

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Alprox 0,25 mg tablety

Alprox 0,5 mg tablety

Alprox 1 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje alprazolamum 0,25 mg, 0,5 mg nebo 1 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Alprox 0,25 mg: Jedna tableta obsahuje 85,7 mg laktosy.

Alprox 0,5 mg: Jedna tableta obsahuje 85,5 mg laktosy.

Alprox 1 mg: Jedna tableta obsahuje 171 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

0,25 mg: Bílá až téměř bílá, nepotahovaná, oválná tableta, s půlicí rýhou, označená ORN 51, o velikosti 9 x 6 mm.

0,5 mg: Bílá až téměř bílá, nepotahovaná, oválná tableta, s půlicí rýhou, označená ORN 52, o velikosti 9 x 6 mm.

1 mg: Bílá až téměř bílá, nepotahovaná, kulatá, plochá tableta se zkosenými hranami, s půlicí rýhou, označená ORN 50, o průměru 9 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Alprox je indikován ke krátkodobé symptomatické léčbě úzkosti u dospělých.

Alprox je indikován pouze v případech, kdy je porucha závažná, omezující nebo způsobuje pacientovi extrémní strádání.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

*Délka léčby*

Přípravek Alprox se užívá v nejnižší možné účinné dávce po nejkratší možnou dobu léčby, maximálně 2-4 týdny. Potřeba pokračující léčby musí být často znovu přehodnocována. Dlouhodobá léčba se nedoporučuje. Riziko závislosti se může zvyšovat s dávkou a délkou léčby (viz bod 4.4).

Léčba úzkosti musí být vždy doplňkovou léčbou. Léčbu má zahajovat, sledovat a ukončovat stejný lékař. Délka léčby by měla být s pacientem dohodnuta a pacient by měl být upozorněn na potenciální počáteční nežádoucí účinky.

## Dávkování

### Dospělí

#### *Úzkost*

Doporučená zahajovací dávka je 0,25 až 0,5 mg 3x denně, individuálně přizpůsobena.

Udržovací dávka je 0,5 až 3 mg/den, rozdělená do několika dávek.

*Užití dávky nižší než 0,5 mg přípravku Alprox není možné. V případě potřeby nižší dávky (např. 0,25 mg) musí být použit jiný léčivý přípravek dostupný na trhu obsahující alprazolam v takové síle.*

### Zvláštní populace

#### *Starší a oslabení pacienti*

Zahajovací dávka je 0,25 mg podávaná 2 až 3x denně. Denní udržovací dávka je 0,5 až 0,75 mg, v rozdělených dávkách. Dávkování je možné v případě potřeby postupně zvyšovat, pokud je přípravek pacientem dobře snášen.

#### *Porucha funkce ledvin a jater*

Opatrnost je doporučena při léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin nebo s mírným až středně těžkým poškozením funkce jater.

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost alprazolamu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena, proto se užití alprazolamu nedoporučuje.

### Ukončení léčby

Dávku přípravku Alprox je nutno snižovat postupně, aby nedošlo k abstinenčním příznakům (viz bod 4.4).

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na benzodiazepiny, alprazolam nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Použití alprazolamu je také kontraindikováno u pacientů s myasthenia gravis, s těžkou dechovou nedostatečností, spánkovou apnoe a těžkou jaterní nedostatečností.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Délka léčby

Léčba má být co nejkratší a nemá překročit 2-4 týdny (viz bod 4.2). Případnému prodloužení léčby musí předcházet vyhodnocení současného stavu pacienta.

Pacienta je vhodné již na začátku léčby informovat o její omezené délce, a přesně vysvětlit, jak bude dávka postupně snižována.

Existují důkazy, které naznačují, že v případě užívání benzodiazepinů s krátkodobým účinkem, zejména ve vysokých dávkách, se mohou abstinenční příznaky projevit v rámci dávkového intervalu. Při použití benzodiazepinů s dlouhodobým účinkem je nutné vyvarovat se výměny za benzodiazepiny s krátkodobým účinkem, protože se mohou vyskytnout příznaky z vysazení.

