

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Alprazolam Grindeks 0,25 mg comprimate

Fiecare comprimat conține 0,25 mg alprazolam.

Alprazolam Grindeks 0,5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține 0,5 mg alprazolam.

Alprazolam Grindeks 1 mg comprimate

Fiecare comprimat conține 1 mg alprazolam.

Excipienți cu efect cunoscut:

Alprazolam Grindeks 0,25 mg comprimate

Fiecare comprimat conține 92,5 mg lactoză (sub formă de monohidrat) și 0,12 mg benzoat de sodiu (E 211).

Alprazolam Grindeks 0,5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține 92,2 mg lactoză (sub formă de monohidrat) și 0,12 mg benzoat de sodiu (E 211).

Alprazolam Grindeks 1 mg comprimate

Fiecare comprimat conține 91,7 mg lactoză (sub formă de monohidrat) și 0,12 mg benzoat de sodiu (E 211).

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Alprazolam Grindeks 0,25 mg comprimat

Comprimat oval alb sau aproape alb (10 mm x 5 mm) cu o linie mediană pe o față și marcat cu „0,25” pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Alprazolam Grindeks 0,5 mg comprimat

Comprimat oval de culoare roz deschis până la roz (10 mm x 5 mm) cu o linie mediană pe o față și marcat cu „0,5” pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Alprazolam Grindeks 1 mg comprimat

Comprimat oval de culoare albastru deschis până la albastru (10 mm x 5 mm) cu o linie mediană pe o față și marcat cu „1” pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1. Indicații terapeutice

Alprazolam Grindeks este indicat pentru tratamentul simptomatic pe termen scurt al anxietății la adulți. Alprazolam Grindeks este indicat numai când tulburarea este severă, dezabilitând sau supunând persoana la o suferință extremă.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Doza și durata de utilizare trebuie ajustate în funcție de răspunsul individual, indicație și severitatea bolii.

#### *Tratamentul inițial*

La începutul tratamentului, doza este de 0,25 până la 0,5 mg alprazolam de trei ori pe zi.

#### *Terapie de întreținere*

Dacă este necesar, doza zilnică totală poate fi crescută treptat până la maximum 3 mg până la 4 mg alprazolam, împărțită în doze individuale pe parcursul zilei.

#### *Durata tratamentului*

Alprazolam Grindeks trebuie utilizat în cea mai mică doză eficientă posibilă, pentru cel mai scurt timp posibil și pentru maximum 2 - 4 săptămâni, incluzând procesul de reducere graduală a dozei. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată frecvent. Tratamentul pe termen lung nu este recomandat. Riscul de dependență poate crește odată cu doza și durata tratamentului (vezi pct. 4.4).

#### *Întreruperea*

Întreruperea tratamentului cu alprazolam trebuie efectuată treptat și să nu depășească trepte a câte 0,5 mg la interval de 3 zile, pentru a evita simptomele de sevraj. La unii pacienți, poate fi necesară o reducere și mai lentă a dozei.

### **Grupe speciale de pacienți**

#### *Pacienți vârstnici și fragili sau pacienți cu dizabilități*

Pacienții vârstnici și fragili sau pacienții cu dizabilități trebuie tratați cu doze reduse. Doza recomandată este de 0,25 mg de două până la trei ori pe zi, care poate fi crescută treptat, dacă este necesar și doza este tolerată.

#### *Pacienți cu insuficiență renală și/sau hepatică*

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală și hepatică ușoară sau moderată, iar doza trebuie redusă, dacă este necesar. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, alprazolamul este contraindicat (vezi pct. 4.3).

#### *Insuficiență respiratorie*

O doză mai mică este recomandată și pacienților cu insuficiență respiratorie cronică, din cauza riscului de deprimare respiratorie.

### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea alprazolamului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Prin urmare, utilizarea alprazolamului nu este recomandată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### Mod de administrare

Alprazolam Grindeks este pentru administrare orală.

