

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Frontin 0,25 mg  
Frontin 0,5 mg  
Frontin 1 mg  
tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Frontin 0,25 mg

Každá tableta obsahuje 0,25 mg alprazolamu.

Frontin 0,5 mg

Každá tableta obsahuje 0,5 mg alprazolamu.

Frontin 1 mg

Každá tableta obsahuje 1 mg alprazolamu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 96 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Frontin 0,25 mg

Biele alebo žltobiele bikonvexné oválne tablety bez vône s deliacou ryhou na jednej strane a so štylizovaným „E“ a číslom 311 na druhej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Frontin 0,5 mg

Svetložlté oválne bikonvexné tablety bez vône s deliacou ryhou na jednej strane a so štylizovaným „E“ a číslom 312 na druhej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Frontin 1 mg

Svetloružové oválne bikonvexné tablety bez vône s deliacou ryhou na jednej strane a so štylizovaným „E“ a číslom 313 na druhej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Frontin obsahuje liečivo alprazolam a je indikovaný dospelým na krátkodobú symptomatickú liečbu úzkosti. Frontin je indikovaný len keď je porucha závažná, hendikepujúca alebo predstavuje pre jedinca extrémnu záťaž.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Trvanie liečby

Alprazolam sa má užívať v najnižšej možnej účinnej dávke, čo najkratší možný čas a maximálne 2 – 4 týždne. Často sa má opakovane prehodnocovať, či je potrebné v liečbe pokračovať. Dlhodobá liečba sa neodporúča. Riziko závislosti sa môže zvyšovať s dávkou a trvaním liečby (pozri časť 4.4).

### Dávkovanie

Liečba sa má začať najnižšou odporúčanou dávkou. Najvyššia odporúčaná dávka sa nesmie prekročiť. Optimálna dávka alprazolomu sa musí stanoviť individuálne podľa závažnosti symptómov a individuálnej odpovede pacienta. Odporúčaná denná dávka (pozri tabuľku nižšie) je dostatočná pre väčšinu pacientov. U pacientov vyžadujúcich vyššie dávkovanie, sa dávka musí zvyšovať opatrne, aby sa predišlo nežiaducim účinkom. Ak je potrebné zvýšiť dávku, má sa zvýšiť najprv večerná dávka pred denným dávkovaním.

Vo všeobecnosti pacienti predtým neliečení psychotropnými liekmi budú potrebovať nižšie dávky ako tí, ktorí už boli liečení trankvilizérmi, antidepresívami alebo hypnotikami alebo pacienti s anamnézou chronického alkoholového abúzu.

Odporúča sa dodržiavať všeobecné pravidlo podávania najnižšej účinnej dávky, obzvlášť u starších alebo oslabených pacientov, aby sa predišlo vzniku nadmernej sedácie alebo ataxie. Stav pacientov sa musí pravidelne sledovať a dávka sa musí upravovať podľa ich potreby. Ak sa vyskytnú nežiaduce účinky, dávka sa musí znížiť.

	<b>Odporúčaná začiatková dávka</b>	<b>Odporúčaný rozsah dávkovania</b>
<b>Úzkosť</b>	0,25 mg – 0,5 mg 3-krát denne	0,5 mg – 4,0 mg denne v rozdelených dávkach
<b>Starší pacienti a oslabení pacienti</b>	0,25 mg 2-krát denne alebo 3-krát denne	0,5 mg – 0,75 mg denne v rozdelených dávkach, dávka sa môže postupne zvyšovať podľa potreby a znášanlivosti lieku

### Ukončenie liečby

Dávka sa musí postupne znižovať, aby sa zabránilo abstinenčným príznakom.

Na začiatku liečby je vhodné pacienta informovať, že trvanie liečby bude obmedzené a vysvetliť mu ako presne sa bude dávka znižovať. Dôležité je tiež pacienta poučiť, že pri postupnom znižovaní dávky sa môže vyskytnúť rebound fenomén, aby sa minimalizovala úzkosť pacienta spojená s týmto javom (pozri časť 4.4).

