

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**XANAX 0,25 mg tablety**

**XANAX 0,5 mg tablety**

**XANAX 1 mg tablety**

**XANAX 2 mg tablety**

**XANAX SR 0,5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním**

**XANAX SR 1 mg tablety s prodlouženým uvolňováním**

**XANAX SR 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

**XANAX:** jedna tableta obsahuje alprazolamum 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg nebo 2 mg.

**XANAX SR:** jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje alprazolamum 0,5 mg, 1 mg nebo 2 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

- monohydrát laktosy 96 mg (Xanax 0,25 mg, 0,5 mg 1 mg), 192 mg (Xanax 2 mg), 221,7 mg (Xanax SR 0,5 mg, 1 mg, 2 mg)
- natrium-benzoát (0,11 mg v jedné tabletě přípravku Xanax 0,25 mg; 0,5 mg; 1 mg; 0,23 mg v jedné tabletě přípravku Xanax 2 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

XANAX 0,25 mg: bílé eliptické oválné tablety s půlicí rýhou na jedné straně a nápisem „Upjohn 29“ na druhé. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

XANAX 0,5 mg: růžové eliptické oválné tablety s půlicí rýhou na jedné straně a nápisem „Upjohn 55“ na druhé. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

XANAX 1 mg: světle fialové eliptické oválné tablety, s půlicí rýhou na jedné straně a nápisem „Upjohn 90“ na druhé. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

XANAX 2 mg: bílé tablety ve tvaru tobolky s trojitou dělicí rýhou na jedné straně a nápisem „U94“, a trojitou dělicí rýhou na druhé. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

Tableta s prodlouženým uvolňováním

XANAX SR 0,5 mg: modré bikonvexní kulaté tablety, na jedné straně označené „P&U 57“

XANAX SR 1 mg: bílé kulaté bikonvexní tablety, na jedné straně označené „P&U 59“

XANAX SR 2 mg: modré tablety ve tvaru pětiúhelníku, na jedné straně označené „P&U 66“

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xanax a Xanax SR je indikován ke krátkodobé symptomatické léčbě úzkosti u dospělých:

Přípravek Xanax a Xanax SR je indikován pouze v případech, kdy je porucha závažná, omezující nebo způsobuje pacientovi extrémní strádání.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Pokud není nutné rozlišit informace pro přípravek Xanax tablety a Xanax SR tablety s prodlouženým uvolňováním, používá se dále v textu pouze název Xanax.

#### Délka léčby

Přípravek Xanax 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.

#### Dávkování

Optimální dávkování přípravku Xanax je třeba stanovit individuálně, na základě závažnosti příznaků a individuální odpovědi pacienta. Pacientům, kteří vyžadují zvýšené dávky, by dávkování mělo být zvyšováno postupně, aby se zabránilo nežádoucím účinkům. Obecně platí, že pacienti, kteří dříve neužívali psychotropní léky, vyžadují nižší dávku než pacienti, kteří již užívali trankvilizéry, antidepresiva nebo hypnotika.

#### Xanax tablety

Doporučená zahajovací dávka: v rozmezí 0,25-0,5 mg 3x denně

Doporučená dávka: dávku je možné zvyšovat podle potřeb pacienta až na maximální denní dávku 4 mg, rozdělenou během dne do několika dávek

#### Xanax SR tablety s prodlouženým uvolňováním

Doporučená zahajovací dávka: 1 mg denně, rozdělené do 1-2 dávek

Doporučená dávka: dávku je možné zvyšovat podle potřeb pacienta až na maximální denní dávku 4 mg, rozdělenou do 1-2 dávek

#### Léčba starších nebo oslabených pacientů

##### Xanax tablety

Doporučená zahajovací dávka: 0,25 mg 2-3x denně

Doporučená dávka: dávku je možné postupně zvýšit v závislosti na toleranci pacienta.

##### Xanax SR tablety s prodlouženým uvolňováním

Doporučená zahajovací dávka: 0,5-1 mg denně, rozdělené do 1-2 dávek

Doporučená dávka: 0,5-1 mg denně, dávku je možné zvýšit v závislosti na toleranci pacienta.

