

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Afobam, 0,25 mg, tabletki

Afobam, 0,5 mg, tabletki

Afobam, 1 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Afobam, 0,25 mg, tabletki: każda tabletki zawiera 0,25 mg alprazolamu (*Alprazolamum*).

Afobam, 0,5 mg, tabletki: każda tabletki zawiera 0,5 mg alprazolamu (*Alprazolamum*).

Afobam, 1 mg, tabletki: każda tabletki zawiera 1 mg alprazolamu (*Alprazolamum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 96 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Afobam, 0,25 mg tabletki: białe lub żółtawobiałe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki z linią dzielącą po jednej stronie i napisem „E” oraz „311” po drugiej stronie.

Afobam, 0,5 mg tabletki: jasnożółte, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki z linią dzielącą po jednej stronie i napisem „E” oraz „312” po drugiej stronie.

Afobam, 1 mg tabletki: jasnoróżowe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki z linią dzielącą po jednej stronie i napisem „E” oraz „313” po drugiej stronie.

Tabletki można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Afobam jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu objawowym:

- zaburzenia lękowego uogólnionego
- zaburzenia depresyjnego i lękowego mieszanego
- zaburzenia lękowego z napadami lęku
- zaburzenia lękowego w postaci fobii

Produkt leczniczy Afobam jest wskazany tylko w sytuacjach, w których objawy są nasilone, zaburzają prawidłowe funkcjonowanie lub są bardzo uciążliwe dla pacjenta.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany do leczenia stanów napięcia i niepokoju związanych ze stresem w codziennym życiu.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie powinno trwać jak najkrócej. Należy regularnie oceniać stan pacjenta i potrzebę przedłużania leczenia, szczególnie jeśli nasilenie objawów występujących u pacjenta zmniejsza się lub objawy ustępują. Całkowity czas leczenia nie powinien przekraczać 8 do 12 tygodni, włączając w to okres zmniejszania dawki.

Należy ocenić stan psychiczny pacjenta nie później niż 4 tygodnie od rozpoczęcia terapii w celu ustalenia konieczności kontynuowania leczenia.

W niektórych przypadkach może być konieczne przedłużenie okresu stosowania leku. Nie należy tego jednak robić bez wcześniejszej oceny stanu pacjenta przez specjalistę.

W razie stosowania długotrwałego istnieje ryzyko rozwinięcia zależności lekowej (niekorzystny stosunek korzyści do zagrożeń).

Optymalne dawkowanie produktu leczniczego Afobam powinno być ustalane indywidualnie na podstawie nasilenia objawów choroby oraz indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie. W razie wystąpienia nasilonych działań niepożądanych po podaniu dawki początkowej, konieczne jest zmniejszenie dawki.

U nielicznych pacjentów, którzy wymagać będą podawania większych dawek niż zalecane, dawkowanie należy zwiększać stopniowo, większą dawkę podając wieczorem, by uniknąć działań niepożądanych. Pacjenci, którzy wcześniej nie przyjmowali leków psychotropowych, wymagają podawania mniejszych dawek aniżeli pacjenci uprzednio przyjmujący leki uspokajające, przeciwdepresyjne lub nasenne oraz osoby uzależnione od alkoholu.

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

Leczenie objawowe zaburzenia lękowego uogólnionego oraz zaburzenia depresyjnego i lękowego mieszanego

Zalecana dawka początkowa to 0,25 lub 0,5 mg podawana trzy razy na dobę. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 4 mg, podawanej w dawkach podzielonych.

Leczenie objawowe zaburzenia lękowego z napadami lęku i zaburzenia lękowego w postaci fobii

Zalecana dawka początkowa to 0,5 mg lub 1 mg przed snem.

W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, dawkę można zwiększyć nie więcej niż o 1 mg w odstępach 3-4 dni. Dodatkowe dawki można podawać w 3-4 dawkach podzielonych na dobę.