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené, preto sa užívanie alprazolamu v tejto skupine pacientov neodporúča.

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

## 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na iné benzodiazepíny
- Myasthenia gravis
- Závažná porucha dýchania
- Syndróm spánkového apnoe
- Závažná porucha funkcie pečene

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Trvanie liečby

Liečba má byť čo možno najkratšia a nemá presiahnuť 2 – 4 týždne (pozri časť 4.2). Bez opakovaného prehodnocovania zdravotného stavu pacienta sa nesmie liečba ďalej predlžovať.

Na začiatku liečby je vhodné pacienta informovať, že trvanie liečby bude obmedzené a vysvetliť mu ako presne sa bude dávka postupne znižovať. Existujú dôkazy naznačujúce, že abstinenčné príznaky sa môžu vyskytnúť aj v intervale medzi dávkami krátkodobo účinkujúcich benzodiazepínov, najmä ak ide o vysoké dávky. Ak sa užívajú dlhodobo účinkujúce benzodiazepíny, je dôležité pacienta informovať, že nemá prechádzať na liečbu krátkodobo účinkujúcimi benzodiazepínmi, nakoľko sa môžu vyskytnúť abstinenčné príznaky.

##### Riziko vyplývajúce zo súbežného použitia opioidov

Súbežné užívanie alprazolamu a opioidov môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a smrti. Vzhľadom na tieto riziká, súbežné predpisovanie sedatívnych liekov ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky, ako napríklad alprazolam s opioidmi, má byť výhradne pre pacientov bez alternatívnej možnosti liečby. Ak sa rozhodne o predpísaní alprazolamu súbežne s opioidmi, má sa použiť najnižšia účinná dávka a trvanie liečby má byť čo najkratšie (pozri tiež odporúčanie dávky v časti 4.2).

Pacienti majú byť starostlivo sledovaní, pokiaľ ide o prejavy a príznaky respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov (kde je to relevantné) o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

##### Porucha funkcie obličiek alebo pečene

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo s ľahkou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene je potrebná opatrnosť. Benzodiazepíny sa nesmú podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene, pretože môžu vyvolať encefalopatiu.

Ak sa alprazolam podáva pacientom s poruchou funkcie obličiek, musia sa dodržať zvyčajné opatrenia.

##### Zvýšené riziko samovrážd

Benzodiazepíny a benzodiazepínom podobné látky sa nemajú predpisovať samostatne na liečbu depresie, pretože môžu vyvolať alebo zvýšiť riziko samovraždy. Alprazolam sa má používať s opatrnosťou a predpísaná sila musí byť limitovaná u pacientov s prejavmi a príznakmi depresívneho ochorenia alebo tendencií k samovražde.

##### Alkoholový alebo liekový abúzus

Benzodiazepíny sa majú používať veľmi opatrne u pacientov s anamnézou alkoholového alebo liekového abúzu (pozri časť 4.5).

##### Tolerancia

Účinnosť benzodiazepínom navodeného hypnotického účinku sa môže o niečo znížiť pri opakovanom používaní počas niekoľkých týždňov.

### Závislosť

Užívanie benzodiazepínov vrátane alprazolamu môže viesť k rozvoju fyzickej a psychickej závislosti. Riziko vzniku závislosti sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou liečby, vyššie je aj u pacientov s anamnézou alkoholového abúzu alebo drogovej závislosti.

Závislosť sa môže prejaviť pri terapeutických dávkach a/alebo u pacientov bez individuálnych rizikových faktorov. Existuje zvýšené riziko závislosti pri použití viacerých benzodiazepínov bez ohľadu na anxiolytickú alebo hypnotickú indikáciu.