Objeví-li se nežádoucí účinky, je nutné zahajovací dávku snížit.

#### Ukončení léčby

Dávku je nutno snižovat pozvolna, aby nedošlo k abstinčním příznakům.

#### Použití přípravku XANAX SR

U přípravku Xanax SR je uvolňování alprazolamu opožděné. Tablety nemají být žvýkány ani drceny, musí být polykány v celku. Při dávkování 1x denně se doporučuje užívat tabletu ráno.

#### Použití přípravku XANAX 2 mg

Je-li třeba, tablety je možné rozpůlit nebo rozčtvrtit. Umístí se vydutou stranou na tvrdou podložku. Tlakem palce se rozdělí na 2 stejné části s obsahem 1 mg.



Je-li třeba, je možné dále tyto části rozdělit. Opět se umístí vydutou stranou na tvrdou podložku a tlakem palce se rozdělí – na 2 dílky s obsahem 0,5 mg.



Tímto způsobem získáte následující dílky tablet přípravku Xanax 2 mg:



Tyto dílky je možné uchovávat ve speciálně upraveném uzávěru lahvičky, který ale není u všech balení této síly.

#### Pediatrická populace

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

### **4.3 Kontraindikace**

Přípravek Xanax je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na benzodiazepiny, léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- s myasthenia gravis
- s těžkou dechovou nedostatečností
- se syndromem spánkové apnoe
- s těžkou jaterní insuficiencí.

### **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.

U léčby pacientů s poruchou funkce ledvin nebo lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je nutná opatrnost.

#### Benzodiazepiny a látky podobné benzodiazepinům

Benzodiazepiny a látky podobné benzodiazepinům se nemají samostatně předepisovat k léčbě deprese, protože mohou urychlit nebo zvýšit riziko sebevraždy. Proto musí být Xanax užíván s opatrností a velikost předpisu u pacientů se známkami a příznaky depresivní poruchy nebo sebevražednými sklony má být minimální.

Doporučuje se, aby bylo dodržováno používání nejnižších účinných dávek, zvláště u starších a oslabených pacientů, z důvodu zabránění vzniku ataxie či nadměrné sedace.

Zvláštní obezřetnosti je zapotřebí při předepisování benzodiazepinů pacientům se sklonem k zneužívání alkoholu nebo léků (viz bod 4.5).

#### Riziko plynoucí ze současného užívání s opioidy

Současné užívání přípravku Xanax 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 Xanax) spolu s opioidy vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Xanax současně s opioidy je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby (viz také obecné doporučení dávkování v bodě 4.2 a 4.8).

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známám 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).

#### Závislost

Používání alprazolamu a benzodiazepinů může vést ke vzniku návyku a emocionální/fyzické závislosti k těmto přípravkům. Riziko závislosti se zvyšuje s dávkou a délkou léčby; může být vyšší u pacientů s anamnézou zneužívání alkoholu či léků. Závislost na alprazolamu a jiných benzodiazepinech se může vyskytnout i při doporučených dávkách a/nebo u pacientů bez rizikových faktorů. Zvýšené riziko závislosti na lécích se projevuje i při kombinované léčbě více benzodiazepiny, bez ohledu na anxiolytické nebo hypnotické indikace. Byly také hlášeny případy abúzu a úmrtí z předávkování, pokud je alprazolam zneužit s jinými depresory centrálního nervového systému včetně opioidů, jiných benzodiazepinů a alkoholu.

#### Příznaky z vysazení

Při rozvoji závislosti by náhlé vysazení přípravku mohlo vyvolat abstinenční příznaky. Ty mohou zahrnovat bolest hlavy, svalů, extrémní úzkost, napětí, neklid, zmatenost a podrážděnost. V závažných případech se mohou vyskytnout i: derealizace, depersonalizace, hyperakuzie, znečitlivění a brnění končetin, přecitlivělost na světlo, hluk a fyzický kontakt, halucinace nebo epileptický záchvat.

