

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, podługne, obustronnie wypukłe tabletki z rowkiem dzielącym po jednej stronie i napisem „E” oraz „311” po drugiej stronie.

Afobam, 0,5 mg tabletki: jasnożółte, podługne, obustronnie wypukłe tabletki z rowkiem dzielącym po jednej stronie i napisem „E” oraz „312” po drugiej stronie.

Afobam, 1 mg tabletki: jasnoróżowe, podługne, obustronnie wypukłe tabletki z rowkiem dzielącym 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:

- zespołu lęku uogólnionego
- zespołu lękowego ze współistniejącą depresją
- zespołu lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii

Produkt leczniczy Afobam 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

Leczenie powinno trwać jak najkrócej. Należy regularnie oceniać stan pacjenta i potrzebę przedłużania leczenia, szczególnie jeśli nasilenie objawów występujących u pacjenta zmniejsza się i może nie wymagać leczenia farmakologicznego. Ogólnie leczenie nie powinno trwać dłużej niż 8 – 12 tygodni, włączając w to okres zmniejszania dawki.

W pewnych przypadkach przedłużenie okresu stosowania leku może być konieczne. 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 leku 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.

W przypadku nielicznych pacjentów, którzy wymagają 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) z chorobami wyniszczającymi.

Leczenie objawowe zespołu lęku uogólnionego i zespołu lękowego ze współistniejącą depresją Zalecana początkowa dawka 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 4 mg, podawanej w dawkach podzielonych.

Leczenie objawowe zespołu lęku napadowego

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 4 mg do 8 mg. Jedynie w wyjątkowych przypadkach konieczne było podanie maksymalnej dawki 10 mg.

Przerwanie leczenia

- Ponieważ leczenie jest objawowe, po zakończeniu leczenia objawy mogą nawrócić. Dawkę leku 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 z chorobami wyniszczającymi.

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

W razie potrzeby dawkę można stopniowo zwiększyć 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 rzadko ma miejsce w przypadku stosowania alprazolamu, choć jest możliwa. Zjawisko tolerancji wykazano dla działania uspokajającego alprazolamu, lecz nie przeciwlękowego.

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.

Objawy odstawienia

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 obniżana ostrożnie (patrz punkt 4.2), szczególnie u pacjentów z padaczką. Podmiotowe i przedmiotowe objawy odstawienia (takie jak bóle głowy, bóle mięśniowe, nasilony lęk, napięcie, niepokój ruchowy, splatanie, drażliwość), szczególnie te o dużym nasileniu, częściej stwierdza się u pacjentów długotrwanie leczonych dużymi dawkami. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić następujące objawy: derealizacja, depersonalizacja, przeczulica słuchowa, drętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i kontakt fizyczny, omamy lub napady drgawkowe. Objawy powyższe stwierdzano również po nagłym odstawieniu benzodiazepin podawanych w dawkach leczniczych. Kiedy przerywa się leczenie u pacjentów z zaburzeniami lękowymi z napadami paniki bądź podobnymi zaburzeniami, nawracające wtedy objawy z odbicia bardzo przypominają objawy odstawienia.

Bezsensowność z odbicia i nasilenie lęku:

przemijający zespół objawów, który może wystąpić w wyniku odstawienia leku i prowadzić do częstszego sięgania po lek i (lub) stosowania większej dawki.

Mogą mu towarzyszyć inne reakcje, w tym zmiany nastroju, lęk lub zaburzenia snu i niepokój. Ponieważ ryzyko wystąpienia objawów odstawienia lub objawów z odbicia jest większe po nagłym przerwaniu leczenia, zalecane jest stopniowe zmniejszanie dawki.

Zwiększone ryzyko samobójstw i zachowań samobójczych

W przypadku pacjentów z depresją z tendencjami samobójczymi należy zastosować odpowiednie środki ostrożności, a lek zapisywać w odpowiedniej 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 leczenia pacjentów z depresją lub pacjentów, których podejrzewa się o skryte wyobrażenia lub plany samobójcze, konieczne jest zastosowanie tych samych środków ostrożności co w trakcie stosowania innych leków psychotropowych.

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

Czas trwania leczenia

W wielu przypadkach benzodiazepiny podaje się doraźnie lub krótkotrwale. Okres ich podawania powinien być jak najkrótszy (patrz: Dawkowanie), w zależności od wskazania, ale nie powinien przekraczać 8 do 12 tygodni, włączając w to okres zmniejszania dawki. 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 i fizycznego.

Rozpoczynając leczenie należy poinformować pacjenta, że będzie ono ograniczone w czasie i wyjaśnić dokładnie, jak dawka będzie stopniowo zmniejszona. Ponadto ważne, aby pacjent był świadomy możliwości wystąpienia objawów z odbicia, co powinno zminimalizować niepokój związany z takimi objawami, które mogą wystąpić po przerwaniu stosowania produktu leczniczego. Istnieją doniesienia, że w przypadku benzodiazepin o krótkim czasie działania objawy odstawienia mogą wystąpić w okresie pomiędzy dawkami, zwłaszcza, gdy dawka jest wysoka.

