

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Alprazolam Grindeks 0,25 mg tablety  
Jedna tableta obsahuje 0,25 mg alprazolamu.

Alprazolam Grindeks 0,5 mg tablety  
Jedna tableta obsahuje 0,5 mg alprazolamu.

Alprazolam Grindeks 1 mg tablety  
Jedna tableta obsahuje 1 mg alprazolamu.

#### Pomocné látky se známým účinkem:

Alprazolam Grindeks 0,25 mg tablety  
Jedna tableta obsahuje 92,5 mg laktózy (ve formě monohydrátu) a 0,12 mg natrium-benzoátu (E 211).

Alprazolam Grindeks 0,5 mg tablety  
Jedna tableta obsahuje 92,2 mg laktózy (ve formě monohydrátu) a 0,12 mg natrium-benzoátu (E 211).

Alprazolam Grindeks 1 mg tablety  
Jedna tableta obsahuje 91,7 mg laktózy (ve formě monohydrátu) a 0,12 mg natrium-benzoátu (E 211).

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Alprazolam Grindeks 0,25 mg tablety  
Bílá nebo téměř bílá oválná tableta (10 mm x 5 mm) s půlicí rýhou na jedné straně a vyraženým označením „0.25“ na druhé straně. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Alprazolam Grindeks 0,5 mg tablety  
Světle růžová až růžová oválná tableta (10 mm x 5 mm) s půlicí rýhou na jedné straně a vyraženým označením „0.5“ na druhé straně. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Alprazolam Grindeks 1 mg tablety  
Světle modrá až modrá oválná tableta (10 mm x 5 mm) s půlicí rýhou na jedné straně a vyraženým označením „1“ na druhé straně. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Alprazolam Grindeks je indikován ke krátkodobé symptomatické léčbě úzkosti u dospělých. Alprazolam Grindeks je indikován pouze v případech, kdy je porucha těžká, omezující nebo způsobuje pacientovi extrémní strádání.

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

### Dávkování

Dávka a délka léčby mají být přizpůsobeny individuální odpovědi, indikaci a závažnosti onemocnění.

#### *Zahájení léčby*

Na začátku léčby je dávka 0,25 až 0,5 mg alprazolamu třikrát denně.

#### *Udržovací léčba*

V případě potřeby lze celkovou denní dávku postupně zvyšovat až na maximálně 3 mg až 4 mg alprazolamu rozdělených do jednotlivých dávek v průběhu dne.

#### *Délka léčby*

Alprazolam Grindeks má být užíván v nejnižší možné účinné dávce po co nejkratší možnou dobu a maximálně po dobu 2 až 4 týdnů, včetně období postupného snižování dávky. Potřeba pokračovat v léčbě má být často přehodnocována. Dlouhodobá léčba se nedoporučuje. S dávkou a délkou léčby se může zvyšovat riziko závislosti (viz bod 4.4).

#### *Ukončení léčby*

Ukončování léčby alprazolamem má probíhat postupně a snížení dávky nemá překročit 0,5 mg každé 3 dny, aby se předešlo abstinenčním příznakům. U některých pacientů může být zapotřebí ještě pomalejší snižování dávky.

### **Zvláštní skupiny pacientů**

#### *Starší a citliví pacienti nebo oslabení pacienti*

Starší a citliví pacienti nebo oslabení pacienti mají dostávat snížené dávky. Doporučená dávka je 0,25 mg dvakrát až třikrát denně, kterou lze v případě potřeby a dobré snášenlivosti postupně zvyšovat.

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo jater*

U pacientů s poruchou funkce ledvin a lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater je potřeba opatrnosti a v případě potřeby má být dávka snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je alprazolam kontraindikován (viz bod 4.3).

#### *Respirační insuficience*

Kvůli riziku respirační deprese se nižší dávka doporučuje také u pacientů s chronickou respirační insuficiencí.