W badaniach klinicznych średnia dawka wynosiła od 4 mg do 8 mg. Jedynie w wyjątkowych przypadkach konieczne było podanie maksymalnej dawki wynoszącej 10 mg.

Przerwanie leczenia

Ponieważ leczenie jest objawowe, po jego zakończeniu objawy mogą nawrócić. Dawkę produktu leczniczego Afobam należy zmniejszać stopniowo, najlepiej o 0,5 mg co trzy dni. U niektórych pacjentów może okazać się konieczne jeszcze wolniejsze zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku lub wyniszczonych.

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

W razie potrzeby dawkę można stopniowo zwiększać w zależności od tolerancji leczenia.

W razie wystąpienia działań niepożądanych, dawkę początkową należy zmniejszyć.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Stosowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby jest przeciwwskazane.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne benzodiazepiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- *Myasthenia gravis*
- Ciężka niewydolność oddechowa
- Zespół bezdechu nocnego
- Ciężka niewydolność wątroby

Nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tolerancja leku

Tolerancja lub konieczność zwiększania dawki w celu uzyskania tej samej skuteczności rzadko ma miejsce w przypadku stosowania alprazolamu, choć jest możliwa. Zjawisko tolerancji wykazano dla działania uspokajającego alprazolamu, lecz nie przeciwlękowego. Po wielokrotnym stosowaniu produktu leczniczego przez kilka tygodni może wystąpić zmniejszenie skuteczności nasennego działania benzodiazepin.

Uzależnienie

W trakcie stosowania benzodiazepin, w tym alprazolamu, może dojść do rozwoju uzależnienia psychicznego lub fizycznego. Ryzyko uzależnienia zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku przepisywania benzodiazepin pacjentom skłonny do nadużywania leków (w tym narkotyków) i alkoholu, gdyż ci pacjenci są szczególnie predysponowani do rozwoju uzależnienia. Uzależnienie może wystąpić po dawkach terapeutycznych i (lub) u pacjentów bez indywidualnych czynników ryzyka. Ryzyko uzależnienia zwiększa się w trakcie jednoczesnego stosowania kilku benzodiazepin, niezależnie od wskazań przeciwlękowych czy nasennych. Obserwowano również przypadki nadużywania leku.

Objawy odstawienia

W przypadku zależności psychicznej, nagłe przerwanie leczenia jest związane z wystąpieniem objawów odstawienia. Mogą one obejmować: ból głowy, bóle mięśni, skrajny lęk, napięcie, niepokój, dezorientację, drażliwość. W niektórych przypadkach mogą pojawić się: derealizacja, depersonalizacja, nadwrażliwość słuchowa, drętwienie i swędzenie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i dotyk, halucynacje lub napady padaczki.

Objawy powyższe stwierdzano jednak również po nagłym odstawieniu benzodiazepin podawanych w dawkach leczniczych. Kiedy u pacjentów z zaburzeniami lękowymi z napadami paniki bądź podobnymi zaburzeniami leczenie przerywa się, nawracające wtedy objawy choroby bardzo przypominają objawy odstawienia. Mogą im towarzyszyć inne objawy, takie jak zmienny nastrój, lęk lub zaburzenia snu i niepokój.

Szybkie zmniejszanie dawki benzodiazepin (w tym alprazolamu) lub nagłe ich odstawienie może prowadzić do pojawienia się takich działań niepożądanych, jak zjawisko odbicia czy objawy odstawienia (patrz punkt 4.8). Dawka powinna być zatem zmniejszana stopniowo (patrz punkt 4.2).

Zwiększone ryzyko samobójstw i zachowań samobójczych

W przypadku pacjentów z depresją z tendencjami samobójczymi należy zastosować odpowiednie środki ostrożności, a lek zapisywać w odpowiedniej wyliczonej ilości.

Stwierdzono związek pomiędzy zespołem lęku napadowego oraz podobnymi zaburzeniami a dużą pierwotną lub wtórną depresją, oraz zwiększoną liczbą samobójstw u pacjentów nieleczonych.