### Abúzus

Zneužívanie lieku je známym rizikom alprazolamu a iných benzodiazepínov a pacientov užívajúcich alprazolam je potrebné starostlivo sledovať. Alprazolam môže byť predmetom nevhodného používania. Zaznamenali sa prípady úmrtí z dôvodu predávkovania, keď sa alprazolam zneužíval v kombinácii s inými liekmi utlmujúcimi centrálny nervový systém (CNS), vrátane opioidov, iných benzodiazepínov a alkoholu. Tieto riziká je potrebné vziať do úvahy počas predpisovania alebo podávania alprazolamu. Aby sa tieto riziká znížili, má sa predpisovať čo najmenšie množstvo lieku a pacienta je potrebné poučiť o správnom uchovávaní lieku a o potrebe vrátiť nespotrebovaný liek do lekárne (pozri časti 4.2, 4.8 a 4.9).

### Príznaky z vysadenia lieku (abstinenčné príznaky)

Keď vznikne fyzická závislosť, náhle ukončenie liečby bude sprevádzané príznakmi z vysadenia lieku. Môže ísť o bolesti hlavy, bolesti svalov, extrémnu úzkosť, napätie, nepokoj, zmätenosť, podráždenosť. V závažných prípadoch sa môžu vyskytnúť nasledovné symptómy: derealizácia, depersonalizácia, hyperakúzia, necitlivosť a brnenie končatín, strnulosť, precitlivenosť na svetlo, hluk a fyzický kontakt, halucinácie alebo epileptické záchvaty (pozri časti 4.2 a 4.8).

### Rebound fenomén

Dočasne sa pri ukončení liečby môže vyskytnúť tzv. rebound fenomén (rebound anxieta), keď sa príznaky, ktoré viedli k liečbe benzodiazepínmi, znovu vyskytnú v závažnejšej forme. Rebound fenomén môže byť spojený s inými reakciami vrátane zmien nálady, úzkosti alebo porúch spánku a nepokoja. Riziko rebound fenoménu je väčšie po náhlom ukončení liečby a preto sa odporúča postupné znižovanie dávkovania.

### Amnézia

Benzodiazepíny môžu navodiť anterográdnú amnéziu. Tento stav sa vyskytuje častejšie počas niekoľkých hodín od užitia lieku.

### Paradoxné a psychiatrické reakcie

S liečbou benzodiazepínmi sú spojené reakcie ako nepokoj, agitácia, podráždenosť, agresivita, záchvaty hnevu, nočné mory, halucinácie, psychózy, poruchy správania a iné poruchy správania, o ktorých je známe, že sa vyskytujú po užití benzodiazepínov. Ak sa vyskytnú, použitie lieku sa musí ukončiť. Tieto reakcie sú častejšie u detí a u starších pacientov.

### Starší ľudia

Benzodiazepíny a príbuzné lieky sa musia u starších ľudí užívať s opatrnosťou, kvôli riziku útlmu a/alebo muskuloskeletálnej slabosti, ktorá môže viesť k pádom, často so závažnými následkami v tejto populácii.

Vo všeobecnosti a obzvlášť u starších ľudí a oslabených pacientov sa odporúča užívať najnižšiu účinnú dávku, aby sa zabránilo rozvoju ataxie alebo predávkovaniu. U pacientov s chronickým respiračným poškodením sa kvôli riziku útlmu dýchania takisto odporúčajú nižšie dávky.

Benzodiazepíny sa neodporúčajú ako liek prvej voľby pre psychotické ochorenia.

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť alprazolamu sa nestanovili u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov, preto sa užívanie alprazolamu neodporúča.

#### Frontin obsahuje laktózu a sodík

Každá tableta obsahuje 96 mg laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Pri užívaní Frontinu sa nesmie súbežne požívať alkohol.

Benzodiazepíny vyvolávajú aditívny tlmivý účinok na CNS, vrátane respiračnej depresie, keď sa podávajú súbežne s alkoholom alebo inými liekmi tlmiacimi CNS (antipsychotiká (neuroleptiká), hypnotiká, anxiolytiká/sedatíva, antidepresíva, antiepileptiká, anestetiká a sedatívne antihistaminiká) (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické interakcie sa môžu vyskytnúť, ak sa alprazolam podáva s liekmi, ktoré interferujú s jeho metabolizmom.

