

#### Reakcje psychiczne i „paradoksalne”

Podczas stosowania benzodiazepin, szczególnie u osób w podeszłym wieku i dzieci, mogą wystąpić reakcje psychiczne i „paradoksalne”, takie jak niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresja, urojenia, gniew, koszmary senne, omamy, psychozy, niewłaściwe zachowanie bądź inne zaburzenia zachowania. W wypadku pojawienia się wymienionych objawów stosowanie produktu leczniczego należy przerwać.

#### Tolerancja

Po wielokrotnym podawaniu doustnym benzodiazepin przez kilka tygodni może wystąpić utrata skuteczności (tolerancja).

#### Depresja i myśli samobójcze

Benzodiazepiny i substancje podobne do benzodiazepin nie powinny być przepisywane w monoterapii w leczeniu depresji, ponieważ mogą one przyspieszać lub zwiększać ryzyko samobójstwa. Alprazolam należy stosować ostrożnie, a ilość przepisywanego na receptę produktu leczniczego powinna być ograniczona u pacjentów z oznakami i objawami zaburzenia depresyjnego lub tendencjami samobójczymi.

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

#### Psychozy

Benzodiazepiny nie są wskazane do leczenia podstawowego psychoz.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku i osłabieni*

Benzodiazepiny i podobnie działające substancje powinny być stosowane ostrożnie u osób w podeszłym wieku, ze względu na ryzyko uspokojenia i (lub) osłabienia układu mięśniowo-szkieletowego, które mogą prowadzić do upadków, często z poważnymi skutkami w tej grupie pacjentów. Zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, w celu zapobieżenia wystąpieniu ataksji lub nadmiernego uspokojenia.

##### *Zaburzenia czynności nerek lub wątroby*

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby, a w razie konieczności dawka powinna być zmniejszona. Benzodiazepin nie należy stosować do leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ zwiększa to ryzyko wystąpienia encefalopatii.

##### *Niewydolność oddechowa*

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

##### *Nadużywanie alkoholu lub leków w przeszłości*

Należy zachować szczególną ostrożność, stosując benzodiazepiny u pacjentów nadużywających w przeszłości alkoholu lub leków.

#### Substancje pomocnicze

##### *Laktoza*

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

##### *Sód*

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

##### *Sodu benzoesan*

Ten produkt leczniczy zawiera 0,12 mg sodu benzoesanu w każdej tabletkie.

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

#### Interakcje farmakodynamiczne

##### *Alkohol*

Jednoczesne stosowanie benzodiazepin z alkoholem wykazuje efekt addytywny. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego przyjmowania z alkoholem. Połączenie z alkoholem nasila działanie uspokajające alprazolamu.

##### *Psychotropowe produkty lecznicze*

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania alprazolamu jednocześnie z innymi lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy. Może wystąpić nasilenie ośrodkowego działania depresyjnego, a jednoczesne stosowanie benzodiazepin z innymi lekami działającymi depresyjnie na OUN lub psychotropowymi produktami leczniczymi, takimi jak leki przeciwpyschotyczne (neuroleptyki), nasenne, przeciwlękowe/uspokajające, przeciwd depresyjne, narkotyczne leki przeciwbólowe (np. opioidy), leki przeciwpadaczkowe, środki znieczulające i uspokajające leki przeciwhistaminowe, wykazuje efekt addytywny.

Jednak podczas przyjmowania alprazolamu w połączeniu z narkotycznymi lekami przeciwbólowymi może wystąpić silna euforia, co może prowadzić do nasilenia uzależnienia psychicznego.

##### *Klozapina*

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

##### *Opioidy*

Jednoczesne stosowanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leków o podobnym działaniu, takich jak alprazolam z opioidami, zwiększa ryzyko nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu ze względu na dodatkowy efekt depresyjny na OUN. Dawkowanie i czas równoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

Szczególną ostrożność należy zachować podczas stosowania produktów leczniczych wywołujących depresję oddechową, takich jak opioidy (leki przeciwbólowe, przeciwkaszłowe lub stosowane w farmakologicznej terapii zastępczej). Jest to szczególnie ważne w przypadku osób w podeszłym wieku.