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost alprazolamu u dětí a dospívajících do 18 let nebyly stanoveny. Proto se použití alprazolamu u dětí a dospívajících do 18 let nedoporučuje.

### Způsob podání

Alprazolam Grindeks je určen k perorálnímu podání.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné benzodiazepiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- myasthenia gravis;
- těžká respirační insuficience;
- syndrom spánkové apnoe;

- těžká porucha funkce jater.

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

##### Poznámka

Ne všechny stavy napětí, rozrušení a úzkosti vyžadují medikamentózní léčbu. Často to jsou známky fyzických nebo duševních onemocnění a lze je řešit jinými opatřeními nebo léčbou základního onemocnění.

##### Riziko plynoucí ze souběžného užívání s opioidy

Současné užívání alprazolamu a opioidů může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům má být souběžné předepisování sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, jako je alprazolam, spolu s opioidy vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby.

V případě rozhodnutí předepsat Alprazolam Grindeks 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 (je-li to relevantní), aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

##### Závislost/zneužívání

Užívání benzodiazepinů může vést k rozvoji psychické a fyzické závislosti. Riziko závislosti se zvyšuje s dávkou a délkou léčby. Toto riziko se zvyšuje zejména u pacientů se závislostí na alkoholu nebo lécích v anamnéze. To platí dokonce i pro terapeutické rozmezí dávek a bez ohledu na to, zda je přítomen rizikový faktor.

Riziko vzniku závislosti se zvyšuje při současném užívání různých benzodiazepinů, bez ohledu na to, zda tyto benzodiazepiny mají anxiolytický nebo hypnotický účinek.

Zneužívání léčivých přípravků je známým rizikem alprazolamu a dalších benzodiazepinů. Pacienti užívající alprazolam mají být odpovídajícím způsobem sledováni. Alprazolam může být předmětem nelegální distribuce. Při souběžném užívání alprazolamu s jinými látkami tlumícími CNS, jako jsou opioidy, jiné benzodiazepiny a alkohol, byly hlášeny fatální případy předávkování. Tato rizika je třeba vzít v úvahu při předepisování nebo výdeji léku. Pro minimalizaci rizika má být zvoleno nejmenší vhodné množství (viz body 4.2, 4.8 a 4.9).

##### *Příznaky z vysazení*

Při rozvoji závislosti vyvolá náhlé vysazení léčby abstinenční příznaky. Ty se mohou projevit bolestí hlavy, svalů, extrémní úzkostí, stavy napětí, vnitřního neklidu, zmatenosti a podrážděnosti.

V závažných případech se mohou vyskytnout také následující příznaky: derealizace, depersonalizace, hyperakuze, znečitlivění a parestezie končetin, přecitlivělost na světlo, hluk a fyzický kontakt, halucinace nebo epileptické záchvaty (viz body 4.2 a 4.8).

##### *Rebound fenomén*

Podobně se může při náhlém vysazení krátkodobé léčby vyskytnout přechodný rebound fenomén, kdy se příznaky, kvůli kterým byla léčba benzodiazepiny zahájena, mohou znovu objevit v závažnější podobě. Možnými doprovodnými příznaky jsou změny nálady, stavy úzkosti nebo poruchy spánku a neklid. Rebound fenomén se může projevit také ve formě nebezpečných fyzických a psychických reakcí, jako jsou epileptické záchvaty a symptomatická psychóza (např. abstinenční delirium).

Protože je riziko abstinenčních příznaků nebo rebound fenoménu vyšší po náhlém ukončení léčby, doporučuje se léčbu ukončit postupným snižováním dávky.

##### Délka léčby

Délka léčby má být co nejkratší, ne delší než 2-4 týdny (viz bod 4.2). Prodloužení léčby nad tuto dobu nesmí být provedeno bez předchozího přehodnocení situace.