#### *Opioidy*

Súbežné užívanie sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny vrátane alprazolamu alebo príbuzné lieky s opioidmi zvyšuje riziko útlmu, respiračnej depresie, kómy a smrti v dôsledku aditívneho tlmiaceho účinku na CNS. Dávka a trvanie súbežného užívania majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

Pri podávaní s opioidmi sa môže vyskytnúť stav eufórie, čo vedie ku zvýšenej psychickej závislosti.

#### *Inhibitory CYP3A*

Niektoré látky inhibujúce pečeňové enzýmy (najmä cytochróm P450 3A4) môžu zvýšiť aktivitu benzodiazepínov. Údaje dostupné z klinických štúdií s alprazolamom, *in vitro* štúdie s alprazolamom a údaje z klinických štúdií s liekmi metabolizovanými podobne ako alprazolam, poskytujú dôkaz o rôznom stupni interakcie a možnej interakcii s alprazolamom pre niektoré lieky. Nasledovné odporúčania sú založené na stupni interakcie a druhu dostupných údajov:

- Súbežné podávanie alprazolamu s ketokonazolom, itrakonazolom alebo ďalšími azolovými antimykotikami sa neodporúča.
- Súbežné podávanie s nefazodónom alebo fluvoxamínom zvyšuje AUC alprazolamu asi 2-krát. Opatrnosť a zváženie redukcie dávky sa odporúča, keď sa alprazolam súbežne podáva s nefazodónom, fluvoxamínom a cimetidínom.
- Opatrnosť sa odporúča, keď sa alprazolam súbežne podáva s fluoxetínom, propoxyfénom, perorálnymi kontraceptívami, diltiazemom alebo makrolidovými antibiotikami ako sú erytromycín, klaritromycín, telitromycín a troleandomycín.
- Interakcie alprazolamu s inhibítormi proteáz vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) (napr. ritonavírom) sú komplexné a závisia trvania podávania. Nízke dávky ritonavíru spôsobili významné zmeny v klírense alprazolamu, predĺžený eliminačný polčas a zvýšenie jeho klinických účinkov. Avšak po dlhodobom podávaní ritonavíru sa mení tento inhibičný účinok indukciou CYP3A. Takáto interakcia vyžaduje úpravu dávkovania alebo ukončenie liečby alprazolamom.
- Pri podávaní alprazolamu sa zaznamenali zvýšené koncentrácie digoxínu a to najmä u starších osôb (vo veku > 65 rokov). U pacientov, ktorí užívajú alprazolam a digoxín, je potrebné sledovať prejavy a príznaky spojené s toxicitou digoxínu.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Údaje, ktoré sa vzťahujú k teratogenite a účinkom na postnatálny vývoj a správanie po liečbe benzodiazepínmi, sú sporné. Veľké množstvo údajov z kohortných štúdií dokazuje, že počas prvého trimestra expozícia benzodiazepínmi nie je spojená so zvýšeným rizikom veľkých malformácií. Avšak v niektorých prípadových kontrolných epidemiologických štúdiách sa vyskytlo zvýšené riziko rásťstupu ústnej dutiny. Údaje ukazujú, že riziko narodenia dieťaťa s rásťstekom ústnej dutiny po expozícii matky benzodiazepínmi je menšie ako 2 : 1 000 v porovnaní s očakávaným pomerom pre takéto defekty, ktorý je v celkovej populácii približne 1 : 1 000.