W związku z tym w przypadku stosowania produktu Afobam u pacjentów z depresją lub pacjentów, których podejrzewa się o skryte wyobrażenia lub plany samobójcze, konieczne jest podjęcie tych samych środków ostrożności, co w trakcie stosowania innych leków psychotropowych.

Dzieci i młodzież

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

Podczas leczenia alprazolamem pacjentów z depresją zgłaszano przypadki manii i hipomanii.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy i nie powinien przekraczać 8 do 12 tygodni, włączając w to okres zmniejszania dawki (patrz punkt 4.2). Wydłużenie tego okresu wymaga powtórnej oceny stanu pacjenta.

W momencie rozpoczęcia leczenia, należy poinformować pacjenta o konieczności ograniczenia czasu trwania terapii i stopniowego zmniejszania dawki podczas odstawiania. Ponadto ważne, aby pacjent był świadomy możliwości wystąpienia objawów odstawiania, to pozwoli zmniejszyć jego lęk, gdy ewentualnie wystąpią w trakcie odstawiania produktu leczniczego. Istnieją oznaki wskazujące, że w przypadku benzodiazepin o krótkim czasie działania reakcje z odstawiania mogą wystąpić w przerwie między dawkami, szczególnie, jeśli pacjent otrzymuje duże dawki leku. W razie stosowania benzodiazepin o długim czasie działania ważne jest uprzedzenie pacjenta przed zmianą na benzodiazepiny o krótkim czasie działania, że mogą rozwinąć się objawy odstawiania.

Zwykle benzodiazepiny podaje się doraźnie lub krótkotrwale. Działanie na organizm jest zatem krótkie. W innych przypadkach stan zdrowia pacjenta wymaga przedłużenia okresu leczenia. W przypadku długotrwałego stosowania benzodiazepin konieczność kontynuowania leczenia powinna być okresowo weryfikowana przez lekarza prowadzącego. Długotrwałe stosowanie leku może bez wątpienia prowadzić do rozwoju uzależnienia psychicznego.

Niepamięć

Podobnie jak i inne pochodne benzodiazepiny, alprazolam może wywoływać amnezję następczą.

Objawy amnezji następczej występują najczęściej kilka godzin po przyjęciu leku. W takim przypadku należy zapewnić pacjentowi 7 do 8 godzin nieprzerwanego snu (patrz punkt 4.8).

Reakcje psychiczne i paradoksalne

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

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

Szczególne grupy pacjentów

W przypadku pacjentów z ostrą jaskrą z zamkniętym kątem przesączania należy zastosować odpowiednie środki ostrożności.

U pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, aby zapobiec wystąpieniu ataksji lub nadmiernej sedacji.

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

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

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

Benzodiazepiny nie są wskazane w podstawowym leczeniu psychoz.

U pacjentów z ciężką depresją lub z zaburzeniem depresyjnym i lękowym mieszanym, nie należy stosować benzodiazepin ani pochodnych benzodiazepin w monoterapii depresji, ponieważ może to zwiększać ryzyko prób samobójczych. Podawanie leku pacjentom z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi depresji lub pacjentom ze skłonnościami samobójczymi wymaga szczególnej ostrożności i przepisywania odpowiedniej ilości leku.

Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku stosowania benzodiazepin u pacjentów uzależnionych od alkoholu lub leków w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

Interakcje

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

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem z opioidami

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Afobam z opioidami może prowadzić do znacznego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki oraz zgonu. Ze względu na te zagrożenia, jednoczesne przepisywanie leków o działaniu uspokajającym, takich jak benzodiazepiny lub podobnych leków, takich jak Afobam, z opioidami powinno być zarezerwowane tylko dla pacjentów, u których nie jest możliwe leczenie alternatywne. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Afobam 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 objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i uspokojenia. Z tego względu zdecydowanie zalecane jest poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Każda tabletkę produktu leczniczego Afobam zawiera laktozę jednowodną.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Nie wolno spożywać alkoholu w czasie stosowania leku Afobam..