#### Interakcje farmakokinetyczne

##### *Inhibitory CYP3A4*

Interakcje farmakokinetyczne mogą wystąpić podczas podawania alprazolamu razem z produktami leczniczymi hamującymi działanie enzymu wątrobowego CYP3A4 poprzez zwiększenie stężenia alprazolamu w osoczu. Alprazolam należy zatem stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących te produkty lecznicze, a w przypadku jednoczesnego stosowania takich produktów leczniczych może być konieczne zmniejszenie dawki.

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 nasilać działanie depresyjne alprazolamu na ośrodkowy układ nerwowy, a odstawienie itrakonazolu może osłabiać terapeutyczną skuteczność alprazolamu.

Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, inhibitory proteazy wirusa HIV, nie jest zalecane. Jeśli jednak jednoczesne stosowanie alprazolamu i silnego inhibitora CYP3A4 jest konieczne, dawkę alprazolamu należy zmniejszyć o połowę lub jedną trzecią.

Leczenie fluwoksaminą wydłuża okres półtrwania alprazolamu z 20 do 34 godzin i podwaja stężenie alprazolamu w osoczu. W leczeniu skojarzonym, zaleca się stosowanie połowy dawki alprazolamu.

Fluoksetyna wykazuje umiarkowane działanie hamujące metabolizm alprazolamu, powodując zwiększenie jego stężenia w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowania nasila się zatem wpływ alprazolamu na psychomotorykę. Może być konieczne dostosowanie dawki.

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

Inne inhibitory CYP3A4, które mogą zwiększać stężenie alprazolamu w osoczu, to klarytromycyna, telitromycyna, diltiazem i flukonazol. Może być konieczne zmniejszenie dawki.

Cymetydyna zmniejsza klirens alprazolamu, co może nasilać jego działanie. Znaczenie kliniczne interakcji nie zostało jeszcze ustalone.

#### *Leki indukujące CYP3A4*

Ponieważ alprazolam jest metabolizowany przez CYP3A4, leki indukujące ten enzym mogą nasilać metabolizm alprazolamu.

Interakcje obejmujące inhibitory proteazy wirusa HIV (np. rytonawir) i alprazolam są złożone i zależne od czasu. Krótkotrwale podawane małe dawki rytonawiru powodowały znaczne zmniejszenie 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.

Pacjenci leczeni jednocześnie alprazolamem i teofiliną uzyskują znacznie niższe stężenie alprazolamu w osoczu niż pacjenci leczeni wyłącznie alprazolamem, co może być spowodowane indukowanym metabolizmem. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie zostało jeszcze określone.

Wydaje się, że karbamazepina indukuje metabolizm alprazolamu, powodując osłabienie jego działania. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie zostało jeszcze określone. Podobnych efektów można oczekiwać w przypadku jednoczesnego podawania ryfampicyny lub ziela dziurawca zwyczajnego.

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

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

Pacjent powinien być przygotowany na nasilenie działania zwiotczającego mięśnie (ryzyko upadków) w przypadku stosowania alprazolamu podczas leczenia lekiem zwiotczającym mięśnie, zwłaszcza na początku leczenia.

Stężenie imipraminy i jej metabolitu desmetyloimipraminy w osoczu może wzrosnąć o 30% podczas jednoczesnego podawania z alprazolamem z powodu zahamowania metabolizmu.

*Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę alprazolamu*

Należy unikać następujących połączeń:

Dekstropropoksyfen może hamować metabolizm/zmniejszać klirens alprazolamu, powodując zwiększenie stężenia alprazolamu w osoczu, a tym samym nasilenie działania alprazolamu. Należy unikać jednoczesnego leczenia dekstropropoksyfenem.