Liečba benzodiazepínmi vo vysokých dávkach počas druhého a/alebo tretieho trimestra tehotenstva odhalila zníženie aktívnych pohybov a nestálosť srdcového rytmu plodu. Ak sa alprazolam z medicínskych dôvodov užíva počas posledného trimestra gravidity, dokonca aj v nízkych dávkach, možno očakávať účinky na novorodenca - tzv. „floppy syndróm“ ako sú axiálna hypotónia a sacie problémy spôsobujúce zníženie prírastku hmotnosti. Tieto príznaky sú reverzibilné a môžu trvať od 1 do 3 týždňov vzhľadom na polčas rozpadu lieku. Pri vysokých dávkach sa môže u novorodencov vyskytnúť respiračný syndróm alebo apnoe a hypotermia. Navyše sa u novorodenca môžu vyskytnúť abstinenčné príznaky s hyperexcitabilitou, nepokojom a tremorom niekoľko dní po narodení, dokonca aj keď sa „floppy syndróm“ nevyvinie. Prejavenie sa abstinenčných príznakov po narodení závisí od polčasu rozpadu látky.

Alprazolam sa nemá užívať počas gravidity, aj keď klinické podmienky u ženy vyžadujú liečbu alprazolamom. Ak sa alprazolam užíval počas gravidity alebo ak pacientka otehotnela počas liečby alprazolamom, musí byť poučená o potenciálnych rizikách pre plod. Ak je liečba alprazolamom počas posledného trimestra gravidity nevyhnutná, treba sa vyhnúť vysokým dávkam a u novorodencov monitorovať abstinenčné príznaky a/alebo „floppy syndróm“.

### Dojčenie

Hladiny alprazolamu sú v materskom mlieku nízke. Napriek tomu sa dojčenie počas užívania alprazolamu neodporúča.

### Fertilita

V štúdiách na zvieratách nemal alprazolam žiaden účinok na fertilitu (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tak ako aj pri iných liekoch s vplyvom na centrálny nervový systém, pacienti liečení Frontinom musia byť poučení, že nemajú viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pokiaľ si nebudú istí, že užívanie tohto lieku u nich nevyvoláva ospalosť či závraty.

Sedácia, amnézia, poruchy koncentrácie a svalových funkcií môžu narušiť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak dĺžka spánku nie je dostatočná, pravdepodobnosť zhoršenej bdelosti sa môže zvýšiť (pozri časť 4.5).

## 4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky, ak sa vyskytnú, vo všeobecnosti sa spozorujú na začiatku liečby a zvyčajne vymiznú pri pokračovaní liečby alebo po znížení dávky.

Hlásené boli nasledovné nežiaduce účinky, ktoré sa pozorovali počas liečby alprazolamom u pacientov v kontrolovaných klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh s nasledovným výskytom: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

### Tabuľka nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy endokrinného systému				Hyperprolaktinémia*
Poruchy metabolizmu a výživy		Znížená chuť do jedla		
Psychické poruchy	Depresia	Stav zmätenosti, dezorientácia, znížené libido, úzkosť, nespavosť, nervozita, zvýšené libido*	Mánia* (pozri časť 4.4), halucinácie*, hnev*, nepokoj*, závislosť na lieku	Hypománia*, agresivita*, nevraživosť*, poruchy myslenia*, psychomotorická hyperaktivita*, zneužívanie lieku*
Poruchy nervového systému	Sedácia, somnolencia, ataxia, poruchy pamäti, dyzartria, závrat, bolesť hlavy	Poruchy rovnováhy, poruchy koordinácie, poruchy pozornosti, hypersomnia, letargia, tremor	Amnézia	Nerovnováha autonómneho nervového systému*, dystónia*
Poruchy oka		Rozmazané videnie		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zápcha, sucho v ústach	Nevoľnosť		Gastrointestinálne ťažkosti*
Poruchy pečene a žlčových ciest				Hepatitída*, porucha funkcie pečene*, žltacka*
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Dermatitída*		Angioedém*, fotosenzitívna reakcia*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Svalová slabosť	
Poruchy obličiek a močových ciest			Inkontinencia*	Retencia moču*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Sexuálna dysfunkcia*	Nepravidelná menštruácia*	