Je vhodné pacienta na začátku léčby informovat, že léčba je časově omezená, a přesně mu vysvětlit, jak bude dávka postupně snižována. Existují důkazy, které naznačují, že při užívání krátkodobě působících benzodiazepinů se mohou příznaky z vysazení projevit v rámci dávkovacího intervalu, zejména u vysokých dávek. Při užívání dlouhodobě působících benzodiazepinů je důležité informovat pacienta, že nemá přecházet na krátkodobě působící benzodiazepiny, protože se mohou vyskytnout abstinenční příznaky.

#### Amnézie

Benzodiazepiny mohou způsobit anterográdní amnézii; ve většině případů několik hodin po užití dávky. To znamená, že po užití léku mohou pacienti provádět činnosti, na které si následně nepamatují.

Toto riziko se zvyšuje s úrovní dávky a lze jej snížit dostatečně dlouhou dobou nepřerušovaného spánku (7 až 8 hodin).

#### Psychiatrické a „paradoxní“ reakce

Zejména u starších pacientů nebo dětí se při užívání benzodiazepinů mohou objevit psychiatrické a „paradoxní“ reakce, jako je neklid, vzrušenost, podrážděnost, agresivita, bludy, hněv, noční můry, halucinace, psychózy, nevhodné chování a další poruchy chování. V těchto případech má být léčba tímto léčivým přípravkem ukončena.

#### Tolerance

Po opakovaném perorálním podání benzodiazepinů po dobu několika týdnů může dojít ke ztrátě účinku (toleranci).

#### Deprese a sebevražedné myšlenky

Benzodiazepiny a látky podobné benzodiazepinům nemají být k léčbě deprese používány samostatně, protože mohou vyvolat nebo zvýšit riziko sebevraždy. U pacientů se známkami a příznaky depresivní poruchy nebo se sebevražednými sklony má být alprazolam užíván s opatrností a rozsah předepisování má být omezen.

V souvislosti s užíváním alprazolamu u pacientů s depresí byly hlášeny epizody hypománie a mánie.

#### Psychózy

Benzodiazepiny se nedoporučují k primární léčbě psychóz.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Starší a oslabení pacienti*

U starších pacientů se benzodiazepiny a příbuzné přípravky mají užívat s opatrností kvůli riziku sedace a/nebo muskuloskeletální slabosti, které mohou vést k pádům. Ty mají v této skupině pacientů často závažné důsledky. Zejména u starších a/nebo oslabených pacientů je doporučeno dodržovat obecnou zásadu použití nejnižší účinné dávky, aby se zabránilo rozvoji ataxie nebo nadměrné sedace.

##### *Porucha funkce ledvin nebo jater*

V případě poruchy funkce ledvin nebo lehké nebo středně těžké poruchy funkce jater se doporučuje opatrnost a snížení dávky podle potřeby. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nesmí být benzodiazepiny léčeni, protože se zvyšuje riziko rozvoje encefalopatie.

##### *Respirační insuficience*

Kvůli riziku respirační deprese se také u pacientů s chronickou respirační insuficiencí doporučuje nižší dávka.

##### *Zneužívání alkoholu a léčivých přípravků v anamnéze*

U pacientů s anamnézou zneužívání alkoholu nebo léčivých přípravků mají být benzodiazepiny používány pouze s extrémní opatrností (viz bod 4.5).

#### Pomocné látky

##### *Laktóza*

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

#### *Sodík*

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### *Natrium-benzoát*

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,12 mg natrium-benzoátu v jedné tabletě.

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

#### Farmakodynamické interakce

##### *Alkohol*

Benzodiazepiny mají aditivní účinek, pokud jsou užívány souběžně s alkoholem. Proto se souběžné užívání s alkoholem nedoporučuje. Kombinace s alkoholem zesiluje sedativní účinek alprazolamu.