## 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, alte benzodiazepine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- miastenia gravis,
- insuficiență respiratorie severă,
- sindromul de apnee în somn,
- insuficiență hepatică severă.

#### 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### Notă

Nu toate stările de tensiune, agitație și anxietate necesită tratament medicamentos. Acestea sunt adesea semne ale unor boli fizice sau psihice și pot fi tratate prin alte măsuri sau tratament al afecțiunii de bază.

##### Riscuri rezultate din utilizarea concomitentă a opioidelor

Utilizarea concomitentă de alprazolam și opioide poate duce la sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă a medicamentelor sedative, cum ar fi benzodiazepinele sau a medicamentelor înrudite, cum ar fi alprazolamul, cu opioide, trebuie rezervată pacienților pentru care nu sunt posibile opțiuni de tratament alternative.

Dacă se ia decizia de a prescrie Alprazolam Grindeks concomitent cu opioide, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, iar durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil (vezi, de asemenea, recomandarea generală privind doza la pct. 4.2).

Pacienții trebuie urmăriți îndeaproape pentru semne și simptome de deprimare respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă insistent ca pacienții și persoanele care îi îngrijesc (dacă este cazul) să fie informați despre aceste simptome (vezi pct. 4.5).

##### Dependență/Abuz

Utilizarea benzodiazepinelor poate duce la dezvoltarea dependenței psihice și fizice. Riscul de dependență crește odată cu doza și durata tratamentului. În special, acest risc este crescut la pacienții cu antecedente de dependență de alcool sau droguri. Acest lucru se aplică chiar și pentru intervalul de doze terapeutice și indiferent dacă este prezent un factor de risc.

Riscul de dependență este crescut de utilizarea concomitentă a diferitelor benzodiazepine, indiferent dacă aceste benzodiazepine au efect anxiolitic sau hipnotic.

Abuzul de medicamente este un risc cunoscut pentru alprazolam și alte benzodiazepine. Pacienții cărora li se administrează alprazolam trebuie monitorizați corespunzător. Diversiunea este posibilă cu alprazolam. Au existat rapoartări de decese în caz de supradozaj atunci când alprazolam a fost administrat concomitent cu alte deprimante ale SNC, cum ar fi opioidele, alte benzodiazepine și alcoolul. Aceste riscuri trebuie luate în considerare atunci când se prescrie sau se eliberează. Trebuie selectată cea mai mică cantitate adecvată, pentru a minimiza riscul (a se vedea pct. 4.2, 4.8 și 4.9).

##### *Simptome de sevraj*

Dacă s-a dezvoltat dependența, întreruperea bruscă a tratamentului va fi însoțită de simptome de sevraj. Acestea se pot manifesta prin cefalee, dureri musculare, anxietate extremă, stări de tensiune, neliniște interioară, confuzie și iritabilitate. În cazuri severe, pot apărea și următoarele simptome: derealizare, depersonalizare, hiperacuzie, amorțeală și parestezie la nivelul extremităților, hipersensibilitate la lumină, zgomet și contact fizic, halucinații sau convulsii epileptice (vezi pct. 4.2 și 4.8).

##### *Fenomene de rebound*

În mod similar, dacă tratamentul de scurtă durată este întrerupt brusc, pot apărea fenomene tranzitorii de rebound, fiind posibil ca simptomele care au dus la tratamentul cu benzodiazepine să reapară într-o formă exagerată. Posibilele reacții însoțitoare sunt dispoziție labilă, stări de anxietate sau tulburări de somn și neliniște. Fenomenele de rebound se pot manifesta, de asemenea, ca reacții fizice și psihice periculoase, cum ar fi convulsii și psihoze simptomatice (de exemplu, delir de sevraj).

Deoarece riscul de simptome de sevraj sau fenomene de rebound este mai mare după întreruperea bruscă a terapiei, se recomandă ca tratamentul să fie întrerupt prin reducerea treptată a dozei.

##### Durata tratamentului

Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil și să nu depășească 2-4 săptămâni (vezi pct. 4.2). Nu trebuie făcută o prelungire a timpului de tratament peste această durată fără o reevaluare a situației.