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

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

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

Inhibitory CYP3A

Leki hamujące niektóre enzymy wątrobowe (w szczególności układ enzymatyczny cytochromu P450 CYP3A4) mogą zwiększać stężenie alprazolamu i nasilać jego działanie. Dane dotyczące alprazolamu uzyskane z badań klinicznych, badań *in vitro* alprazolamu, badań klinicznych dotyczących produktów metabolizowanych w podobny sposób jak alprazolam, wskazują na różne stopnie interakcji i możliwe interakcje alprazolamu z innymi lekami.

Wymienione poniżej zalecenia oparto na wynikach kilku badań naukowych.

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

Induktory CYP3A4

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

- Interakcje pomiędzy inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawirem) a alprazolamem są złożone i zależą od czasu trwania leczenia. Krótkotrwałe podawanie małych dawek rytonawiru prowadziło do znacznego obniżenia klirensu alprazolamu, wydłużenia okresu półtrwania i nasilenia jego działania klinicznego. Jednak w przypadku długotrwałego stosowania rytonawiru efekt hamujący jest znoszony wskutek indukcji CYP3A. Ten rodzaj interakcji wymaga modyfikacji dawki bądź przerwania leczenia alprazolamem.
- Istnieją doniesienia o zwiększeniu stężenia digoksyny w osoczu podczas jednoczesnego stosowania z alprazolamem, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat). Dlatego należy uważnie sprawdzać, czy u pacjentów otrzymujących jednocześnie alprazolam i digoksynę nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe zatrucia digoksyną.

W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Afobam w dobowych dawkach dochodzących do 4 mg odnotowywano w stanie stacjonarnym średnie zwiększenie stężenia w osoczu imipraminy (o 31%) i dezypraminy (o 20%). Nie ustalono jeszcze znaczenia klinicznego tych zmian. Nie dokonywano oceny interakcji alprazolamu z izoniazidem ani ryfampicyną. Nie stwierdzono żadnych zmian w zakresie kinetyki alprazolamu podczas jednoczesnego stosowania tego leku z propranololem czy disulfiramem. Alprazolam nie wpływa na stężenie fenytoiny w osoczu, natomiast wpływu fenytoiny na stężenie alprazolamu w osoczu nie badano.

Choć po jednoczesnym stosowaniu benzodiazepin z kwasem walproinowym istnieje ryzyko rozwoju psychozy, w przypadku alprazolamu tego rodzaju powikłań dotychczas nie opisywano. Działanie benzodiazepin antagonizuje teofilina.

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

Opioidy

Jednoczesne stosowanie leków o działaniu uspokajającym, takich jak benzodiazepiny, lub podobnych leki, takich jak Afobam, oraz opioidów zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu ze względu na addytywny depresyjny wpływ na OUN. Dawka i czas równoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące działania teratogennego oraz wpływu na rozwój i zachowanie w okresie poporodowym po stosowaniu benzodiazepin są sprzeczne. Liczne dane z badań kohortowych wskazują, że ekspozycja na benzodiazepiny w pierwszym trymestrze nie wiąże się ze wzrostem częstości istotnych wad rozwojowych.

Niektóre wczesne kliniczno-kontrolne badania epidemiologiczne wykazały jednak dwukrotny wzrost ryzyka rozszczepów wargi i podniebienia.

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

Jeśli z ważnych przyczyn medycznych alprazolam jest stosowany w ostatnim trymestrze ciąży lub w okresie porodu, u noworodka może wystąpić zespół wiotkiego dziecka, z objawami takimi jak hipotonia osiowa i zaburzenia ssania prowadzące do niskich przyrostów masy ciała. Objawy te są przemijające i mogą trwać od 1 do 3 tygodni, w zależności od okresu półtrwania leku. W przypadku stosowania dużych dawek, u noworodków może pojawić się depresja oddechowa lub bezdech i hipotermia. Co więcej, przez kilka dni po urodzeniu można obserwować objawy odstawienia u noworodków, takie jak nadpobudliwość, pobudzenie i drżenie, nawet jeśli nie obserwuje się zespołu wiotkiego dziecka. Pojawienie się objawów odstawienia po urodzeniu zależy od okresu półtrwania leku.