Nefazodon hamuje utlenianie alprazolamu za pośrednictwem CYP3A4, co powoduje podwojenie stężenia alprazolamu w osoczu i ryzyko nasilenia działania na ośrodkowy układ nerwowy. W związku z tym zaleca się zmniejszenie dawki alprazolamu do połowy dawki podczas podawania w skojarzeniu.

Interakcje, które należy wziąć pod uwagę w przypadku konieczności dostosowania dawki:

Środki antykoncepcyjne: tabletki antykoncepcyjne mogą hamować metabolizm benzodiazepin, w tym utlenianie alprazolamu, co może skutkować wyższym stężeniem w osoczu i nasileniem działania alprazolamu.

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

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

##### Ciąża

Ocena ryzyka wystąpienia wad rozwojowych oraz wpływu na rozwój i zachowanie we wczesnym dzieciństwie u ludzi nie jest możliwa ze względu na małą liczbę przypadków i niewystarczającą dokumentację.

Liczne dane z badań kohortowych wskazują, że przyjmowanie benzodiazepin we wczesnym okresie ciąży (1. trymestr) nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem poważnych wad rozwojowych. Jednak niektóre epidemiologiczne badania kliniczno-kontrolne wykazały dowody na zwiększone ryzyko rozszczepu podniebienia.

Dane wskazują, że po leczeniu matki benzodiazepinami ryzyko rozszczepu podniebienia u dziecka wynosi mniej niż 2 na 1000 przypadków, przy czym naturalny wskaźnik takich wad w populacji ogólnej wynosi około 1 na 1000 przypadków.

Leczenie dużymi dawkami benzodiazepin w drugim i (lub) trzecim trymestrze ciąży powoduje ograniczenie ruchów płodu oraz wahania rytmu serca płodu.

Istnieją doniesienia o przypadkach wad rozwojowych i upośledzenia umysłowego u dzieci narażonych prenatalnie po przedawkowaniu lub zatruciu benzodiazepinami.

Jeśli z ważnych przyczyn medycznych alprazolam jest stosowany, nawet w małych dawkach, w późnym okresie ciąży lub podczas porodu, można spodziewać się wpływu na noworodka, takiego jak hipotonia osiowa, zmniejszone napięcie mięśniowe i słaby odruch ssania prowadzący do słabego przyrostu masy ciała (zespół wiotkiego niemowlęcia). Takie objawy są odwracalne i mogą trwać od 1 do 3 tygodni, w zależności od okresu półtrwania leku w fazie eliminacji.

Przy dużych dawkach u noworodków może wystąpić niewydolność oddechowa lub zatrzymanie oddechu i hipotermia. Ponadto, objawy odstawienia, takie jak nadpobudliwość, niepokój i drżenie, mogą być obserwowane kilka dni po urodzeniu, nawet jeśli nie obserwuje się zespołu wiotkiego dziecka. Pojawienie się poporodowych objawów odstawienia zależy od okresu półtrwania substancji.

Alprazolamu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia alprazolamem. Jeśli alprazolam jest stosowany podczas ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania alprazolamu, pacjentka powinna zostać poinformowana o potencjalnym zagrożeniu dla płodu. Jeśli leczenie produktem leczniczym Alprazolam Grindeks jest konieczne

w ostatnim okresie ciąży lub podczas porodu, należy unikać stosowania dużych dawek i monitorować możliwe objawy odstawienia i (lub) zespół wiotkiego dziecka u noworodka.

#### Karmienie piersią

Alprazolam w małej ilości przenika do mleka matki, gdzie jest kumulowany. W związku z tym nie należy stosować produktu leczniczego Alprazolam Grindeks podczas karmienia piersią. Jeśli wielokrotne lub wysokie dawki produktu leczniczego Alprazolam Grindeks są ściśle wskazane podczas karmienia piersią, konieczne jest zaprzestanie karmienia.

Noworodki metabolizują benzodiazepiny znacznie wolniej niż dorośli.