#### Rebound úzkosti

Jedná se o přechodný syndrom po ukončení léčby, kdy se příznaky, kvůli kterým byla léčba benzodiazepiny zahájena, mohou objevit v závažnější podobě. Mohou být doprovázeny jinými reakcemi, zahrnujícími změny nálad, úzkost nebo poruchy spánku a neklid. Protože riziko vzniku příznaků z vysazení/rebound fenoménu je vyšší po náhlém ukončení léčby, doporučuje se postupné snižování dávky.

#### Amnézie

Benzodiazepiny mohou indukovat anterográdní amnézii. Tento stav se objevuje nejčastěji několik hodin po požití přípravku.

#### Psychiatrické a paradoxní účinky

Během užívání benzodiazepinů byly zaznamenány nežádoucí účinky: neklid, vzrušenost, podrážděnost, agresivita, deluze, zuřivost, noční můry, halucinace, psychózy, nevhodné chování a další poruchy chování. V těchto případech je vhodné vysazení benzodiazepinů. Pravděpodobněji se vyskytují u dětí a starších pacientů.

#### Tolerance

Po opakovaném užívání benzodiazepinů po dobu několika týdnů může dojít k částečné ztrátě hypnotického účinku.

#### Starší pacienti

Benzodiazepiny a podobné přípravky se mají u starších osob užívat s opatrností z důvodu rizika sedace a/nebo muskuloskeletální slabosti, která se může projevit pády, což má pro tuto populaci často závažné důsledky.

#### Pomocné látky

Tablety i tablety s prodlouženým uvolňováním obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

#### Xanax tablety:

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,11 mg natrium-benzoátu v jedné tabletě přípravku Xanax 0,25 mg; 0,5 mg; 1 mg a 0,23 mg natrium-benzoátu v jedné tabletě přípravku Xanax 2 mg.

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

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

Současné užívání alkoholu se nedoporučuje.

Alprazolam je nutné používat s opatrností při kombinaci s jinými látkami tlumícími CNS. V případech souběžného podání s antipsychotiky (neuroleptiky), hypnotiky, anxiolytiky/sedativy, některými antidepresivy, opioidními analgetiky, antiepileptiky, anestetiky a sedativními H1-antihistaminiky může dojít ke zvýšení depresivního účinku.

#### Opioidy

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

Farmakokinetické interakce mohou vzniknout, pokud je alprazolam podáván současně s léky, které ovlivňují jeho metabolismus.

#### Inhibitory CYP3A

Léky, které inhibují určité jaterní enzymy (zejm. cytochrom P4503A4), mohou zvyšovat koncentraci alprazolamu a zesilovat tak jeho účinek. Výsledky několika klinických studií s alprazolamem, *in vitro* studií s alprazolamem, a klinických studií látek metabolizovaných podobně jako alprazolam poskytují důkaz o různých stupních interakcí a možných interakcích alprazolamu a dalších látek. Podle stupně interakce a typu dostupných údajů byla vytvořena následující doporučení:

- Není doporučeno společné podávání alprazolamu a ketokonazolu, itrakonazolu nebo jiných azolových antimykotik.
- Souběžné podání nefazodonu nebo fluvoxaminu zvyšuje AUC alprazolamu přibližně 2x. Pokud je alprazolam podáván spolu s nefazodonem, fluvoxaminem a cimetidinem, je doporučena opatrnost a případné snížení dávky.
- Při podávání alprazolamu současně s fluoxetinem, propoxyfenem, perorálními kontraceptivy, diltiazemem nebo makrolidovými antibiotiky, jako je erythromycin, klarithromycin, troleandomycin a telithromycin, je nutná opatrnost.
- Při podávání alprazolamu současně s digoxinem byly hlášeny zvýšené koncentrace digoxinu, zvláště u starších pacientů (nad 65 let). Pacienti užívající alprazolam a digoxin musí být proto sledováni kvůli možným příznakům toxicity digoxinu.

#### Induktory CYP3A

Vzhledem k tomu, že je alprazolam metabolizován přes CYP3A4, induktory tohoto enzymu mohou zvýšit metabolismus alprazolamu.