Alprazolam nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży lub w okresie, kiedy pacjentka planuje ciążę.

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

Jeśli w czasie ostatniego okresu ciąży konieczne jest leczenie alprazolamem, należy unikać dużych dawek i uważnie obserwować noworodka w kierunku wystąpienia objawów odstawienia i (lub) zespołu wiotkiego dziecka.

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Afobam ma duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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

Podobnie jak w przypadku innych leków działających na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), należy ostrzec pacjentów stosujących Afobam, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali żadnych maszyn. Należy zapoznać się z aktualnymi, lokalnymi przepisami w zakresie prawa ruchu drogowego. Z tego samego powodu należy ostrzec pacjentów, aby podczas leczenia produktem leczniczym Afobam nie spożywali alkoholu i nie przyjmowali żadnych leków wpływających na ośrodkowy układ nerwowy (OUN).

4.8 Działania niepożądane

Najtrudniejsze do zniesienia działania niepożądane są wynikiem nadmiernego działania farmakologicznego alprazolamu.

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

Działania niepożądane występujące u pacjentów uczestniczących w kontrolowanych badaniach klinicznych podczas leczenia alprazolamem i po wprowadzeniu leku do obrotu :

Klasyfikacja układowo-narządowa	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10.000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10.000)	Nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia endokrynologiczne						Hiperprolaktynemia*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszony apetyt				
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Splątanie, dezorientacja, zmniejszone libido, lęk, bezsenność, nerwowość, zwiększone libido*	Mania* (patrz punkt 4.4), halucynacje*, gniew*, pobudzenie*			Hipomania*, agresywne zachowanie*, wrogie zachowanie*, zaburzone myślenie*, zwiększona aktywność psychoruchowa*
Zaburzenia układu nerwowego	Uspokojenie, senność, ataksja, zaburzenia pamięci, zaburzenia mowy, zawroty głowy, ból głowy	Nieprawidłowa koordynacja ruchów, zaburzenia koncentracji uwagi, nadmierna potrzeba snu, letarg, drżenie	Niepamięć			Zaburzenia układu nerwowego autonomicznego*, dystonia*
Zaburzenia oka		Nieostre widzenie				
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia, suchość w jamie ustnej	Nudności				Zaburzenia żołądkowo-jelitowe*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						Zapalenie wątroby*, czynnościowe zaburzenia wątroby*, żółtaczk*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zapalenie skóry*				Obrzęk naczyńioruchowy*, 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 czynności płciowych*	Nieregularne miesiączkowanie*			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, drażliwość					Obrzęki obwodowe*
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała				Zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego*

*Działanie niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu

W wielu przypadkach związanych z powyższymi objawami, pacjenci przyjmowali też inne leki działające na ośrodkowy układ nerwowy i (lub) występowały u nich zaburzenia psychiczne. W jednym przypadku wysunięto hipotezę, że ryzyko wystąpienia powyższych działań niepożądanych może być większe u pacjentów z zaburzeniami osobowości typu „borderline”, z zachowaniami agresywnymi w wywiadzie, nadużywających alkoholu lub leków oraz u pacjentów cierpiących na zespół stresu pourazowego.

Następujące działania niepożądane obserwowano rzadko lub bardzo rzadko: zaburzenia motoryki, padaczkę, objawy paranoi, depersonalizację, agranulocytozę, reakcje alergiczne i anafilaktyczne.

Inne działania niepożądane związane ze stosowaniem benzodiazepin:

- uzależnienie psychiczne i fizyczne
- objawy odstawienia.

Patrz punkt 4.4.

