

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Neurol 0,25 mg tablety

Neurol 1 mg tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 0,25 mg nebo 1,0 mg alprozolamu.

Pomocná látka se známým účinkem: 22,4 mg laktózy v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Neurol 0,25 mg: bílé až téměř bílé ploché tablety bez půlicí rýhy a bez označení.

Neurol 1 mg: bílé až téměř bílé tablety s půlicí rýhou typu karate. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Neurol je indikován ke krátkodobé symptomatické léčbě úzkosti u dospělých.

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Délka léčby

Přípravek Neurol se užívá v nejnižší možné 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 Neurol 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, antidepressiva nebo hypnotika.

Doporučená zahajovací dávka: v rozmezí 0,25 – 0,5 mg třikrát denně.

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

### Léčba starších nebo oslabených pacientů

Doporučená zahajovací dávka: 0,25 mg 2–3krát denně.

Doporučená dávka: dávku je možné postupně 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 abstinenčním příznakům.

### Pediatrická populace

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

## **4.3 Kontraindikace**

Přípravek Neurol 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 doby léčby musí předcházet vyhodnocení současného stavu pacienta.

Pacienta je vhodné informovat již na začátku léčby 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 dávkovacího 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 Neurol užíván s opatrností, a velikost předpisu u pacientů se známkami 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 Neurol 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 Neurol) spolu s opioidy vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Neurol 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 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).

#### 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, znecitlivění 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

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

### **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 antidepressivy, 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 Neuro1), 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 P450 3A4), 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, itraconazolu nebo jiných azolových antimykotik.
- Souběžné podání nefazodonu nebo fluvoxaminu zvyšuje AUC alprazolamu přibližně 2x. Pokud je alprazolam podáván spolu s nefazodonom, 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 indukcí 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 abstinenci 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	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 přípravku
	není známo	Hypománie*, agresivita, nepřátelské chování*, abnormální myšlení*, psychomotorická hyperaktivita*, zneužití přípravku
Poruchy nervového systému	velmi časté	Sedace, somnolence, ataxie, porucha paměti, dysartrie, závrať, bolest hlavy
	časté	Porucha rovnováhy, porucha koordinace, porucha soustředění, vertigo, hypersomie, 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	Abstinenční syndrom
	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 abstinenčních 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 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**

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

Při léčbě předávkování u kteréhokoliv 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

### Absorpce

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

### Distribuce

*In vitro* je 80 % alprazolamu vázáno na sérové proteiny.

### Biotransformace

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.

### Eliminace

Eliminační poločas alprazolamu je mezi 12 - 15 hodinami a je průměrně 16 hodin u starších pacientů. Alprazolam a jeho metabolity se převážně vylučují močí.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

### Toxicita při opakovaném 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* mikrojadřkovém 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 ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

monohdrát laktózy  
kukuřičný škrob  
mikrokrytalická celulóza  
kalcium-stearát  
koloidní bezvodý oxid křemičitý

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

Neurol 0,25 mg – 15 měsíců  
Neurol 1 mg – 1 rok

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Druh obalu: PVC/PVDC/Al blistr (Neurol 0,25 mg) nebo PVC/Al blistr (Neurol 1 mg), krabička.

Velikost balení: 30 tablet.

## **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**

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/A**

Neurol 0,25 mg: 70/201/89-A/C  
Neurol 1 mg: 70/201/89-B/C

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

Datum první registrace: 15. 9. 1989  
Datum posledního prodloužení registrace: 11. 12. 2013

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

7. 12. 2023