Interakce mezi inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir) a alprazolamem jsou složité a závislé na trvání interakce. Krátkodobé nízké dávky ritonaviru způsobily významné snížení clearance alprazolamu, prodloužený poločas a zvýšený klinický účinek. Po delší expozici ritonaviru je ale tato inhibice rušena indukci CYP3A. Tato interakce vyžaduje úpravu dávky nebo ukončení léčby alprazolamem.

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

#### Těhotenství

Údaje o teratogenitě a účincích na postnatální vývoj a chování po užití benzodiazepinů nejsou konzistentní (viz bod 5.3). Rozsáhlé údaje z kohortových studií indikují, že expozice benzodiazepinu v prvním trimestru nemá za následek zvýšené riziko významných malformací. Nicméně z některých epidemiologických studií vyplývá dvojnásobné riziko rozštěpu rtu (méně než 2/1000 novorozenců).

Při podání benzodiazepinů ve vysokých dávkách během 2. a 3. trimestru došlo ke snížení aktivních pohybů plodu a kolísání srdečního rytmu plodu.

Pokud je z klinických důvodů nutná léčba v posledním trimestru, i při nízkých dávkách je možné pozorovat „floppy infant syndrom“, jako je axiální hypotonie nebo potíže se sáním, vedoucí k nízké tělesné hmotnosti. Tyto příznaky jsou reverzibilní, ale mohou trvat 1-3 týdny, v závislosti na poločasu přípravku. Při vysokých dávkách se může u novorozenců objevit dechová deprese nebo apnoe a hypotermie. Navíc mohou být u novorozence několik dnů po narození pozorovány příznaky z vysazení doprovázené hyperexcitabilitou, vzrušeností a třesem, i v případech, kdy „floppy infant syndrom“ nebyl pozorován. Objevení se příznaků z vysazení po narození závisí na poločasu látky.

Alprazolam nesmí být během těhotenství užíván, není-li to vzhledem ke stavu pacientky nezbytné. Je-li alprazolam užíván během těhotenství, nebo pacientka v průběhu léčby otěhotní, musí být poučena o rizicích pro plod.

Je-li přípravek podáván během poslední fáze těhotenství, je nutné se vyvarovat podání vysokých dávek, a u novorozence je nutné monitorovat případný „floppy infant syndrom“ či abstinenční syndrom.

#### Kojení

Hladiny alprazolamu vylučované do mateřského mléka jsou nízké. Kojení nicméně není v průběhu léčby alprazolamem doporučeno.

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

Schopnost řídit a obsluhovat stroje může být negativně ovlivněna sedací, amnézií, poruchou koncentrace a poruchou funkce svalů. V případě nedostatku spánku může být zvýšena pravděpodobnost zhoršení pozornosti (viz bod 4.5).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány a hlášeny u pacientů užívajících alprazolam v kontrolovaných klinických studiích a na základě zkušeností po uvedení na trh s četností: 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).

MedDRA Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Endokrinní poruchy	Není známo	Hyperprolaktinemie*
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížení chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Deprese
	Časté	Zmatenost, dezorientace, snížení libida, úzkost, nespavost, nervozita, zvýšení libida
	Méně časté	Mánie* (viz bod 4.4), halucinace, zuřivost*, agitovanost*, závislost na léku
	Není známo	Hypománie*, agrese, nepřátelské chování*, abnormální myšlení*, psychomotorická hyperaktivita*, zneužití přípravku
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Sedace, ospalost, ataxie, porucha paměti, nezřetelná řeč, závrať, bolest hlavy
	Časté	Porucha rovnováhy, porucha koordinace, porucha soustředění, točení hlavy, hypersomnie, letargie, třes
	Méně časté	Amnézie
	Není známo	Autonomní nerovnováha nervového systému*, dystonie*
Poruchy oka	Časté	Rozmazané vidění
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Zácpa, sucho v ústech
	Časté	Nauzea
	Méně časté	Zvracení
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Hepatitida*, změna funkce jater*, žloutenka*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Dermatitida*
	Není známo	Angioedém*, fotosenzitivní reakce*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	Svalová slabost
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Inkontinence*
	Není známo	Retence moči*
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Sexuální dysfunkce*
	Méně časté	Nepravidelná menstruace*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava, podrážděnost
	Méně časté	Syndrom z vysazení léku
	Není známo	Periferní edém*
Vyšetření	Časté	Snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti
	Není známo	Zvýšení nitroočního tlaku*

\*nežádoucí účinky pozorované po uvedení na trh

Užívání přípravku (i v terapeutických dávkách) může vést k rozvoji fyzické závislosti: ukončení léčby může vést ke vzniku abstinčních příznaků nebo rebound fenoménu.

