

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Neurol 0,5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 0,5 mg alprazolamu.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 22,4 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé až téměř bílé kulaté ploché tablety s půlicí rýhou typu karate na jedné straně a číslicí 0,5 na druhé straně.

Tabletu lze rozdělit na dvě 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 jsou symptomy závažné, omezující nebo způsobují pacientovi nesnesitelné utrpení.

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 dávku 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.

Symptomatická léčba úzkosti

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.

Starší pacienti a oslabení pacienti

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

Doporučená dávka: dávka může být postupně upravena podle pacientovy snášenlivosti. 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 mladších 18 let nebyla dosud stanovena; proto se užití alprazolamu nedoporučuje.

Způsob podání

Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla a je třeba je zapít malým množstvím vody.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Neurol je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku, jiné benzodiazepiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- s myasthenia gravis,
- se závažnou respirační nedostatečností,
- se syndromem spánkové apnoe,
- s 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 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 mírnou 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 známky 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 alprazolamu a opioidů může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování sedativ, jako jsou benzodiazepiny (alprazolam atd.) nebo jim podobné látky spolu s opioidy, vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat alprazolam 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 (v příslušných případech), aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Závislost

Užívání alprazolamu nebo jiných benzodiazepinů může vést k rozvoji fyzické a psychické závislosti na těchto přípravcích. Nebezpečí vzniku závislosti se zvyšuje s dávkou a délkou léčby; je také vyšší u pacientů s alkoholovou a lékovou závislostí v anamnéze. Závislost na alprazolamu a jiných benzodiazepinech může vzniknout při terapeutických dávkách a/nebo u pacientů bez rizikových faktorů. Zvýšené riziko lékové závislosti je při kombinovaném užívání několika benzodiazepinů, bez ohledu na anxiolytickou či hypnotickou indikaci. 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

Pokud se fyzická závislost vyvinula, bude náhlé ukončení léčby doprovázeno abstinenčními příznaky. Může jít o bolesti hlavy, svalové bolesti, extrémní úzkost, napětí, neklid, zmatenost a podrážděnost. V těžkých případech se mohou vyskytovat následující příznaky: derealizace, depersonalizace, zvýšená citlivost sluchu, zncitlivění a brnění končetin, přecitlivělost na světlo, hluk a fyzický kontakt, halucinace nebo epileptické záchvaty.

Rebound úzkosti

Jedná se o přechodný syndrom, kdy se symptomy, které vedly k zahájení léčby benzodiazepiny, objevují ještě ve větší intenzitě při vysazování léčby. Mohou být doprovázeny jinými reakcemi včetně změn nálad, úzkosti nebo poruch spánku a neklidu. Vzhledem ke skutečnosti, že je nebezpečí výskytu abstinenčních příznaků nebo opětovného výskytu původních příznaků vyšší po náhlém vysazení léčby, doporučuje se snižovat dávkování postupně.

Amnézie

Benzodiazepiny mohou vyvolávat anterográdní amnézii. Tento stav se vyskytuje nejčastěji několik hodin po požití přípravku.

Psychiatrické a 'paradoxní' reakce

Při užívání benzodiazepinů jsou známy reakce jako neklid, agitovanost, podrážděnost, agresivita, bludy, zuřivost, noční můry, halucinace, psychózy, nepřiměřené chování a jiné nežádoucí poruchy chování. Pokud se vyskytnou, měl by se přípravek vysadit.

Jejich výskyt je pravděpodobnější u dětí a starších pacientů.

Tolerance

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

Pediatrická populace

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

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 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 přípravky a jiné formy interakce

Současné užívání alkoholu se nedoporučuje.

Alprazolam je nutné používat s opatrností při kombinaci s jinými látkami utlumujícími 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 alprazolam, 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).

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 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 erythromycin, klarithromycin, troleandomycin a telithromycin, je nutná opatrnost.
- Při podávání alprazolamu současně s digoxinem byly hlášeny zvýšené koncentrace digoxinu, zvláště u starších pacientů (starších 65 let). Pacienti užívající alprazolam a digoxin musí být proto sledováni pro možné příznaky toxicity digoxinem.