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

Produkt leczniczy Alprazolam Grindeks wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Nadmierne uspokojenie, amnezja, zmniejszona zdolność koncentracji i zaburzona czynność mięśni mogą mieć niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dotyczy to szczególnie początku leczenia, okresu po zwiększeniu dawki, po niewystarczającym czasie snu oraz w połączeniu z alkoholem lub innymi środkami działającymi depresyjnie na OUN (patrz punkt 4.5).

#### **4.8 Działania niepożądane**

W zależności od indywidualnej wrażliwości pacjenta i przyjmowanej dawki mogą wystąpić następujące działania niepożądane, zwłaszcza na początku leczenia:

stępienie emocjonalne, niepewność ruchów i chodu (ryzyko upadków, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku), zaburzenia widzenia, następstwa dnia kolejnego (zawroty głowy, zmniejszona responsywność, itp.), zaburzenia autonomicznego układu nerwowego (dysfunkcja pęcherza moczowego).

Z reguły objawy te ustępują po wielokrotnym użyciu.

Rzadko może wystąpić depresja oddechowa, zwłaszcza w nocy.

Następujące kategorie są używane do wyrażania częstotliwości występowania działań niepożądanych:

| <b>Bardzo często</b><br>(≥1/10)            | <b>Często</b><br>(≥1/100 do<br><1/10)                                                                               | <b>Niezbyt często</b><br>(≥1/1 000 do<br><1/100)                                                    | <b>Rzadko</b><br>(≥1/10,000 do<br><1/1 000) | <b>Bardzo<br/>rzadko</b><br>(<1/10 000) | <b>Częstość nieznana</b><br>(częstość nie może być<br>określona na podstawie<br>dostępnych danych)                         |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>        |                                                                                                                     |                                                                                                     |                                             |                                         |                                                                                                                            |
|                                            |                                                                                                                     |                                                                                                     |                                             |                                         | Hiperprolaktynemia*                                                                                                        |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i> |                                                                                                                     |                                                                                                     |                                             |                                         |                                                                                                                            |
|                                            | Zmniejszenie<br>apetytu                                                                                             |                                                                                                     |                                             |                                         |                                                                                                                            |
| <i>Zaburzenia psychiczne</i>               |                                                                                                                     |                                                                                                     |                                             |                                         |                                                                                                                            |
| Depresja                                   | Splątanie,<br>dezorientacja,<br>zmniejszenie<br>libido, lęk,<br>bezsennność,<br>nerwowość,<br>zwiększone<br>libido* | Mania* (patrz<br>punkt 4.4),<br>omamy*,<br>wściekłość*,<br>podniecenie*,<br>uzależnienie od<br>leku |                                             |                                         | Hipomania*, agresja*,<br>wrogość*, nieprawid-<br>łowe myślenie*,<br>nadpobudliwość<br>psychoruchowa*,<br>nadużywanie leku* |