Může se vyskytnout i psychická závislost. Bylo rovněž hlášeno zneužívání benzodiazepinů (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 adrese:

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**

Pokud není alprazolam kombinován s jinými látkami tlumícími CNS (včetně alkoholu), nepředstavuje předávkování, podobně jako u jiných benzodiazepinů, hrozbu.

Při léčbě předávkování u kteréhokoli léčivého přípravku je nutné vzít v úvahu, že mohly být užity i další léky.

Po předávkování perorálními benzodiazepiny je v případě, že je pacient při vědomí, vhodné vyvolat zvracení (během 1 hodiny), v opačném případě se doporučuje výplach žaludku s kontrolou dýchacích cest. Není-li vyprázdnění žaludku vhodné, lze podat aktivní uhlí pro snížení absorpce. Zvláštní pozornost je třeba věnovat respiračním a kardiovaskulárním funkcím.

Předávkování benzodiazepiny je obvykle provázeno několika stupni deprese CNS, od ospalosti po kóma. V lehčích případech zahrnují symptomy ospalost, zmatenost a letargii, ve vážnějších případech až ataxii, hypotonii, hypotenzi, dechovou depresi, vzácně kóma a velmi vzácně úmrtí.

Jako antidotum lze užít flumazenil.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: anxiolytika, alprazolam, ATC kód: N05BA12

Alprazolam obsahuje triazolobenzodiazepin. Benzodiazepiny mají kvalitativně podobné vlastnosti: anxiolytický, hypnosedativní, myorelaxační a antikonvulzivní účinky. V jejich farmakodynamických vlastnostech však existují kvantitativní rozdíly, které tyto látky předurčují k různým typům terapeutických použití.

V současnosti panuje obecná shoda, že účinek benzodiazepinů je výsledkem potenciace nervové inhibice zprostředkované kyselinou gama-aminomáselnou (GABA).

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### **XANAX tablety**

Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo za jednu až dvě hodiny po perorálním podání.

#### **XANAX SR tablety s prodlouženým uvolňováním**

Po požití přípravku Xanax SR tablety s prodlouženým uvolňováním nebo Xanax tablety je biologická dostupnost alprazolamu identická, nicméně alprazolam je absorbován mnohem pomaleji z přípravku Xanax SR tablety s prodlouženým uvolňováním. V důsledku toho je maximální plazmatická koncentrace asi poloviční ve srovnání s maximální plazmatickou koncentrací po podání stejné dávky přípravku Xanax tablety. Maximální plazmatické hladiny alprazolamu jsou dosaženy mezi 5 a 11 hodinami po požití. To je způsobeno faktem, že plazmatická koncentrace alprazolamu je během této doby relativně stálá. Farmakokinetika je lineární až do dávky 10 mg. Poločas rozpadu a koncentrace metabolitů jsou přibližně stejné pro oba typy tablet, což ukazuje, že metabolismus a vylučování obou typů tablet jsou shodné. Po požití přípravku Xanax tablety s prodlouženým uvolňováním každých 12 hodin nebo požití stejné dávky přípravku Xanax tablety rozdělené na 4 podání denně, jsou maximální a minimální koncentrace během ustáleného stavu stejné.