### Riziko plynoucí ze současného užívání s opioidy

Současné užívání přípravku Alprox a opioidů může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, jako je přípravek Alprox, spolu s opioidy vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Alprox současně s opioidy je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby (viz také obecné doporučení dávkování v bodě 4.2).

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

### Tolerance

Sedativní účinek alprazolamu se po opakovaném používání v období několika týdnů může snížit.

### Závislost

Užívání benzodiazepinů může vést k rozvoji fyzické a psychické závislosti na těchto přípravcích. Riziko vzniku závislosti se zvyšuje s dávkou a délkou léčby a při užívání různých benzodiazepinů v kombinaci. Riziko může být vyšší u pacientů s anamnézou zneužívání alkoholu či léků. Závislost se může vyskytnout při terapeutických dávkách a/nebo u pacientů bez žádného individuálního rizikového faktoru.

Pokud se vyvine fyzická závislost, náhlé ukončení léčby je spojené s abstinenčními příznaky. Ty mohou zahrnovat bolesti hlavy, svalové bolesti, výraznou úzkost, napětí, neklid, zmatenost, podrážděnost a poruchy spánku. V závažných případech se mohou objevit následující příznaky: derealizace, depersonalizace, hyperakuzie, snížená citlivost a brnění v končetinách, přecitlivělost na světlo, zvuky a dotyk, halucinace nebo epileptické záchvaty (viz bod 4.8). Abstinenční příznaky se mohou objevit po několika dnech po ukončení léčby. Při ukončování léčby alprazolamem musí být dávky postupně snižovány.

### *Zneužívání*

Zneužívání je známé riziko u alprazolamu a dalších benzodiazepinů, a proto by pacienti měli být během léčby sledováni. Alprazolam může být zneužit. Byly hlášeny případy úmrtí souvisejících s předávkováním, když byl alprazolam zneužíván s jinými látkami tlumícími centrální nervový systém (CNS), včetně opioidů, jiných benzodiazepinů a alkoholu. Tato rizika je třeba vzít v úvahu při předepisování alprazolamu. Ke snížení těchto rizik by měla být použita nejnižší účinná dávka a pacienti by měli být poučeni o správném skladování a likvidaci nepoužitých léčivých přípravků (viz body 4.2, 4.8 a 4.9).

### *Rebound fenomén*

Při přerušení farmakoterapie se mohou příznaky, které vedly k léčbě benzodiazepiny, přechodně znovu objevit s ještě větší intenzitou než dříve. To může být doprovázeno dalšími příznaky, jako jsou změny nálady, úzkost, poruchy spánku nebo neklid. Protože se riziko abstinenčních příznaků/rebound fenoménu po náhlém přerušení léčby zvyšuje, doporučuje se postupné snižování dávky (viz bod 4.2). Je důležité, aby si pacient byl vědom možnosti rebound fenoménu, a tím minimalizoval úzkost z takových příznaků, pokud by se objevily po přerušení užívání léku.

### Amnézie

Tak jako ostatní benzodiazepiny, alprazolam může způsobit anterográdní amnézii. K tomu obvykle dochází několik hodin po užití přípravku, proto by si pacienti měli zajistit nepřerušovaný spánek po dobu 7-8 hodin, aby riziko amnézie snížili.

### Psychiatrické a paradoxní reakce

Během užívání benzodiazepinů byly zaznamenány nežádoucí účinky: neklid, agitovanost, podrážděnost, agresivita, bludy, záchvaty vzteku, noční můry, halucinace, psychózy, nevhodné chování a další nežádoucí poruchy chování. Dojde-li k takovým reakcím, je třeba užívání přípravku přerušit. Paradoxní reakce se vyskytují častěji u dětí a starších pacientů. Při předepisování benzodiazepinů pacientům s hraniční nebo antisociální poruchou osobnosti je třeba dbát zvláštní opatrnosti.