| <b>Bardzo często</b><br>( $\geq 1/10$ )                                                                                  | <b>Często</b><br>( $\geq 1/100$ do<br><1/10)                                                                         | <b>Niezbyt często</b><br>( $\geq 1/1\ 000$ do<br><1/100) | <b>Rzadko</b><br>( $\geq 1/10\,000$ do<br><1/1 000) | <b>Bardzo<br/>rzadko</b><br>(<1/10 000) | <b>Częstość nieznana</b><br>(częstość nie może być<br>określona na podstawie<br>dostępnych danych) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i>                                                                                       |                                                                                                                      |                                                          |                                                     |                                         |                                                                                                    |
| Nadmierne<br>uspokojenie,<br>senność,<br>ataksja,<br>zaburzenia<br>pamięci,<br>dysartria,<br>zawroty głowy,<br>ból głowy | Zaburzenia<br>koordynacji,<br>zaburzenia<br>równowagi,<br>deficyt uwagi,<br>nadmierna<br>senność,<br>letarg, drżenie | Amnezja                                                  |                                                     |                                         | Zaburzenia autono-<br>micznego układu<br>nerwowego*, dystonia*                                     |
| <i>Zaburzenia oka</i>                                                                                                    |                                                                                                                      |                                                          |                                                     |                                         |                                                                                                    |
|                                                                                                                          | Niewyraźne<br>widzenie                                                                                               |                                                          |                                                     |                                         |                                                                                                    |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>                                                                                        |                                                                                                                      |                                                          |                                                     |                                         |                                                                                                    |
| Zaparcia,<br>suchość<br>w jamie ustnej                                                                                   | Nudności                                                                                                             | Wymioty                                                  |                                                     |                                         | Zaburzenia żołądka<br>i jelit*                                                                     |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>                                                                              |                                                                                                                      |                                                          |                                                     |                                         |                                                                                                    |
|                                                                                                                          |                                                                                                                      |                                                          |                                                     |                                         | Zapalenie wątroby*,<br>zaburzenia czynności<br>wątroby*, żółtaczka*                                |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>                                                                              |                                                                                                                      |                                                          |                                                     |                                         |                                                                                                    |
|                                                                                                                          | Zapalenie<br>skóry*                                                                                                  |                                                          |                                                     |                                         | Obrzęk naczynio-<br>ruchowy*, reakcja<br>nadwrażliwości<br>na światło*                             |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>                                                                 |                                                                                                                      |                                                          |                                                     |                                         |                                                                                                    |
|                                                                                                                          |                                                                                                                      | Osłabienie<br>mięśni                                     |                                                     |                                         |                                                                                                    |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>                                                                                 |                                                                                                                      |                                                          |                                                     |                                         |                                                                                                    |
|                                                                                                                          |                                                                                                                      | Nietrzymanie<br>moczu*                                   |                                                     |                                         | Zatrzymanie moczu*                                                                                 |
| <i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>                                                                            |                                                                                                                      |                                                          |                                                     |                                         |                                                                                                    |
|                                                                                                                          | Zaburzenia<br>czynności<br>seksualnych*                                                                              | Zaburzenia<br>miesiączkowa-<br>nia*                      |                                                     |                                         |                                                                                                    |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>                                                                       |                                                                                                                      |                                                          |                                                     |                                         |                                                                                                    |
| Zmęczenie,<br>drażliwość                                                                                                 |                                                                                                                      | Zespół<br>odstawienia<br>leku*                           |                                                     |                                         | Obrzęki obwodowe*                                                                                  |
| <i>Badania diagnostyczne</i>                                                                                             |                                                                                                                      |                                                          |                                                     |                                         |                                                                                                    |

| <b>Bardzo często</b><br>( $\geq 1/10$ ) | <b>Często</b><br>( $\geq 1/100$ do<br><1/10) | <b>Niezbyt często</b><br>( $\geq 1/1\,000$ do<br><1/100) | <b>Rzadko</b><br>( $\geq 1/10\,000$ do<br><1/1\,000) | <b>Bardzo<br/>rzadko</b><br>(<1/10\,000) | <b>Częstość nieznana</b><br>(częstość nie może być<br>określona na podstawie<br>dostępnych danych) |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | Zmiany wagi                                  |                                                          |                                                      |                                          | Zwiększone ciśnienie<br>wewnątrzgałkowe*                                                           |

\*działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu

#### Uzależnienie i objawy odstawienia

Stosowanie benzodiazepin (nawet w dawkach terapeutycznych) może prowadzić do rozwoju uzależnienia fizycznego i psychicznego: przerwanie leczenia może spowodować wystąpienie objawów odstawienia oraz objawu z odbicia (patrz punkt 4.4). Objawy odstawienia mogą obejmować od łagodnej dysforii i bezsenności do poważnego zespołu odstawienia, który może obejmować skurcze brzucha i mięśni, wymioty, potliwość, drżenie i drgawki.

Donoszono o nadużywaniu benzodiazepin (patrz punkt 4.4).

#### Amnezja

Benzodiazepiny mogą powodować niepamięć następczą (luki w pamięci przez pewien czas po spożyciu) (patrz punkt 4.4).