Poate fi adecvat să se informeze pacientul la inițierea tratamentului că tratamentul este limitat în timp și să se explice exact modul în care doza va fi scăzută treptat. Există dovezi care sugerează că simptomele de sevraj pot apărea în intervalul dintre administrarea dozelor atunci când se utilizează benzodiazepine cu acțiune de scurtă durată, în special la doze mari. Când se utilizează benzodiazepine cu durată de acțiune prelungită, este important să se informeze pacientul că nu trebuie să se treacă la administrarea unei benzodiazepine cu acțiune de scurtă durată, deoarece pot apărea simptome de sevraj.

#### Amnezie

Benzodiazepinele pot provoca amnezie anterogradă; în majoritatea cazurilor, la câteva ore după administrare. Aceasta înseamnă că, după administrarea medicamentului, pacienții pot efectua acțiuni pe care ulterior nu și le pot aminti.

Acest risc crește odată cu valoarea dozei și poate fi redus printr-o durată suficient de lungă de somn neîntrerupt (7 până la 8 ore).

#### Reacții psihice și „paradoxale”.

În special la pacienții vârstnici sau copii, pot apărea reacții psihice și „paradoxale” la utilizarea benzodiazepinelor, cum ar fi neliniște, excitabilitate, iritabilitate, agresivitate, iluzii, furie, coșmaruri, halucinații, psihoze, comportament inadecvat și alte tulburări de comportament. În astfel de cazuri, tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt.

#### Toleranță

După administrarea orală repetată de benzodiazepine timp de câteva săptămâni, poate apărea o pierdere a eficacității (toleranță).

#### Depresie și idei suicidare

Benzodiazepinele și substanțele asemănătoare benzodiazepinelor nu trebuie prescrise singure pentru a trata depresia, deoarece pot precipita sau crește riscul de sinucidere. Alprazolamul trebuie utilizat cu prudență, iar cantitatea per prescripție trebuie limitată la pacienții cu semne și simptome ale unei tulburări depresive sau cu tendințe suicidare.

Au fost raportate episoade de hipomanie și manie în asociere cu utilizarea alprazolamului la pacienții cu depresie.

#### Psihoză

Benzodiazepinele nu sunt recomandate pentru tratamentul de primă linie al psihozelor.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Pacienți vârstnici și pacienți cu dizabilități*

Benzodiazepinele și medicamentele înrudite trebuie utilizate cu prudență la pacienții vârstnici, din cauza riscului de sedare și/sau slăbiciune musculo-scheletică, care poate duce la căderi, adesea cu consecințe grave la această populație. Se recomandă să se respecte principiul general al utilizării celei mai mici doze eficiente, în special la pacienții vârstnici și/sau cu dizabilități, pentru a preveni dezvoltarea ataxiei sau a suprasedării.

##### *Insuficiență renală sau hepatică*

Dacă există insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară sau moderată, se recomandă prudență, iar doza trebuie redusă, dacă este necesar. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie tratați cu benzodiazepine, deoarece terapia crește riscul de encefalopatie.

##### *Insuficiență respiratorie*

O doză mai mică este recomandată și pacienților cu insuficiență respiratorie cronică, din cauza riscului de deprimare respiratorie.

##### *Antecedente de abuz de alcool și droguri*

La pacienții cu antecedente de abuz de alcool sau droguri, benzodiazepinele trebuie utilizate numai cu precauție extremă (vezi pct. 4.5).

## Excipienți

### *Lactoză*

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### *Sodiu*

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### *Benzoat de sodiu*

Acest medicament conține benzoat de sodiu 0,12 mg în fiecare comprimat.

## **4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Interacțiuni farmacodinamice

#### *Alcool*

Benzodiazepinele produc un efect aditiv atunci când sunt administrate concomitent cu alcoolul. Prin urmare, nu este recomandată administrarea concomitentă cu alcool etilic. Asocierea cu alcoolul potențează efectul sedativ al alprazolamului.