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

Stosowanie benzodiazepin (nawet w dawkach terapeutycznych) może prowadzić do rozwinięcia się zależności fizycznej: przerwanie terapii może prowadzić do pojawienia się objawów odstawienia (np. „z odbicia”). W tych okolicznościach wystąpić mogą ponadto zmiany nastroju, lęk, zaburzenia snu i

pobudzenie psychoruchowe.

Opisywano przypadki nadużywania benzodiazepin (patrz punkt 4.4).

Nasilone objawy odstawienia obserwuje się szczególnie często u pacjentów długotrwanie leczonych dużymi dawkami. Objawy abstynencyjne stwierdzano również wtedy, gdy leczenie wycofywano szybko lub przerywano nagle. Odstawianie produktu leczniczego Afobam zaleca się zatem przeprowadzać stopniowo – w tempie nieprzekraczającym 0,5 mg co trzy dni. U niektórych pacjentów konieczne może być jeszcze wolniejsze zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.2).

Podczas leczenia dużymi dawkami leku - takimi, jakie zaleca się w zaburzeniach lękowych z napadami lęku i podobnych chorobach - częściej niż w grupie placebo stwierdzano następujące działania niepożądane: sedację, senność, zmęczenie, ataksję, upośledzoną koordynację ruchową, zaburzenia mowy. Rzadziej natomiast stwierdzano następujące działania niepożądane: zmiany nastroju, objawy ze strony układu pokarmowego, zapalenie skóry, zaburzenia pamięci, zaburzenia czynności płciowych, zaburzenia poznawcze i dezorientację.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Choć przedawkowanie benzodiazepin rzadko bywa stanem zagrożenia życia, nigdy nie wolno zapominać o tym, że pacjent mógł wraz z lekiem spożyć alkohol lub przyjąć takie substancje, jak barbiturany.

W postępowaniu należy też uwzględnić występujące u pacjenta inne choroby. Leczenie należy odpowiednio dostosować. Leczenie przedawkowania polega przede wszystkim na podtrzymywaniu oddechu i krążenia. W przypadku śpiączki leczenie jest zasadniczo objawowe, uwzględniając zapobieganie takim powikłaniom, jak asfiksja w wyniku zapadnięcia się języka lub zachłyśnięcia treścią żołądkową. Aby nie dopuścić do odwodnienia konieczne jest dożylnie podawanie płynów. W razie jednoczesnego przyjęcia przez pacjenta innych leków uspokajających, kluczowe znaczenie ma podtrzymywanie czynności życiowych.

Po przedawkowaniu doustnych benzodiazepin należy wywołać wymioty (w ciągu jednej godziny) - jeśli pacjent jest przytomny, bądź wykonać płukanie żołądka z równoczesną ochroną dróg oddechowych - jeśli pacjent jest nieprzytomny. Jeśli opróżnienie żołądka nie przyniesie skutku, należy podać węgiel aktywny w celu zmniejszenia absorpcji leku. Następnie można podać osmotyczny środek przeczyszczający. Ogólnie wiadomo, że w przypadku zażycia bardzo dużych dawek leku efekty jego działania mogą utrzymywać się przez długi czas. Diureza wymuszona i hemodializa nie mają tu zastosowania.

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

Jako odtrutkę można dożylnie podawać flumazenil.

Stosowanie flumazenilu jako odtrutki przeciwwskazane jest w przypadku:

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: anksjolityki, pochodne benzodiazepin, kod ATC: N 05B A12

Produkt leczniczy Afobam zawiera substancję czynną alprazolam - triazolobenzodiazepinę. Wszystkie benzodiazepiny wykazują jakościowo podobne właściwości – anksjolityczne, hipnosedacyjne, miorelaksacyjne i przeciwdrgawkowe. Występują jednak różnice pod względem farmakokinetyki determinujące różne ich zastosowanie w leczeniu.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie produktu Afobam w osoczu po podaniu doustnym osiągnięte jest po 1 – 2 godzinach.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

Eliminacja alprazolamu i jego metabolitów odbywa się głównie przez nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenesa, rakotwórczość, płodność, i wpływ narząd wzroku

W testach mutagenety bakteryjnej (Ames) *in vitro* alprazolam nie wykazywał właściwości mutagennych. Alprazolam nie wywoływał też aberracji chromosomalnych u szczurów w teście mikrojąderekowym *in vivo* aż do najwyższej testowanej dawki 100 mg/kg, czyli 500 razy wyższej niż najwyższa zalecana do stosowania u ludzi (10 mg/dobę).