#### Reakcje psychiczne i „paradoksalne”

Podczas stosowania benzodiazepin, szczególnie u osób w podeszłym wieku oraz dzieci, może wystąpić reakcja paradoksalna: niepokój ruchowy, pobudzenie psychoruchowe, drażliwość, agresja, urojenia, gniew, koszmary senne, omamy, psychozy, niewłaściwe zachowanie bądź inne zaburzenia zachowania. W wypadku pojawienia się wymienionych objawów stosowanie produktu leczniczego należy przerwać.

#### Depresja

W czasie stosowania benzodiazepin może ujawnić się obecna wcześniej depresja (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.

### **4.9 Przedawkowanie**

#### Objawy

Przedawkowanie alprazolamu nie powinno stanowić zagrożenia dla życia, chyba że w połączeniu z innymi środkami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, takimi jak opioidy, inne benzodiazepiny i alkohol.

W leczeniu przedawkowania należy zawsze brać pod uwagę, że wiele różnych substancji zostało zażytych w tym samym czasie (zatrucie skojarzone). W przypadku przedawkowania benzodiazepin, w tym alprazolamu, zwykle dochodzi do depresji ośrodkowego układu nerwowego w różnym stopniu, co przejawia się występowaniem objawów od senności do śpiączki włącznie. W łagodnych przypadkach objawami mogą być senność, niewyraźna mowa, splątanie i letarg; w cięższych

przypadkach objawy mogą obejmować ataksję, hipotonię, niedociśnienie, depresję oddechową, rzadko śpiączkę, a bardzo rzadko zgon.

#### Toksyczność

Stężenia alprazolamu we krwi odnotowane w przypadku śmiertelnych zatruc u ludzi są niezwykle zmienne. Toksyczne stężenia alprazolamu w osoczu wahają się od 0,1 do 0,4 µg/mL, podczas gdy niektóre zgłoszenia wskazują, że stężenie alprazolamu we krwi po śmierci wynosiło od 2,1 do 2,3 µg/mL.

#### Leczenie

Podstawą leczenia ostrego przedawkowania alprazolamu jest opieka wspomagająca, która może obejmować zabezpieczenie drożności dróg oddechowych, monitorowanie funkcji oddechowych i krążeniowych. Należy zapewnić pacjentowi możliwość dożylnego (iv.) podawania płynów. Pacjenci z łagodniejszymi objawami zatrucia, którzy są nadal przytomni, powinni mieć możliwość snu pod obserwacją lekarską. Jeśli pacjent jest przytomny, węgiel aktywowany może zostać podany w ciągu godziny od spożycia produktu leczniczego w celu zmniejszenia wchłaniania, ale należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka (ze względu na ryzyko aspiracji). Wymuszona diureza lub hemodializa nie są skuteczne.

W ciężkich przypadkach flumazenil (specyficzny antagonist benzodiazepin) może być stosowany wspomagająco w leczeniu zaburzeń czynności układu oddechowego związanych z przedawkowaniem. Flumazenil może zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: pochodne benzodiazepiny, kod ATC: N05BA12

Alprazolam jest substancją psychotropową z klasy 1,4-triazolobenzodiazepin i wiąże się z wysokim powinowactwem ze specyficznymi receptorami benzodiazepinowymi w ośrodkowym układzie nerwowym. Alprazolam nasila hamowanie neuronalne pośredniczone przez kwas gamma-aminomasłowy. Dzięki temu wykazuje właściwości tłumiące napięcie, pobudzenie i lęk, a także działanie uspokajające i nasenne. Ponadto alprazolam wykazuje właściwości miorelaksacyjne i przeciwdrgawkowe.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Alprazolam jest szybko i dobrze wchłaniany po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 1 do 2 godzin po pojedynczym podaniu doustnym. Biodostępność alprazolamu wynosi 80%.

#### Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi od 70 do 80%. Średnia objętość dystrybucji wynosi od 1,0 do 1,2 L/kg mc. i jest znacznie większa u pacjentów otyłych.