##### *Psychotropní léčivé přípravky*

Alprazolam je nutné používat s opatrností při kombinaci s jinými látkami tlumícími CNS. V případech souběžného podání s jinými látkami tlumícími CNS nebo psychotropními přípravky, jako jsou antipsychotika (neuroleptika), hypnotika, anxiolytika/sedativa, antidepressiva, opioidní analgetika (např. opioidy), antiepileptika, anestetika a sedativní antihistaminika, může dojít ke zvýšení centrálního depresivního účinku a benzodiazepiny mohou vyvolat aditivní účinek.

Avšak při užívání alprazolamu v kombinaci s opioidními analgetiky může dojít k zesílení euforie, což může vést ke zvýšení psychické závislosti.

##### *Klozapin*

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

##### *Opioidy*

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

Zvýšené opatrnosti je třeba dbát u léčivých přípravků, které vedou k respirační depresi, jako jsou opioidy (analgetika, antitusika nebo substituční léčba). To je obzvlášť důležité u starších pacientů.

#### Farmakokinetické interakce

##### *Inhibitory CYP3A4*

Pokud je alprazolam podáván souběžně s léčivými přípravky, které inhibují jaterní enzym CYP3A4, může dojít k farmakokinetickým interakcím, které zvýší plazmatické hladiny alprazolamu. Proto má být alprazolam používán s opatrností u pacientů užívajících tyto přípravky, a při souběžném užívání těchto přípravků může být nezbytné snížit dávku.

Itrakonazol, silný inhibitor CYP3A4, zvyšuje AUC a prodlužuje eliminační poločas alprazolamu. Ve studii, kde byl zdravým dobrovolníkům podáván itrakonazol v dávce 200 mg/den a 0,8 mg alprazolamu, byla AUC zvýšena dvoj- až trojnásobně a eliminační poločas byl prodloužen na přibližně 40 hodin. Byly také pozorovány změny psychomotorické funkce ovlivněné alprazolamem. Itrakonazol může zvýšit tlumivé účinky alprazolamu na CNS a vysazení itrakonazolu může zeslabit terapeutickou účinnost alprazolamu.

Nedoporučuje se souběžné užívání se silnými inhibitory CYP3A4, jako je itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibitory HIV proteázy. Avšak pokud je souběžné užívání alprazolamu

a silného inhibitoru CYP3A4 považováno za nezbytné, má být dávka alprazolamu snížena na polovinu nebo třetinu.

Léčba fluvoxaminem prodlužuje poločas alprazolamu z 20 hodin na 34 hodiny a zdvojnásobuje koncentraci alprazolamu v plazmě. Při použití v kombinaci se doporučuje poloviční dávka alprazolamu.

Fluoxetin má střední inhibiční účinek na metabolismus alprazolamu, což vede ke zvýšeným plazmatickým koncentracím. Proto jsou při souběžném užívání psychomotorické účinky alprazolamu zesíleny. Může být nutná úprava dávkování.

Erythromycin inhibuje metabolismus alprazolamu. Plazmatická koncentrace alprazolamu se zvyšuje přibližně o 50 %. Kombinace může vyžadovat úpravu dávkování.

Dalšími inhibitory CYP3A4, u kterých se očekává zvýšení plazmatické koncentrace alprazolamu, jsou klarithromycin, telithromycin, diltiazem a flukonazol. Může být potřebné snížit dávku.

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

#### *Induktory CYP3A4*

Protože je alprazolam metabolizován prostřednictvím CYP3A4, mohou induktory tohoto enzymu zvýšit metabolismus alprazolamu.

Interakce zahrnující inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir) a alprazolam jsou složité a časově závislé. Krátkodobé nízké dávky ritonaviru vedly k významnému snížení clearance alprazolamu, prodloužily jeho eliminační poločas a zvýšily klinický účinek. Ale po delší expozici ritonaviru je tato inhibice kompenzována indukcí CYP3A. Tato interakce vyžaduje úpravu dávky nebo ukončení léčby alprazolamem.

U pacientů se souběžnou léčbou alprazolamem a theofylinem je koncentrace alprazolamu v plazmě významně nižší než u pacientů léčených pouze alprazolamem, což je pravděpodobně způsobeno indukovaným metabolismem. Klinický význam této interakce nebyl dosud stanoven.