## Alprazolam

Eliminační poločas alprazolamu je mezi 12 až 15 hodinami a je průměrně 16 hodin u starších pacientů. Alprazolam je hlavně oxidován. Hlavními metabolity alprazolamu jsou alfa-hydroxy-alprazolam a benzofenonový derivát alprazolamu. Plazmatické hladiny těchto metabolitů jsou extrémně nízké. Biologická aktivita alfa-hydroxy-alprazolamu je asi poloviční oproti alprazolamu. Jejich poločasy rozpadu se zdánlivě pohybují ve stejném řádu jako poločas rozpadu alprazolamu. Benzofenonový metabolit je téměř inaktivní. Alprazolam a jeho metabolity se převážně vylučují močí. *In vitro* je 80 % alprazolamu vázáno na sérové proteiny.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

#### Toxicita opakovaného podávání

Podávání alprazolamu potkanům po dobu 2 let v dávkách 3, 10 a 30 mg/kg/den (15 - 150x vyšší než maximální doporučená dávka pro člověka - 10 mg/den) mělo za následek zvýšení incidence katarakty (u samic) a vaskularizace rohovky (u samců), které bylo závislé na dávce. Léze nebyly až do 11. měsíce léčby patrné.

#### Mutagenese

Alprazolam nebyl v *in vitro* Amesově testu mutagení. Alprazolam nevyvolal chromozomální aberace v *in vivo* mikrojadéřkovém testu u potkanů v nejvyšší dávce až 100 mg/kg, což je 500x více než maximální doporučená dávka u člověka (10 mg/den).

#### Kancerogeneze

Dvouleté bioeseje alprazolamu u potkanů v dávkách až 30 mg/kg/den (150x vyšší než maximální doporučená dávka pro člověka - 10 mg/den) a myši v dávkách až 10 mg/kg/den (50x vyšší než maximální doporučená dávka pro člověka - 10 mg/den) nepřinesly průkaz o kancerogenních účincích.

#### Fertilita

Alprazolam nepoškozoval fertilitu u potkanů až do nejvyšší dávky 5 mg/kg/den (25x vyšší než maximální doporučená dávka pro člověka - 10 mg/den).

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMACE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### XANAX 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg:

Mikrokryсталická celulóza, monohydrát laktosy, magnesium-stearát, kukuřičný škrob, sodná sůl dokusátu s natrium-benzoátem, koloidní bezvodý oxid křemičitý. Tablety 0,5 mg obsahují barvivo hlinitý lak erythrosinu (E 127). Tablety 1 mg obsahují barvivo hlinitý lak erythrosinu (E 127) a indigokarmín (E 132).

#### XANAX SR 0,5 mg, 1 mg, 2 mg:

Monohydrát laktosy, hypromelosa 2208/4000 a 2208/100, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát. Tablety 0,5 mg a 2 mg obsahují barvivo hlinitý lak indigokarmínu (E 132).

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

XANAX 0,25 mg: 2 roky

XANAX 0,5 mg, 1 mg, 2 mg: 3 roky

XANAX SR 0,5 mg, 1 mg, 2 mg: 2 roky

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.



## 6.5 Druh obalu a obsah balení

**XANAX tablety 0,25 mg, 0,5 mg a 1 mg:** Al blistr, krabička

*Velikost balení:* 30 a 100 tablet

**XANAX tablety 2 mg:** hnědá skleněná lékovka s bezpečnostním LDPE víčkem (víčko může nebo nemusí být opatřeno prostorem pro uložení rozdělených tablet), krabička.

*Velikost balení:* 50 a 100 tablet

**XANAX SR tablety 0,5 mg, 1 mg a 2 mg:** Al blistr, krabička

*Velikost balení:* 30 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Nizozemsko

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

**XANAX 0,25 mg tablety:** 70/214/85-A/C

**XANAX 0,5 mg tablety:** 70/214/85-B/C

**XANAX 1 mg tablety:** 70/214/85-C/C

**XANAX 2 mg tablety:** 70/214/85-D/C

**XANAX SR 0,5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:** 70/735/95-A/C

**XANAX SR 1 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:** 70/735/95-B/C

**XANAX SR 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:** 70/735/95-C/C

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

### **XANAX**

Datum první registrace: 3. 12. 1985

Datum posledního prodloužení registrace: 25. 4. 2012

### **XANAX SR**

Datum první registrace: 13. 9. 1995

Datum posledního prodloužení registrace: 25. 4. 2012

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 3. 2023