#### Pediatrická populace

Alprazolam nemá být u pacientů do 18 let používán, jelikož bezpečnost a účinnost alprazolamu nebyla v této věkové skupině dosud stanovena.

#### Zvláštní skupiny pacientů

Benzodiazepiny a příbuzné látky musí být používány s opatrností u starších pacientů kvůli riziku sedace a/nebo svalové slabosti, které mohou způsobit pád, u této populace často se závažnými důsledky. U starších a oslabených pacientů je doporučeno dodržovat obecný princip použití co nejmenší účinné dávky, aby se vyloučil rozvoj ataxie a nadměrné sedace.

Pacientům s chronickou respirační insuficiencí je třeba podávat nižší dávku, vzhledem k možnosti respiračního útlumu.

Benzodiazepiny jsou kontraindikovány u pacientů s těžkými poruchami jater, protože mohou podpořit rozvoj encefalopatie. Pozornost je doporučena při léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin nebo mírnou až středně závažnou jaterní nedostatečností.

Benzodiazepiny nejsou účinné jako lék první volby pro léčbu psychóz.

Benzodiazepiny nebo jim podobné látky by neměly být předepisovány samostatně k léčbě deprese, protože mohou urychlit nebo zvýšit riziko sebevraždy. Alprazolam by měl být používán s opatrností a velikost předepsovaného množství by měla být omezena u pacientů se známky a příznaky depresivní poruchy nebo sebevražednými sklony. V souvislosti s užíváním alprazolamu u pacientů s depresí byly hlášeny epizody hypománie a mánie.

Pro možné anticholinergní nežádoucí účinky se benzodiazepiny mají užívat s velkou opatrností u pacientů s akutním glaukomem s úzkým úhlem nebo u pacientů k tomuto onemocnění predisponovaných.

Benzodiazepiny mají být používány s největší opatrností u pacientů s anamnézou zneužívání alkoholu, omamných látek a drog.

#### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Farmakodynamické interakce

##### *Psychotropní přípravky:*

Při současném použití jiných psychotropních léčivých přípravků je třeba opatrnosti. Může se vyvinout zvýšený útlum centrálního nervového systému, jestliže se tento přípravek užívá současně s psychotropními přípravky jako např. s antipsychotiky (neuroleptiky), hypnotiky, sedativy, antidepressivy, narkotickými analgetiky, antiepileptiky, anestetiky a sedativními antihistaminiky. Jestliže se však přípravek užívá v kombinaci s narkotickými analgetiky, může se objevit potenciace euforie, která může vést ke zvýšené psychické závislosti.

### *Opioidy*

Zvláštní pozornost je nutné věnovat lékům s tlumivým účinkem na respirační funkci, jako jsou opioidy (analgetika, antitusika, substituční léčba), zvláště u starších pacientů.

Současné užívání sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky (jako přípravek Alprox), spolu s opioidy zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a smrti v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

### *Alkohol:*

Kombinace s alkoholem potencuje sedativní účinek alprazolamu. To nepříznivě ovlivní pacientovu schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. V průběhu léčby alprazolamem je třeba vyhýbat se příjmu alkoholu.

### *Klozapin:*

Při kombinaci s klozapinem je zvýšené riziko zástavy dýchání a/nebo srdeční činnosti.

### *Myorelaxancia:*

Je třeba být připraven na zesílení myorelaxačního účinku (riziko pádů), jestliže se alprazolam užívá v průběhu terapie myorelaxanciem, a to zejména při zahájení léčby alprazolamem.

### Farmakokinetické interakce

Jelikož alprazolam se metabolizuje určitými jaterními enzymy (zvláště CYP3A4), zvyšují jeho účinek přípravky, které tyto enzymy inhibují. Alprazolam je proto třeba používat opatrně u pacientů, kteří tyto léčivé přípravky užívají, a při současném používání takových přípravků může být nutné snížit dávkování.