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté ≥ 1/10</b>	<b>Časté ≥ 1/100 až &lt; 1/10</b>	<b>Menej časté ≥ 1/1 000 až &lt; 1/100</b>	<b>Neznáme (z dostupných údajov)</b>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava, podráždenosť		Syndróm z vysadenia lieku*	Periférny edém*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Znížená hmotnosť, zvýšená hmotnosť		Zvýšený vnútroočný tlak*

\*Nežiaduce účinky zistené po uvedení lieku na trh

V mnohých spontánnych hláseniach nežiaducich účinkov na prejavy správania, pacienti súbežne užívali iné CNS lieky a/alebo boli popísané so sprievodnými psychiatrickými chorobami. Pacienti s hraničnými poruchami osobnosti, s údajom o násilníckom alebo agresívnom správaní v anamnéze, s abúzom alkoholu alebo iných látok, majú vyššie riziko vzniku takýchto príhod. Po ukončení liečby alprazolamom boli u pacientov, ktorí trpeli posttraumatickou stresovou poruchou, hlásené prípady podráždenosti, nevráživosti a dotieravých myšlienok.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Tak ako pri iných benzodiazepínoch, predávkovanie by nemalo predstavovať ohrozenie života, pokiaľ sa alprazolam nepoužil v kombinácii s látkami s tlmivým účinkom na CNS (vrátane alkoholu).

Pri liečbe predávkovania akýmkoľvek liekom sa musí mať na zreteli, že pacient mohol užiť niekoľko liekov. Po predávkovaní perorálnymi benzodiazepínmi sa musí vyvolať vracanie (do 1 hodiny), ak je pacient pri vedomí alebo vykonať výplach žalúdka so zabezpečenými dýchacími cestami, ak je pacient v bezvedomí. Ak vyprázdnenie žalúdka nezlepší stav pacienta, musí sa podať aktívne uhlie, aby sa redukovala absorpcia. Zvláštna pozornosť by sa mala venovať respiračným a kardiovaskulárnym funkciám na jednotke intenzívnej starostlivosti.

Predávkovanie benzodiazepínmi sa zvyčajne prejaví vystupňovaním útlmu CNS v rozmedzí od ospalosti po kómu. V ľahkých prípadoch symptómy zahŕňajú ospalosť, mentálnu zmätenosť a letargiu, v závažnejších prípadoch môžu symptómy zahŕňať ataxiu, hypotóniu, hypotenziu, útlm dýchania, zriedkavo kómu a veľmi zriedkavo smrť.

Ako špecifické antidotum sa môže použiť flumazenil.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, anxiolytiká, ATC kód: N05BA12

#### Mechanizmus účinku



Lieky z triedy 1,4-benzodiazepínov účinkujú na centrálny nervový systém pravdepodobne tým, že sa viažu na stereošpecifické receptory na rôznych miestach CNS. Priamy mechanizmus účinku nie je známy. Klinicky benzodiazepíny vyvolávajú od dávky závislý útlm aktivity CNS, ktorý sa prejavuje od mierneho zníženia schopnosti riešiť úlohy až po hypnózu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Alprazolam sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje. Najvyššiu plazmatickú koncentráciu dosahuje 1 – 2 hodiny po podaní.

### Distribúcia

Plazmatické hladiny alprazolamu sú po jednorazovom podaní úmerné podanej dávke, pri dávkach 0,5 mg až 3,0 mg boli maximálne hladiny 8,0 – 37 ng/ml. Pri opakovanom podávaní alprazolamu 1,5 – 10 mg/deň, v dávkach rozdelených počas dňa, sa dosiahli priemerné rovnovážne hladiny 18,3 – 100 ng/ml.

Alprazolam sa *in vitro* viaže na bielkoviny ľudského séra (80 %).