#### Metabolizm

Oprócz niezmetyabolizowanego alprazolamu (około 20%), alfa-hidroksyalprazolam (około 17%) i pochodna benzofenonu są wydalone jako główne metabolity. Ponadto zidentyfikowano wiele innych metabolitów. Aktywność farmakologiczna alfa-hidroksyalprazolamu wynosi około 50% w porównaniu z alprazolamem. Pochodna benzofenonu nie wykazuje aktywności farmakologicznej. Ze względu na ich niskie stężenie jest prawdopodobne, że metabolity w niewielkim stopniu przyczyniają się do efektu terapeutycznego.

Alprazolam przenika przez barierę łożyskową i jest wydzielany z mlekiem matki.

#### Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji po pojedynczym podaniu wynosi od 12 do 15 godzin. Okres półtrwania dwóch głównych metabolitów jest taki sam jak alprazolamu. Około 20% dawki jest wydalone w postaci niezmienionej przez nerki.

#### *Farmakokinetyka w szczególnych populacjach pacjentów*

##### Osoby w podeszłym wieku

Okres półtrwania w fazie eliminacji może być wydłużony u mężczyzn w podeszłym wieku.

##### Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ nerki stanowią główny narząd wydalniczy, w przypadku zaburzenia czynności nerek można spodziewać się wydłużenia okresu półtrwania w fazie eliminacji.

##### Zaburzenia czynności wątroby

W przypadku zaburzeń czynności wątroby należy spodziewać się opóźnionego metabolizmu substancji czynnej i wydłużenia okresu półtrwania w fazie eliminacji.

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

W badaniach na szczurach wykazano po podawaniu doustnym alprazolamu przez 24 miesiące wykazano tendencję do zależnego od dawki wzrostu częstości występowania zaćmy (samice) i wrastania naczyń w rogówkę (samce). W badaniach toksyczności przewlekłej prowadzonych przez 12 miesięcy na psach obserwowano napady drgawek po podaniu wysokich dawek doustnych, czasem zakończone zgonem. Znaczenie tych danych dla ludzi jest niejasne.

Badania mutagenności alprazolamu były negatywne. Długoterminowe badania na szczurach i myszach nie wykazały rakotwórczego potencjału alprazolamu.

U zwierząt doświadczalnych nie stwierdzono zaburzenia płodności samców i samic, chociaż w doświadczeniach na zwierzętach wykazano, że alprazolam przenika przez łożysko. W badaniach na szczurach i królikach zaobserwowano działanie letalne dla zarodka i wady rozwojowe szkieletu po podaniu bardzo wysokich dawek. Brak danych dotyczących rozwoju około- i pourodzeniowego po podaniu alprazolamu. Istnieją jednak doniesienia o zaburzeniach zachowania u potomstwa gryzoni narażonych na działanie alprazolamu.

Badania na zwierzętach z użyciem alprazolamu wykazały toksyczność reprodukcyjną.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Celuloza, mikrokrystaliczna (E 460)  
Skrobia kukurydziana, wstępnie żelowana  
Sodu dokuzynian  
Sodu benzoesan (E 211)  
Magnezu stearynian (E 572)  
Krzemionka koloidalna bezwodna (E 551)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172) (tylko tabletki 0,5 mg)  
Indygotyna, lak (E 132) (tylko tabletki 1 mg)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

tabletki 0,25 mg,: 18 miesięcy

tabletki 0,5 mg: 2 lata

tabletki 1 mg: 2 lata

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC//Aluminium zawierające 10, 20, 30, 50, 60 lub 100 tabletek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

AS GRINDEKS

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Łotwa

Tel: +371 67083205

Faks: +371 67083505

E-mail: grindeks@grindeks.com

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

Alprazolam Grindeks, 0,25 mg, tabletki: Pozwolenie nr:

Alprazolam Grindeks, 0,5 mg, tabletki: Pozwolenie nr:

Alprazolam Grindeks, 1 mg, tabletki: Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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