### *Inhibitory CYP3A4*

Antimykotika: Současné užívání itraconazolu, ketokonazolu a jiných antimykotik azolového typu (silných inhibitorů CYP3A4) se nedoporučuje.

Zejména je třeba věnovat přiměřenou pozornost současnému užívání s inhibitory CYP3A4, jako jsou např. inhibitory HIV-proteázy, fluoxetin, dextropropoxyfen, perorální kontraceptiva, sertralin, diltiazem nebo makrolidová antibiotika, např. erythromycin a troleandomycin.

Itrakonazol, silný inhibitor CYP3A4, zvyšuje AUC a prodlužuje eliminační poločas alprazolamu. Ve studii, v níž zdraví dobrovolníci dostávali denně 200 mg itraconazolu a 0,8 mg alprazolamu, byla AUC zvětšena 2-3násobně a eliminační čas byl prodloužen přibližně na 40 hodin. Také se objevily poruchy psychomotorických funkcí ovlivněných alprazolamem. Itrakonazol může zvýšit tlumící účinky alprazolamu na CNS, a vysazení itraconazolu může oslabit terapeutickou účinnost alprazolamu.

Nefazodon, fluvoxamin a cimetidin: Je třeba opatrnosti, jestliže se tyto látky (inhibitory CYP3A4) a alprazolam podávají souběžně a je třeba zvážit možné snížení dávky alprazolamu.

Nefazodon inhibuje oxidaci alprazolamu zprostředkovanou enzymem CYP3A4, což má za následek zdvojnásobení plazmatické koncentrace alprazolamu a riziko zesílení účinků na CNS. Při kombinaci se proto doporučuje snížit dávkování alprazolamu na polovinu.

Terapie fluvoxaminem prodlužuje poločas alprazolamu z 20 hodin na 34 hodiny a zvyšuje koncentraci alprazolamu v plazmě na dvojnásobek. Při použití v kombinaci se doporučuje použít poloviční dávkování alprazolamu.

Cimetidin snižuje clearance alprazolamu, což může případně zesílit jeho účinek. Klinický význam této interakce dosud nebyl stanoven.

Omeprazol může inhibovat metabolismus alprazolamu, což způsobuje zvýšení plazmatických koncentrací alprazolamu a potenciaci účinku alprazolamu.

### *Induktory CYP3A4*

Snížený účinek alprazolamu by se mohl objevit u pacientů, kteří užívají induktory CYP3A4, např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin anebo třezalku tečkovanou. Plazmatické koncentrace alprazolamu v eliminační fázi jsou závislé na určitých metabolizujících jaterních enzýmech (zejména CYP3A4); přípravky působící jako induktory těchto enzymů plazmatické koncentrace alprazolamu snižují. Po náhlém ukončení terapie třezalkou tečkovanou nebo jinými induktory CYP3A4 se mohou objevit příznaky předávkování alprazolamu.

Interakce mezi inhibitory HIV proteázy (např. ritonavirem) a alprazolamem jsou složité a časově závislé. Z krátkodobého hlediska vedly nízké dávky ritonaviru k významnému snížení clearance alprazolamu, prodlouženému poločasů a zvýšeným klinickým účinkům. Po delší expozici ritonaviru však byla tato inhibice kompenzována indukci CYP3A. Tato interakce vyžaduje snížení dávky nebo vysazení alprazolamu.

U pacientů na souběžné léčbě alprazolamem a theofylinem dochází k významnému snížení koncentrace alprazolamu v plazmě než u pacientů léčených pouze alprazolamem, pravděpodobně způsobenému indukovaným metabolismem. Klinický význam této interakce nebyl dosud stanoven.