### Biotransformácia a eliminácia

Alprazolam je metabolizovaný enzýmami hepatálneho cytochrómu P-450. Jeho najvýznamnejšími metabolitmi sú alfa-hydroxy-alprazolam a derivát benzofenónu. Hladina týchto látok v plazme je veľmi nízka. Biologická aktivita alfa-hydroxy-alprazolamu dosahuje polovicu úrovne aktivity alprazolamu. Derivát benzofenónu sa môže považovať za neaktívny. Priemerný eliminačný polčas alprazolamu je 12 až 15 hodín, jeho plazmatický klírens je 1,1 ml/min/kg. Eliminačný polčas aktívnych metabolitov je taký istý ako má samotný alprazolam. Alprazolam a jeho metabolity sa vylučujú prevažne močom. Nezistilo sa žiadne hromadenie uvedených látok v organizme.

Alprazolam neovplyvňoval protrombínový čas alebo plazmatické hladiny warfarínu u dobrovoľníkov, ktorým sa perorálne podávala sodná soľ warfarínu.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

### *Karcinogenita*

V dvojročných skúškach uskutočnených na potkanoch, ktorým sa podával alprazolam v dávke 30 mg/kg/deň (150-násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky pre ľudí) a na myšiach, ktorým sa podával alprazolam v dávke 10 mg/kg/deň (50-násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky pre ľudí), sa nepozorovali žiadne karcinogénne účinky.

### *Mutagenita*

Alprazolam nemal mutagénne účinky v mikronukleových testoch u potkanov, ktorým sa podával v dávkach do 100 mg/kg, t. j. 500-násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky pre ľudí, 10 mg/deň. Alprazolam nepreukázal mutagénne účinky v *in vitro* testoch poškodenia DNA/alkalických elučných testoch ani v Amesovom teste.

### *Fertilita*

Alprazolam nemal vplyv na fertilitu potkanov v dávkach do 5 mg/kg/deň, t. j. 25-násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky pre ľudí 10 mg/deň.

### *Testy predávkovania*

Pokusy uskutočnené na zvieratách ukazujú, že po vysokých intravenózných dávkach alprazolamu (približne 195 mg/kg, t. j. 975-násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky pre ľudí, 10 mg/deň) sa môže vyskytnúť kardiorespiračné zlyhanie. Zvieratá boli resuscitované pomocou pretlakovej mechanickej

ventilácie a intravenózne infúzie levarterenolu. Štúdie na zvieratách dokazujú, že forsírovaná diuréza alebo hemodialýza sú málo účinné v liečbe predávkovania.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

*Frontin 0,25 mg tablety:*

koloidný oxid kremičitý  
laurylsíran sodný  
kukuričný škrob  
stearát horečnatý  
mikrokryštalická celulóza  
monohydrát laktózy 96 mg

*Frontin 0,5 mg tablety:*

žltý oxid železitý E 172  
koloidný oxid kremičitý  
laurylsíran sodný  
kukuričný škrob  
stearát horečnatý  
mikrokryštalická celulóza  
monohydrát laktózy 96 mg

*Frontin 1 mg tablety:*

červený oxid železitý E 172  
koloidný oxid kremičitý  
laurylsíran sodný  
kukuričný škrob  
stearát horečnatý  
mikrokryštalická celulóza  
monohydrát laktózy 96 mg

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

*Frontin 0,25 mg:* 2 roky  
*Frontin 0,5 mg:* 2 roky  
*Frontin 1 mg:* 3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.  
Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Hnedá sklenená fľaška s bielym bezpečnostným PE uzáverom, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosti balenia:       30 x 0,25 mg  
                              100 x 0,25 mg  
                              30 x 0,5 mg  
                              100 x 0,5 mg  
                              30 x 1 mg  
                              100 x 1 mg

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Egis Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.  
Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

0,25 mg tablety:   70/0140/00-S  
0,5 mg tablety:    70/0141/00-S  
1 mg tablety:       70/0142/00-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 2. mája 2000  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. novembra 2006

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2022