Zdá se, že karbamazepin indukuje metabolismus alprazolamu, což má za následek snížený účinek. Klinický význam této interakce nebyl dosud stanoven. Podobné účinky lze očekávat při souběžném podávání rifampicinu nebo třezalky tečkované.

#### *Účinek alprazolamu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků*

Při souběžném užívání 1 mg alprazolamu denně bylo hlášeno zvýšení plazmatických hladin digoxinu, zejména u starších pacientů (>65 let). Pacienti užívající současně alprazolam a digoxin proto mají být pečlivě monitorováni s ohledem na známky a příznaky toxicity digoxinu.

Pacient má být připraven na zesílení myorelaxačního účinku (riziko pádů), pokud je alprazolam užíván během léčby myorelaxancií, a to zejména na začátku léčby.

Plazmatická koncentrace imipraminu a jeho metabolitu desmethylimipraminu se při souběžném podávání s alprazolamem může zvýšit o 30 % v důsledku inhibovaného metabolismu.

#### *Účinek jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku alprazolamu*

##### Je třeba se vyhnout následujícím kombinacím:

Dextropropoxyfen může inhibovat metabolismus/snižovat clearance alprazolamu, což vede ke zvýšení plazmatické koncentrace alprazolamu, a tím ke zvýšení účinku alprazolamu. Je třeba se vyhnout souběžné léčbě dextropropoxyfenem.

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 dávku alprazolamu na polovinu.

Interakce, které je třeba vzít v úvahu tam, kde může být nutná úprava dávky:

Antikoncepce: perorální antikoncepce může inhibovat metabolismus benzodiazepinů, včetně oxidace alprazolamu, což může vést k vyšším plazmatickým koncentracím a zesílení účinku alprazolamu.

Omeprazol: může inhibovat metabolismus alprazolamu, což má za následek vyšší plazmatické koncentrace a zesílení účinku alprazolamu.

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

##### Těhotenství

Vzhledem k nízkému počtu dosavadních případů a nedostatečné dokumentaci není možné posoudit riziko malformace a vlivu na vývoj a chování v raném dětství u člověka.

Rozsáhlé údaje z kohortových studií indikují, že užívání benzodiazepinů v časném těhotenství (1. trimestr) není spojeno se zvýšeným rizikem závažných malformací. Nicméně některé případové epidemiologické studie prokázaly zvýšené riziko rozštěpu patra.

Údaje naznačují, že po léčbě matky benzodiazepiny je riziko rozštěpu patra u dítěte menší než 2 ku 1 000 případů, přičemž přirozená míra takových defektů v běžné populaci je přibližně 1 ku 1 000.

Léčba vysokými dávkami benzodiazepinů během 2. a/nebo 3. trimestru vede ke snížení aktivních pohybů plodu a kolísání srdečního rytmu plodu.

Byly hlášeny případy malformací a mentální retardace u prenatálně exponovaných dětí po předávkování a intoxikaci benzodiazepiny.

Pokud je ze závažných zdravotních důvodů alprazolam podáván – i v nízkých dávkách – během poslední fáze těhotenství nebo během porodu, lze očekávat účinky na novorozence, jako je axiální hypotonie, snížený svalový tonus a špatný sací reflex vedoucí k nižšímu přírůstku tělesné hmotnosti („floppy infant“ syndrom, syndrom hypotonického dítěte). Tyto účinky jsou reverzibilní a mohou trvat 1 až 3 týdny v závislosti na eliminačním poločasu.

Při užívání vysokých dávek se u novorozenců může objevit respirační insuficience nebo zástava dechu a hypotermie. Navíc několik dnů po porodu mohou být u novorozence pozorovány příznaky z vysazení jako je hyperexcitabilita, neklid a třes, a to i v případě, kdy není pozorován „floppy infant“ syndrom. Výskyt příznaků z vysazení u novorozence závisí na eliminačním poločasu léčivé látky.