### Účinek alprazolamu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků.

#### *Digoxin:*

Zvýšení hladin digoxinu v plazmě bylo hlášeno při současném užívání spolu s 1 mg alprazolamu denně, zejména u starších osob. Proto je třeba pacienty užívající současně alprazolam a digoxin pečlivě monitorovat pro známky a příznaky intoxikace digoxinem.

#### *Imipramin a desipramin:*

Bylo hlášeno, že současné podávání alprazolamu (v dávkách až 4 mg denně) spolu s imipraminem a desipraminem způsobilo, že plazmatické hladiny těchto látek v ustáleném stavu se zvýšily o 31 %, resp. o 20 %. Není dosud známo, zda tyto změny mají klinický význam.

#### *Warfarin:*

Potenciální účinek na protrombinový čas a plazmatické koncentrace warfarinu nebyl stanoven. Žádné interakce s propranololem a disulfiramem nebyly zjištěny.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Mnoho údajů z kohortních studií naznačuje, že expozice benzodiazepiny v prvním trimestru není spojená se zvýšeným rizikem vážnějších malformací. Přesto, některé rané případy kontrolovaných epidemiologických studií prokázaly zvýšené riziko rozštěpu patra. Údaje naznačují, že riziko rozštěpu patra u novorozence matky užívající benzodiazepiny je menší než 2/1 000 ve srovnání s očekávaným výskytem tohoto defektu 1/1 000 v celkové populaci. Léčba benzodiazepiny ve vysokých dávkách, během 2. a /nebo 3. trimestru byla spojena se snížením aktivního pohybu plodu a nestálostí srdečního rytmu plodu.

Pokud je z lékařského důvodu matce během posledního období těhotenství třeba benzodiazepiny podat, a to i v nízkých dávkách, může se vyskytnout syndrom chabého novorozence (floppy infant syndrom) zahrnující axiální hypotonii a problémy se sáním vedoucí k malému hmotnostnímu přírůstku. Tyto příznaky jsou reverzibilní, ale mohou trvat 1 až 3 týdny, podle poločasu přípravku. Při užívání vysokých dávek se u novorozenců vyskytla respirační deprese nebo apnoe a hypotermie. Navíc, několik dnů po porodu mohou být pozorovány u novorozence příznaky z vysazení s hyperexcitabilitou, agitovaností a třesem, i když syndrom chabého novorozence přítomen není. Výskyt příznaků z vysazení u novorozence závisí na poločasu aktivní látky.

Na základě těchto údajů může být užití alprazolamu v těhotenství uvažováno pouze za přísného dodržování terapeutických indikací a dávkování.

Pokud je léčba alprazolamem nutná během posledního období těhotenství, nesmí být podávány vysoké dávky a u novorozence musejí být kontrolovány příznaky z vysazení a/nebo syndrom chabého novorozence.

Je-li přípravek Alprox předepsán ženě ve fertilním věku, měla by být upozorněna, aby sdělila svému lékaři, pokud si bude přát otěhotnět nebo pokud si bude myslet, že je těhotná, aby lékař mohl rozhodnout o přerušení léčby.

#### Kojení

Vzhledem k tomu, že alprazolam je vylučován do mateřského mléka, je třeba se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/zdržet se léčby přípravkem Alprox, přičemž je třeba vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

#### Fertilita

Alprazolam nenarušil fertilitu u potkanů až do nejvyšší testované dávky 5 mg/kg/den, která je 25krát vyšší než maximální doporučená denní dávka 10 mg/den pro člověka.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Alprazolam má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Osoby, k jejichž práci je nutná schopnost provádět přesná a soustavná pozorování a bdělost, aby mohly správně rozhodnout a mít plnou kontrolu nad svým tělem, je třeba varovat, že jejich schopnosti budou ovlivněny sedací, amnézií, sníženým soustředěním a svalovou slabostí. Jestliže je pacient nevyspalý, riziko snížení bdělosti se zvýší.