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 (patrz punkt 4.8). W wypadku pojawienia się wymienionych objawów stosowanie leku należy przerwać.

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

Specjalne grupy pacjentów

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

Ze względu na ryzyko sedacji i/lub osłabienia mięśni szkieletowych, co może zwiększać częstość upadków ze wszystkimi poważnymi konsekwencjami, u osób w podeszłym wieku benzodiazepiny i podobne produkty powinny być stosowane z ostrożnością. Zaleca się, by osobom w podeszłym wieku i/lub osłabionym podawać najmniejsze skuteczne dawki, zapobiegając w ten sposób wystąpieniu ataksji lub nadmiernej sedacji.

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 lub wątroby zaleca się podejmowanie typowych w tych sytuacjach środków ostrożności.

Benzodiazepiny nie są wskazane w podstawowym leczeniu psychoz.

Nie należy stosować benzodiazepin w monoterapii depresji w zespole lękowym z wtórnym obniżeniem nastroju (może to prowadzić do prób samobójczych u tych pacjentów). Podawanie leku pacjentom z ciężką depresją lub skłonnościami samobójczymi wymaga szczególnej ostrożności i przepisywania odpowiedniej ilości leku.

Szczególność ostrożność należy zachować w przypadku stosowania benzodiazepin u pacjentów uzależnionych od alkoholu lub leków w wywiadzie.

Interakcje

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

Każda tabletkę leku Afobam zawiera laktozę jednowodną.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) 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), gdy stosowane są z alkoholem, lekami przeciwpsychotycznymi (neuroleptykami),

przeciwlękowymi / uspokajającymi, niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi, opioidami, lekami przeciwdrgawkowymi i uspokajającymi lekami przeciwhistaminowymi działającymi na receptor H1.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania leku i picia alkoholu.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z lekami hamującymi czynność układu oddechowego, takimi jak opioidy (stosowane jako leki przeciwbólowe, przeciwkaszlowe, w substytucji), zwłaszcza u osób w podeszłym wieku

Podczas jednoczesnego stosowania klozapiny istnieje zwiększone ryzyko nagłego zatrzymania oddechu i (lub) krążenia.

W przypadku narkotycznych leków przeciwbólowych możliwe jest również nasilenie euforii, co prowadzi do zwiększenia uzależnienia psychicznego.

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

Do interakcji farmakokinetycznych może dochodzić, kiedy alprazolam stosowany jest w skojarzeniu z lekami wpływającymi na jego metabolizm. Leki hamujące niektóre enzymy wątrobowe (w szczególności układ enzymatyczny cytochromu P450 CYP3A4) mogą zwiększać stężenie alprazolamu i nasilać jego działanie.

Wymienione poniżej zalecenia oparto na wynikach kilku badań naukowych.

- Nie zaleca się jednoczesnego stosowania alprazolamu z silnymi inhibitorami CYP3A4 - ketokonazolem, itraconazolem ani innymi lekami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli.

- Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania alprazolamu z fluoksetyną, propoksyfenem, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, sertralina, diltiazemem lub antybiotykami makrolidowymi, takimi jak erytromycyna lub klarytromycyna.

- W przypadku jednoczesnego stosowania alprazolamu z nefazodonem, fluwoksaminą lub cymetydyną zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności i ewentualnie zmniejszenie dawki, gdyż okres półtrwania alprazolamu jest wydłużony podczas stosowania tych leków.

- Interakcje pomiędzy inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawirem) a alprazolamem są złożone i zależą od czasu trwania leczenia. 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 leku 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 lub ryfampicyną. Nie stwierdzono żadnych zmian w zakresie kinetyki alprazolamu podczas jednoczesnego stosowania tego leku z propranololem czy disulfiramem. Alprazolam nie wpływa na stężenie fenytoiny w osoczu, natomiast wpływu fenytoiny na stężenie alprazolamu w osoczu nie badano.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania alprazolamu u kobiet w ciąży. Nie zaleca się stosowania alprazolamu w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji.

Przed przepisaniem alprazolamu kobietom w wieku rozrodczym należy poinformować pacjentki, aby powiadomiły lekarza prowadzącego o podejrzeniu lub planowaniu zajścia w ciążę. Umożliwi to lekarzowi podjęcie decyzji o zaprzestaniu leczenia.

Benzodiazepiny przenikają przez barierę łożyskową i jeśli są przyjmowane przez kobietę w ciąży, mogą wywołać wady rozwojowe u dziecka. Niektóre wczesne kliniczno-kontrolne badania epidemiologiczne wykazały zwiększone ryzyko rozszczepów wargi i (lub) podniebienia. Dane wskazują, że ryzyko urodzenia dziecka z rozszczepem wargi i (lub) podniebienia u matek narażonych na benzodiazepiny w trakcie ciąży wynosi mniej niż 2/1000, w porównaniu z przewidywaną częstością takich wad wynoszącą około 1/1000 w populacji ogólnej. W przypadku alprazolamu nie przeprowadzono ilościowej analizy tego zjawiska. Jeśli z powodu 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. Jeśli w czasie ostatniego okresu ciąży konieczne jest leczenie alprazolamem, należy unikać wysokich dawek, a u noworodka monitorować objawy odstawienia i (lub) zespołu wiotkiego dziecka.