#### *Medicamente psihotrope*

Alprazolamul trebuie utilizat cu prudență atunci când este administrat concomitent cu alte medicamente deprimante ale SNC. Poate apărea intensificarea efectului deprimant central, iar benzodiazepinele produc un efect aditiv atunci când sunt administrate concomitent cu alte deprimante ale SNC sau medicamente psihotrope, cum ar fi antipsihotice (neuroleptice), hipnotice, anxiolitice/sedative, antidepressive, analgezice narcotice (de exemplu, opioide), antiepileptice, anestezice și antihistaminice sedative.

Cu toate acestea, atunci când se administrează alprazolam concomitent cu analgezice narcotice, poate apărea potențarea euforiei, care poate duce la o dependență psihică crescută.

#### *Clozapină*

La administrarea concomitentă cu clozapină există un risc crescut de stop respirator și/sau cardiac.

#### *Opioide*

Utilizarea concomitentă a sedativelor, cum ar fi benzodiazepinele sau a medicamentelor înrudite, cum ar fi alprazolamul, cu opioide, crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces, din cauza efectului aditiv de deprimare a SNC. Doza și durata utilizării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4).

O atenție deosebită trebuie exercitată cu medicamentele care induc deprimare respiratorie, cum ar fi opioidele (analgezice, antitusive sau terapie de substituție). Acest lucru este deosebit de important de luat în considerare la vârstnici.

### Interacțiuni farmacocinetice

#### *Inhibitori ai CYP3A4*

Interacțiunile farmacocinetice pot apărea atunci când alprazolamul este administrat împreună cu medicamente care inhibă enzima hepatică CYP3A4 ducând la creșterea concentrațiilor plasmatice de alprazolam.

Prin urmare, alprazolamul trebuie utilizat cu prudență la pacienții tratați cu aceste medicamente și poate fi necesară o reducere a dozei atunci când aceste medicamente sunt utilizate concomitent.

Itraconazolul, un inhibitor puternic al CYP3A4, crește ASC și prelungește timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru alprazolam. Într-un studiu în care la voluntarii sănătoși s-a administrat itraconazol 200 mg/zi concomitent cu alprazolam 0,8 mg, ASC a fost crescută de două - trei ori, iar timpul de înjumătățire prin eliminare a fost prelungit la aproximativ 40 de ore. Au fost observate și modificări ale funcției psihomotorii afectate de alprazolam. Itraconazolul poate spori efectele de deprimare a SNC ale

alprazolamului, iar întreruperea administrării de itraconazol poate atenua eficacitatea terapeutică a alprazolamului.

Nu este recomandată utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4, cum ar fi itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibitori de protează HIV. Cu toate acestea, dacă se consideră necesară utilizarea concomitentă de alprazolam și un inhibitor puternic al CYP3A4, doza de alprazolam trebuie redusă la jumătate sau la o treime.

Tratamentul cu fluvoxamină prelungeste timpul de înjumătățire al alprazolamului de la 20 de ore la 34 de ore și dublează concentrația de alprazolam în plasmă. Când se utilizează concomitent, se recomandă jumătate din doza de alprazolam.

Fluoxetina are un efect inhibitor moderat asupra metabolizării alprazolamului, ducând la creșterea concentrațiilor plasmatice. Prin urmare, în timpul utilizării concomitente, efectele psihomotorii ale alprazolamului sunt intensificate. Poate fi necesară ajustarea dozei.

Eritromicina inhibă metabolizarea alprazolamului. Concentrația de alprazolam în plasmă crește cu aproximativ 50%. Administrarea concomitentă poate necesita ajustarea dozei.

Alți inhibitori ai CYP3A4 care sunt de așteptat să crească concentrația plasmatică a alprazolamului sunt claritromicină, telitromicină, diltiazem și fluconazol. Poate fi necesară o reducere a dozei.

Cimetidina reduce clearance-ul alprazolamului, ceea ce poate intensifica efectul. Semnificația clinică a interacțiunii nu a fost încă determinată.