Je třeba pacienta před tímto nebezpečím varovat a upozornit ho, aby v průběhu léčby neřídil motorové vozidlo a neobsluhoval stroje. Alkohol tyto účinky zesiluje (viz bod 4.5).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Pokud se vyskytnou nežádoucí účinky, vznikají zejména na počátku léčby, po delším podávání nebo při snižování dávky obvykle vymizí.

Nežádoucí účinky hlášené z klinických a postmarketingových studií podle třídy orgánových systémů a četnosti jejich výskytu jsou shrnuty níže.

Četnost výskytu nežádoucích účinků je definována podle následující konvence:

velmi časté (> 1/10)

časté ( $\geq 1/100$  až < 1/10)

méně časté ( $\geq 1/1000$  až < 1/100)

vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až < 1/1000)

velmi vzácné (< 1/10 000)

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Endokrinní poruchy				Hyperprolaktinémie*
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu, zvýšená chuť k jídlu,		

		anorexie		
Psychiatrické poruchy	Deprese	Zmatenost, desorientace, snížení libida, úzkost, nespavost, nervozita, zvýšení libida*	Mánie* (viz bod 4.4), halucinace*, hněv*, agitovanost*, závislost	Hypománie*, agresivita*, nepřátelské chování*, abnormální myšlení*, psychomotorická hyperaktivita*, zneužívání*
Poruchy nervového systému	Sedace, ospalost, ataxie, porucha paměti, nezřetelná řeč, závrať, bolesti hlavy	Porucha rovnováhy, porucha koordinace, porucha soustředění, hypersomnie, letargie, třes	Amnézie, pocit opilsti	Autonomní nerovnováha nervového systému*, dystonie*, prodloužení reakčního času, problémy s řečí, hypotonie
Poruchy oka		Rozmazané vidění		
Gastrointestinální poruchy	Zácpa, sucho v ústech	Nauzea, Zvracení		Gastrointestinální porucha*, dysfagie
Poruchy jater a žlučových cest				Hepatitida*, změna funkce jater*, žloutenka*
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Dermatitida*		Angioedém*, fotosenzitivní reakce*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			Svalová slabost	
Poruchy ledvin a močových cest			Inkontinence*	Retence moči*
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Sexuální dysfunkce*	Nepravidelná menstruace*	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava, podrážděnost		Abstinenční syndrom*	Periferní edém*
Vyšetření		Snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti		Zvýšení nitroočního tlaku*

\* nežádoucí účinky pozorované po uvedení na trh

#### *Deprese*

Během užívání benzodiazepinů se u citlivých jedinců může objevit dříve nepozorovaná deprese.

#### *Psychiatrické a „paradoxní“ reakce*

Mohou se objevit reakce jako neklid, agitovanost, podrážděnost, agrese, bludy, záchvaty vzteku, noční můry, halucinace, psychózy, nevhodné chování a další poruchy chování; jsou pravděpodobnější u starších pacientů.

#### *Závislost*

Užívání alprazolamu (i v terapeutických dávkách) může mít za následek rozvoj fyzické závislosti. Ukončení terapie proto může vyvolat příznaky z vysazení a příznaky rebound-fenoménu (viz také bod 4.4). Také se mohou objevit případy psychické závislosti. Byly také hlášeny případy zneužívání (viz bod 4.4.).

#### *Amnézie*

Anterográdní amnézie se může objevit i při terapeutických dávkách a riziko se zvyšuje při vyšších dávkách. Amnézie může být doprovázena nevhodným chováním (viz také bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

#### Všeobecná informace o toxicitě

Tak jako u jiných benzodiazepinů by předávkování alprazolamem nemělo představovat ohrožení života, pokud není spojeno s jinými látkami tlumícími CNS (včetně alkoholu). Při snaze o zvládnutí předávkování jakýmkoli léčivým přípravkem je třeba mít na mysli, že pacient mohl užít více různých látek. Podle toho je třeba upravit léčbu.