Produktu Afobam nie zaleca się stosować w przypadku podejrzenia lub stwierdzenia ciąży.

Karmienie piersią

Benzodiazepiny przenikają do mleka kobiecego. Produktu Afobam nie należy stosować 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.

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, dopóki nie upewnią się, że wskutek leczenia nie odczuwają zawrotów głowy lub senności. Z tego samego powodu należy ostrzec pacjentów, aby podczas leczenia lekiem 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 kiedy zmniejszy się dawkę.

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) | Niebył 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 | | | | Zachwianie równowagi 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 | | | Nietrzymanie moczu* | | | Zatrzymanie moczu* |

| | | | | | | |
|---|----------------------|---|-------------------------------|--|--|--|
| moczowych | | | | | | |
| 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, iż pacjenci z zaburzeniami osobowości typu „borderline”, zachowaniami agresywnymi w wywiadzie, nadużywaniem alkoholu lub leków, pacjenci cierpiący na zespół stresu pourazowego są najprawdopodobniej narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia powyższych działań niepożądanych.

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.

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.

Po przerwaniu leczenia mogą pojawić się objawy z odbicia, takie jak bezsenność czy lęk. W tych okolicznościach wystąpić mogą ponadto zmiany nastroju, lęk, zaburzenia snu i pobudzenie psychoruchowe.

Opisywano przypadki nadużywania benzodiazepin.

Nasilone objawy odstawienia obserwuje się szczególnie często u pacjentów długotrwale leczonych dużymi dawkami. Objawy abstynencyjne stwierdzano również wtedy, gdy leczenie wycofywano szybko lub przerywano nagle. Odstawianie leku 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 wysokimi dawkami leku - takimi, jakie zaleca się w zaburzeniach lękowych z napadami lęku i podobnych chorobach - częściej niż w grupie placebo stwierdzano następujące działania niepożądane: 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

Objawy przedawkowania alprazolamu są konsekwencją jego działania farmakologicznego i zwykle przejawiają się w postaci zaburzeń koordynacji ruchów, senności, zaburzeń mowy, śpiączki i zahamowania aktywności oddechowej.

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, uwzględniające zapobieganie takim powikłaniom, jak asfiksja w wyniku zapadnięcia się języka lub zachłyśnięcia treścią żołądkową. W celu niedopuszczenia do odwodnienia konieczne jest dożylnie podawanie płynów. W przypadku jednoczesnego przyjęcia przez pacjenta innych leków uspokajających, kluczowe znaczenie ma podtrzymywanie czynności życiowych. Płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywnego wskazane jest wtedy, gdy od przyjęcia leku upłynęło niewiele czasu. 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.

W razie ciężkiego zatrucia przebiegającego ze śpiączką lub niewydolnością oddechową, 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 leku Afobam w osoczu po podaniu doustnym osiągane 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 alprazolamu. Pochodna benzofenonu prawie nie wykazuje aktywności biologicznej.

Eliminacja

Eliminacja alprazolamu i jego metabolitów odbywa się głównie przez nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenesa, rakotwórczość, płodność, i wpływ narząd wzroku

W testach mutagenyzy bakteryjnej (Ames) *in vitro* alprazolam nie wykazywał właściwości mutagennych. Alprazolam nie wywoływał też aberracji chromosomalnych u szczurów w teście mikrojądrowym *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 najwyższych zalecanych do stosowania u ludzi 10 mg/d) nie wykazano rakotwórczego potencjału leku.

Alprazolam nie zmniejszał płodności u szczurów nawet w najwyższych testowanych dawkach 5 mg/kg/dobę, czyli 25-krotnie wyższych od najwyższych zalecanych do stosowania u ludzi 10 mg/dobę. U szczurów po dwóch latach doustnego podawania alprazolamu w dawkach 3, 10 i 30 mg/kg/dobę (15 do 150-krotnie wyższych od najwyższych zalecanych do stosowania u ludzi 10 mg/dobę) zaobserwowano zależne od dawki powstawanie zaćmy u samic i waskularyzację rogówki u samców. Nieprawidłowości te nie występowały, jeśli czas leczenia nie przekraczał 11 miesięcy.

W badaniach toksyczności przewlekłej prowadzonych przez 12 miesięcy na psach obserwowano napady drgawek (czasem zakończone zgonem) przy 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. To, czy dane te można odnosić do stosowania leku u ludzi, nie jest jasne.

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 hydrolityczna) 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:

1 mg: 08.05.2015 r.

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

24.01.2017