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). Velké množství dat založených na kohortových studiích ukazuje, že expozice benzodiazepinům v prvním trimestru není spojena se zvýšeným rizikem závažných malformací. Nicméně z některých epidemiologických studií vyplývá dvojnásobné riziko rozštěpu rtu (méně než 2/1000 novorozenců).

Léčba vysokými dávkami benzodiazepinů během druhého a třetího trimestru těhotenství ukázala pokles aktivních pohybů plodu a variabilitu srdečního rytmu plodu.

Pokud je z klinických důvodů nutná léčba v poslední části těhotenství, může i při léčbě nízkými dávkami dojít k „floppy infant syndromu“, který se projevuje např. axiální hypotonií nebo problémy se sáním a špatným přibýváním na váze. Tyto příznaky jsou reverzibilní, ale mohou trvat od 1 do 3 týdnů, v závislosti na poločase přípravku. Při vysokých dávkách může nastat respirační deprese nebo apnoe a hypotermie novorozence. Kromě toho mohou být několik dní po narození u novorozence pozorovány abstinenční příznaky s hyperexcitabilitou, agitovaností a třesem, i když „floppy infant syndrom“ nebyl pozorován. Objevení se abstinenčních příznaků po porodu 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 části těhotenství, neměly by se užívat vysoké dávky a abstinenční příznaky a/nebo „floppy infant syndrom“ je třeba u novorozenců sledovat.

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	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinek
Endokrinní poruchy	Není známo	Hyperprolaktinémie*
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť 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, dysartrie, závrať, bolest hlavy
	Časté	Porucha rovnováhy, porucha koordinace, porucha soustředění, vertigo, 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

Použití (i při terapeutických dávkách) může vést k rozvoji fyzické závislosti: přerušení léčby může mít za následek syndrom z vysazení nebo rebound fenomén. Může se také objevit psychická závislost. Bylo zaznamenáno 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

4.9 Předávkování

Stejně jako u ostatních benzodiazepinů by předávkování nemělo představovat ohrožení života, pokud nejsou použita v kombinaci s jinými látkami tlumícími CNS (včetně alkoholu).

Při léčbě předávkování jakýmkoliv léčivým přípravkem je třeba mít na paměti, že mohlo být užito více látek.

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, mentální 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: psycholeptika, benzodiazepinové deriváty
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

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

Eliminační poločas alprazolamu je mezi 12 - 15 hodinami a je průměrně 16 hodin u starších pacientů. Alprazolam je převážně 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 přibližně poloviční ve srovnání s alprazolamem. Jejich poločasy rozpadu se zdánlivě pohybují ve stejném řádu jako u alprazolamu. Benzofenonový metabolit je téměř neaktivní. Alprazolam a jeho metabolity se vylučují převážně močí. *In vitro* je 80 % alprazolamu vázáno na sérové bílkoviny.

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 - 150× 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 mutagenní. Alprazolam nevyvolal chromozomální aberace v *in vivo* mikrojádérkovém testu u potkanů v nejvyšší dávce až 100 mg/kg, což je 500× více než maximální doporučená dávka u člověka (10 mg/den).

Kancerogeneze

Dvoutleté bioeseje alprazolamu u potkanů v dávkách až 30 mg/kg/den (150× vyšší než maximální doporučená dávka pro člověka - 10 mg/den) a myši v dávkách až 10 mg/kg/den (50× 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 (25× vyšší než maximální doporučená dávka pro člověka - 10 mg/den).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

monohydrát laktosy
kukuřičný škrob
mikrokrytalická celulóza
koloidní bezvodý oxid křemičitý
kalcium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu: PVC/PVDC/Al blistr

Velikost balení: 30 tablet.

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

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

70/134/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 4. 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 31. 7. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 12. 2023