Alprazolam nemá být během těhotenství podáván, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu alprazolamem. Pokud se alprazolam během těhotenství používá nebo pokud pacientka během užívání alprazolamu otěhotní, musí být informována o potenciálním riziku pro plod. Pokud je léčba přípravkem Alprazolam Grindeks během poslední fáze těhotenství nebo během porodu nezbytná, je třeba se vyhnout vysokým dávkám a u novorozence sledovat možné abstinenci příznaky a/nebo příznaky „floppy infant“ syndromu.

##### Kojení

Malá množství alprazolamu se vylučují do lidského mateřského mléka, kde se hromadí. Proto se Alprazolam Grindeks v období kojení nemá používat. Pokud jsou v období kojení striktně indikovány opakované nebo vysoké dávky Alprazolamu Grindeks, je nutné přerušit kojení.

Novorozenci metabolizují benzodiazepiny mnohem pomaleji než dospělí.

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

Alprazolam má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Schopnost řídit a obsluhovat stroje může být negativně ovlivněna sedací, amnézií, poruchou koncentrace a poruchou funkce svalů. To platí zejména pro začátek léčby, období po zvýšení dávky, po nedostatečné délce spánku a při užití v kombinaci s alkoholem nebo jinými látkami tlumícími CNS (viz bod 4.5).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

V závislosti na individuální citlivosti pacienta a užívané dávce se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky, zejména na počátku léčby:

emoční otupění, nestabilní pohyb a chůze (riziko pádů, zejména u starších pacientů), poruchy vidění, účinky následujícího dne (točení hlavy, snížená schopnost reagovat atd.), poruchy autonomního nervového systému (dysfunkce močového měchýře).

Při opakovaném použití se tyto příznaky zpravidla zmírňují.

Vzácně se může vyskytnou respirační deprese, zejména v noci.

Pro vyjádření frekvence nežádoucích účinků jsou použity následující kategorie:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )	Časté ( $\geq 1/100$ až <1/10)	Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ až <1/100)	Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ až <1/1 000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
<i>Endokrinní poruchy</i>					
					Hyperprolaktinemie*
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>					
	Snížená chuť k jídlu				
<i>Psychiatrické poruchy</i>					
Deprese	Zmatenost, dezorientace, snížení libida, úzkost, insomnie, nervozita, zvýšení libida*	Mánie* (viz bod 4.4), halucinace*, hněv*, agitovanost*, závislost na přípravku			Hypománie*, agresivita*, hostilita*, abnormální myšlení*, psychomotorický neklid*, zneužívání léku*
<i>Poruchy nervového systému</i>					
Sedace, somniale, ataxie, porucha paměti, dysartrie, závrať, bolest hlavy	Porucha koordinace, porucha rovnováhy, porucha soustředění, hypersomnie, letargie, třes	Amnézie			Porucha autonomního nervového systému*, dystonie*
<i>Poruchy oka</i>					
	Rozmazané vidění				
<i>Gastrointestinální poruchy</i>					

Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Zácpa, sucho v ústech	Nauzea	Zvracení			Gastrointestinální poruchy*
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>					
					Hepatitida*, porucha funkce jater*, žloutenka*
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>					
	Dermatitida*				Angioedém*, fotosenzitivní reakce*
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>					
		Svalová slabost			
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>					
		Močová inkontinence*			Retence moči*
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>					
	Sexuální dysfunkce*	Poruchy menstruace*			
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>					
Únava, podrážděnost		Syndrom z vysazení léku*			Periferní edém*
<i>Vyšetření</i>					
	Změny tělesné hmotnosti				Zvýšení nitroočního tlaku*

\* nežádoucí účinky pozorované po uvedení na trh

#### Závislost a příznaky z vysazení

Užívání benzodiazepinů (i v terapeutických dávkách) může vést k rozvoji fyzické a psychické závislosti; ukončení léčby může vést ke vzniku abstinčních příznaků a/nebo rebound fenoménu (viz bod 4.4). Příznaky z vysazení se mohou pohybovat od mírné dysforie a nespavosti až po závažný syndrom, který může zahrnovat křeče břicha a svalů, zvracení, pocení, třes a epileptické záchvaty.