W trakcie dwuletnich badań biologicznych alprazolamu prowadzonych na szczurach (dawki ≤ 30 mg/kg/dobę, czyli 150-krotnie wyższe od najwyższych zalecanych do stosowania u ludzi 10 mg/dobę) i myszach (dawki ≤ 10 mg/kg/dobę, czyli 50-krotnie wyższe od największych zalecanych do stosowania u ludzi 10 mg/d) nie wykazano rakotwórczego potencjału leku.

Alprazolam nie zmniejszał płodności u szczurów nawet w największych testowanych dawkach 5 mg/kg/dobę, czyli 25-krotnie wyższych od największych zalecanych do stosowania u ludzi (10 mg/dobę).

W badaniach na szczurach wykazano, że podawanie doustne alprazolamu przez dwa lata w dawkach wynoszących 3, 10 i 30 mg/kg mc./dobę (15 do 150 razy przewyższających maksymalne dawki

zalecane u ludzi wynoszące 10 mg na dobę) prowadzi do zależnego od dawki wzrostu częstości występowania zaćmy (samice) i wrastania naczyń w rogówkę (samce). Zmiany te występowały dopiero po 11 miesiącach leczenia.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Afobam 0,25 mg, tabletki: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, skrobia kukurydziana, magnezu stearynian, sodu laurylosiarczan, krzemionka koloidalna bezwodna.

Afobam 0,5 mg, tabletki: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, skrobia kukurydziana, magnezu stearynian, sodu laurylosiarczan, krzemionka koloidalna bezwodna, żelaza tlenek żółty.

Afobam 1 mg, tabletki: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, skrobia kukurydziana, magnezu stearynian, sodu laurylosiarczan, krzemionka koloidalna bezwodna, żelaza tlenek czerwony.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Afobam 0,25 mg, 0,5 mg:
Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Afobam 1 mg:
Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Afobam, 0,25 mg, tabletki:
- Butelka z brązowego szkła zabezpieczona plastikową zakrętką (LDPE) typu snap-fit w tekturowym pudełku, z ulotką informacyjną.
Opakowanie zawiera 30 lub 100 tabletek.
- Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku, z ulotką informacyjną.
Opakowanie zawiera 30 tabletek.

Afobam, 0,5 mg, tabletki:
- Butelka z brązowego szkła zabezpieczona plastikową zakrętką (LDPE) typu snap-fit w tekturowym pudełku, z ulotką informacyjną.
Opakowanie zawiera 30 lub 100 tabletek.

- Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku, z ulotką informacyjną.
Opakowanie zawiera 30 tabletek.

Afobam, 1 mg, tabletki:

- Butelka z brązowego szkła (III klasa hydrolytyczna) zaopatrzona w polietylenową zakrętkę z bezpiecznym zamknięciem, w tekturowym pudełku, z ulotką informacyjną.

Opakowanie zawiera 30 lub 100 tabletek.

- Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku, z ulotką informacyjną.

Opakowanie zawiera 30 tabletek.

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

Bez specjalnych zaleceń dotyczących usuwania. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapeszt, Keresztúri út 30-38.
Węgry

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Afobam 0,25 mg tabletki: Pozwolenie nr 17125

Afobam 0,5 mg tabletki: Pozwolenie nr 17126

Afobam 1 mg tabletki: Pozwolenie nr 9084

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

0,25 mg, 0,5 mg: 04. 08. 2010 r.

1 mg: 06. 12. 2001 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

0,25 mg, 0,5 mg: 8.05.2015 r.

1 mg: 08.05.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

4.04.2019