#### Příznaky

Předávkování se obvykle projevuje jako útlum aktivity centrálního nervového systému, v rozmezí od ospalosti až po kóma. Při mírném předávkování příznaky spočívají v ospalosti, zmatenosti a letargii. V těžších případech se vyvine ataxie, závratě, dysartrie, svalová slabost, hypotonie, hypotenze, útlum dýchání a paradoxní reakce, jako je agitovanost, agrese a halucinace, případně mydriáza nebo mióza.

Ve vzácných případech se může vyskytnout kóma a ve velmi vzácných případech dochází k úmrtí.

Úzkost a halucinace jsou častější u alprazolamu ve srovnání s jinými benzodiazepiny.

Při vysokých dávkách může dojít k útlumu dýchání a případně k poklesu krevního tlaku. Mohou se také objevit záchvaty, arytmie a AV blokáda, stejně jako tachykardie, hypotermie, nauzea a zvracení.

#### Toxicita

25–50 mg v kombinaci s alkoholem (2 promile v krvi) způsobilo u dospělého smrtelnou intoxikaci. 0,3 mg/kg u 8letého dítěte způsobilo středně těžkou intoxikaci. 10 mg u 13letého dítěte způsobilo středně těžkou intoxikaci. 15 mg (plus alkohol) u dospělého způsobilo těžkou intoxikaci, zatímco 20–40 mg u dospělého způsobilo středně těžkou intoxikaci. Stejně jako u jiných benzodiazepinů by předávkování nemělo představovat ohrožení života, pokud není kombinováno s jinými látkami tlumícími CNS (včetně alkoholu). Při zvládnutí předávkování jakýmkoli léčivým přípravkem je třeba mít na paměti, že mohlo být užito více látek. Léčba by měla být odpovídajícím způsobem upravena.

#### Terapie

Doporučuje se brzy po požití vyvolat zvracení, jestliže je pacient při vědomí, anebo, alternativně, jestliže je u pacienta sníženo vědomí, provést výplach žaludku za ochrany dýchacích cest intubací. Jestliže vyprázdnění žaludku nevede ke zlepšení pacientova stavu, je třeba podat aktivní uhlí a v případě potřeby je ponechat v žaludku v kombinaci s projímadlem. Jestliže je známo, že požitá množství byla velká, může tento postup být stále účinný i po dlouhé době. Forsírovaná diuréza a hemodialýza nemají význam.

Jako antidotum může být vhodný flumazenil, pokud je podán podle pokynů, se zvláštní pozorností věnovanou kontraindikacím a opatřením pro použití.

U jedinců v komatu je léčba převážně symptomatická. Je třeba podniknout opatření, aby se zabránilo možným komplikacím, jako např. asfyxii způsobenou zapadnutím jazyka nebo aspirací žaludečního obsahu. Intravenózní podání tekutin může být užitečné k prevenci dehydratace.

Zejména při kombinaci s jinými sedativy je důležitá podpora životních funkcí, především dýchání.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptika; Benzodiazepinové deriváty  
ATC kód: N05BA12

#### Mechanismus účinku

Alprazolam, tak jako ostatní benzodiazepiny, má vysokou afinitu k benzodiazepinovému vazebnému místu v mozku.

#### Farmakodynamické účinky

Tato vysoká afinita facilituje inhibiční neurotransmiterové působení gama-aminomáselné kyseliny, která je mediátorem jak presynaptické, tak i postsynaptické inhibice v centrálním nervovém systému (CNS).

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Alprazolam je anxiolytická léčivá látka. Tak jako ostatní benzodiazepiny má alprazolam navíc ke svým anxiolytickým vlastnostem i vlastnosti sedativní, hypnotické, myorelaxační a antikonvulzivní.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

Alprazolam se po perorálním podání rychle absorbuje. Po perorální aplikaci je biologická dostupnost 80 % nebo vyšší. Maximálních plazmatických hladin je dosaženo za jednu až dvě hodiny po perorálním podání.