Bylo hlášeno zneužívání benzodiazepinů (viz bod 4.4).

#### Amnézie

Benzodiazepiny mohou způsobit anterográdní amnézii (výpadek paměti na dobu po požití) (viz bod 4.4).

#### Psychiatrické a „paradoxní“ reakce

Zejména u starších pacientů nebo dětí se při užívání benzodiazepinů mohou objevit psychiatrické a „paradoxní“ reakce jako neklid, vzrušenost, podrážděnost, agresivita, bludy, hněv, noční můry, halucinace, psychózy, nevhodné chování a další poruchy chování. V těchto případech má být léčba tímto přípravkem ukončena.

## Deprese

Již existující deprese může být během užívání benzodiazepinů demaskována (viz 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**

### Příznaky

Předávkování alprazolamem obecně není život ohrožující, pokud není kombinován s jinými látkami tlumícími CNS, jako jsou opioidy, jiné benzodiazepiny a alkohol.

Při léčbě předávkování je třeba vždy vzít v úvahu, zda bylo užito více látek souběžně (kombinovaná léková intoxikace). Předávkování benzodiazepiny, včetně alprazolamu, se obvykle projevuje depresí centrálního nervového systému různého stupně, od ospalosti až po kóma. V lehkých případech příznaky zahrnují ospalost, nezřetelnou řeč, duševní zmatenost a letargii; v těžších případech mohou příznaky zahrnovat ataxii, hypotonii, hypotenzi, respirační depresi, vzácně kóma a velmi vzácně i úmrtí.

### Toxicita

Hladiny alprazolamu v krvi uváděné pro fatální intoxikace u člověka jsou extrémně variabilní.

Toxické plazmatické koncentrace alprazolamu se pohybují mezi 0,1 a 0,4 µg/ml, zatímco některé zprávy uvádějí, že posmrtná koncentrace alprazolamu v krvi se pohybovala v rozmezí 2,1 až 2,3 µg/ml.

### Léčba

Akutní předávkování alprazolamem je léčeno zejména podpůrnou péčí, která může zahrnovat udržení adekvátních dýchacích cest, monitorování respiračních a oběhových funkcí. Má být zajištěn intravenózní (i.v.) přístup pro tekutiny.

Pacienti s lehkými známkami intoxikace, kteří jsou stále při vědomí, se mají nechat spát pod lékařským dohledem. Pokud je pacient při vědomí, je možné do jedné hodiny po požití přípravku podat aktivní uhlí ke snížení absorpce, ale je třeba zvážit poměr přínosu a rizika (kvůli riziku aspirace).

Forsírovaná diuréza nebo hemodialýza nemají žádný význam.

V těžkých případech může být jako doplněk ke zvládnutí respiračních funkcí spojené s předávkováním použit flumazenil (specifický antagonist benzodiazepinů). Flumazenil může zvýšit riziko konvulzí.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Benzodiazepinové deriváty, ATC kód: N05BA12

Alprazolam je psychotropní látka třídy 1,4-triazolobenzodiazepinů a s vysokou afinitou se váže na specifické benzodiazepinové receptory v CNS. Alprazolam zvyšuje inhibiční neurotransmiterový účinek kyseliny gama-aminomáselné (GABA). Výsledkem jsou vlastnosti potlačující napětí, neklid a úzkost, a také sedativní a hypnotické účinky. Kromě toho alprazolam vykazuje myorelaxační a antikonvulzivní vlastnosti.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Alprazolam se po perorálním podání rychle a dobře absorbuje. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo za 1 až 2 hodiny po jednorázovém perorálním podání. Biologická dostupnost alprazolamu je 80%.

### Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je 70 až 80 %.

Průměrný distribuční objem je 1,0 až 1,2 l/kg a je významně vyšší u obézních pacientů.

### Biotransformace

Kromě nemetabolizovaného alprazolamu (přibližně 20 %) se jako hlavní metabolity vylučují alfa-hydroxyalprazolam (přibližně 17 %) a derivát benzofenonu. Kromě toho bylo identifikováno mnoho dalších metabolitů. Farmakologická aktivita alfa-hydroxyalprazolamu je přibližně 50% ve srovnání s alprazolamem. Derivát benzofenonu nevykazuje žádnou farmakologickou aktivitu. Vzhledem k jejich nízké koncentraci je pravděpodobné, že metabolity téměř nepřispívají k terapeutickému účinku.

Alprazolam prochází placentární bariérou a je vylučován do mateřského mléka.

### Eliminace

Eliminační poločas po jednorázovém podání je mezi 12 a 15 hodinami. Poločas dvou hlavních metabolitů je ve stejném rozmezí jako poločas alprazolamu. Asi 20 % dávky se vylučuje v nezměněné podobě ledvinami.

### *Farmakokinetika a zvláštní skupiny pacientů*

#### Starší pacienti

U starších pacientů (mužů) může být eliminační poločas prodloužen.

#### Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že ledviny jsou hlavním vylučovacím orgánem, lze při poruše funkce ledvin očekávat prodloužení eliminačního poločasu.

#### Porucha funkce jater

V případech jaterní dysfunkce lze očekávat opožděný metabolismus léčivé látky a prodloužení eliminačního poločasu.

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

U potkanů, kterým byl alprazolam podáván po dobu 24 měsíců, byl v závislosti na dávce prokázán trend zvýšeného výskytu katarakty u samic a vaskularizace rohovky u samců. Ve studii toxicity po opakovaném podání (12 měsíců) se u psů při vysokých perorálních dávkách vyskytly epileptické záchvaty, které byly u některých zvířat fatální. Relevance těchto nálezů pro člověka není jasná.

Studie mutagenity alprazolamu byly negativní. Dlouhodobé studie u potkanů a myši neprokázaly žádné známky kancerogenního potenciálu alprazolamu.

U pokusných zvířat nebylo zjištěno žádné poškození samčí a samičí fertility, i když při pokusech u zvířat byl prokázán průchod alprazolamu placentou. Ve studiích u potkanů a králíků byly po velmi vysokých dávkách pozorovány embryoletní účinky a skeletální malformace. Nejsou k dispozici žádné údaje o peri- a postnatálním vývoji po podání alprazolamu. Existují však náznaky poruch chování u potomků hlodavců vystavených alprazolamu.

Studie alprazolamu u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktózy  
Mikrokrytalická celulóza (E 460)  
Předbobtnalý kukuřičný škrob  
Sodná sůl dokusátu  
Natrium-benzoát (E 211)  
Magnesium-stearát (E 572)  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)  
Červený oxid železitý (E 172) (pouze tablety 0,5 mg)  
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132) (pouze tablety 1 mg)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Tablety 0,25 mg: 18 měsíců  
Tablety 0,5 mg: 2 roky  
Tablety 1 mg: 2 roky

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

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

OPA/Al/PVC//Al blistry obsahující 10, 20, 30, 50, 60 nebo 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

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

AS GRINDEKS.  
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057  
Lotyšsko  
Tel: +371 67083205  
Fax: +371 67083505  
E-mail: grindeks@grindeks.com

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

Alprazolam Grindeks 0,25 mg tablety: 70/484/21-C  
Alprazolam Grindeks 0,5 mg tablety: 70/485/21-C  
Alprazolam Grindeks 1 mg tablety: 70/486/21-C

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

Datum první registrace: 18. 7. 2024

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

18. 7. 2024