#### Distribuce

Po jednorázovém podání jsou plazmatické hladiny přímo úměrné podané dávce. Maximální plazmatická hladina pozorovaná po dávce 0,5 mg až 3 mg je 8 až 37 ng/ml. Po opakovaném podání 1,5 mg až 10 mg denně byla průměrná hladina v ustáleném stavu 18,3 až 100 ng/ml. *In vitro* je 70 % alprazolamu vázáno na sérové proteiny.

#### Biotransformace

Nejdůležitější metabolity alprazolamu přítomné v moči jsou alfa-hydroxy-alprazolam a derivát benzofenonu. Hlavními metabolity v plazmě jsou alfa-hydroxy-alprazolam a 4-hydroxy-alprazolam. Alprazolam se metabolizuje hlavně enzymem CYP3A4.

Benzofenonový derivát je prakticky inaktivní. Biologická účinnost alfa-hydroxy-alprazolamu je srovnatelná s účinností alprazolamu, zatímco 4-hydroxy-alprazolam je asi 10krát méně účinný.

Plazmatické hladiny těchto metabolitů jsou nízké. Zdá se, že jejich poločasy jsou podobné jako poločas alprazolamu. Metabolity proto jen omezeně přispívají biologické účinnosti alprazolamu.

### Eliminace

Průměrný poločas alprazolamu je mezi 12 a 15 hodinami. Alprazolam a jeho metabolity se vylučují především močí.

### *Starší osoby*

U starších pacientů může být průměrný eliminační poločas prodloužen (přibližně 16 h).

### *Porucha funkce jater*

Průměrný eliminační poločas je při poruše funkce jater prodloužen (přibližně 19 h).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

U potkanů, kterým byl po dobu 24 měsíců podáván alprazolam, byla zřejmá a dávkou úměrná tendence ke zvýšenému výskytu katarakty a vaskularizace kornej, a to u samců i samic.

Ve studii toxicity s opakovanými dávkami (12 měsíců) při vysokém dávkování p.o. byly u psů pozorovány křeče, z nichž některé končily letálně. Význam těchto nálezů pro člověka není jasný.

Nebyly nalezeny průkazy karcinogenního potenciálu, jak zjistily studie karcinogenity provedené u potkanů v dávkách až 30 mg/kg/den (150násobek maximální dávky u člověka 10 mg/den) a myši v dávkách až 10 mg/kg/den (50násobek maximální dávky u člověka).

Alprazolam podaný potkanům a králíkům ve vysokých dávkách zvýšil výskyt vrozených vad a fetálních úmrtí.

V testech tvorby mikrojader (mikronukleus test) u potkanů, v dávkách až 100 mg/kg, což je 500násobek maximální doporučené denní dávky pro člověka 10 mg/kg, nebyl alprazolam mutagenní. Ani *in vitro* nebyl alprazolam mutagenní.

Alprazolam v dávkách až 5 mg/kg/den, což je 25násobek maximální doporučené denní dávky pro člověka, nepoškodil fertilitu u potkanů

Prenatální expozice myši a potkanů benzodiazepinům včetně alprazolamu byla spojena se změnami chování potomstva. Možný význam těchto změn pro situaci u člověka není jasný.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMACE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

kukuřičný škrob  
želatina  
monohydrát laktosy  
magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

0,25 mg: 18 měsíců.

0,5 a 1 mg: 2 roky.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvička z vysokohustotního polyethylenu (HDPE) s tobolečkou s vysoušedlem a šroubovacím uzávěrem (HDPE).

Velikosti balení: 20, 30, 50 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Alprox 0,25 mg: 70/225/11-C

Alprox 0,5 mg: 70/226/11-C

Alprox 1 mg: 70/227/11-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. 3. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 2. 2016

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

29. 11. 2024