#### *Inductori ai CYP3A4*

Deoarece alprazolamul este metabolizat prin intermediul CYP3A4, inductorii acestei enzime pot crește metabolizarea alprazolamului.

Interacțiunile care implică inhibitori de protează HIV (de exemplu, ritonavir) și alprazolam sunt complexe și depind de timp. Pe termen scurt, dozele mici de ritonavir au dus la o scădere mare a clearance-ului alprazolamului, la prelungirea timpului de înjumătățire prin eliminare și la intensificarea efectelor clinice. Cu toate acestea, la expunerea prelungită la ritonavir, inducerea CYP3A a compensat această inhibare. Această interacțiune va necesita o ajustare a dozei sau întreruperea tratamentului cu alprazolam.

La pacienții aflați în tratament concomitent cu alprazolam și teofilină s-a constatat o concentrație plasmatică semnificativ mai mică de alprazolam, comparativ cu pacienții tratați numai cu alprazolam, posibil din cauza inducerii metabolizării. Semnificația clinică a acestei interacțiuni nu a fost încă determinată.

Carbamazepina pare să inducă metabolizarea alprazolamului, rezultând un efect redus. Semnificația clinică a acestei interacțiuni nu a fost încă determinată. Efecte similare pot fi de așteptat la administrarea concomitentă de rifampicină sau sunătoare.

#### *Efectul alprazolamului asupra farmacocineticii altor medicamente*

Au fost raportate creșteri ale concentrațiilor plasmatice de digoxină în cazul utilizării concomitente a dozei de 1 mg alprazolam pe zi, în special la vârstnici (>65 de ani). Prin urmare, pacienții tratați concomitent cu alprazolam și digoxină trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne și simptome de toxicitate la digoxină.

Pacientul trebuie să fie informat cu privire la creșterea efectului de relaxare musculară (risc de cădere) atunci când alprazolamul este utilizat concomitent cu terapia cu un relaxant muscular, în special la începutul tratamentului.

Concentrația plasmatică a imipraminei și a metabolitului său desmetilimipramină poate crește cu 30% atunci când sunt administrate concomitent cu alprazolam, din cauza inhibării metabolizării.

#### *Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii alprazolamului*

Următoarele administrări concomitente trebuie evitate:

Dextropropoxifenul poate inhiba metabolizarea/reduce clearance-ul alprazolamului, ceea ce duce la creșterea concentrației plasmatică a alprazolamului și, prin urmare, la creșterea efectului alprazolamului. Tratamentul concomitent cu dextropropoxifen trebuie evitat.

Nefazodona inhibă oxidarea alprazolamului mediată de CYP3A4, ceea ce are ca rezultat o dublare a concentrației plasmatică a alprazolamului și riscul de intensificare a efectelor asupra SNC. Prin urmare, în caz de administrare concomitentă, se recomandă reducerea dozei de alprazolam la jumătate din doză.

Interacțiuni care trebuie luate în considerare atunci când poate fi necesară ajustarea dozei:

Contraceptive: comprimatele contraceptive pot inhiba metabolizarea benzodiazepinelor, inclusiv oxidarea alprazolamului, ceea ce poate duce la concentrații plasmatică mai mari și o amplificare a efectului alprazolamului.

Omeprazol: poate inhiba metabolizarea alprazolamului, rezultând concentrații plasmatică mai mari și o amplificare a efectului alprazolamului.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu este posibilă evaluarea riscului de malformație și a efectelor asupra dezvoltării și comportamentului în timpul copilăriei timpurii la oameni, din cauza numărului redus de cazuri până în prezent și a documentării insuficiente.

O cantitate mare de date din studiile de cohortă indică faptul că administrarea de benzodiazepine la începutul sarcinii (trimestrul I) nu este asociată cu un risc crescut de malformații severe. Cu toate acestea, unele studii epidemiologice caz-control au arătat dovezi ale unui risc crescut de palatoschizis.

Datele indică faptul că, după tratamentul matern cu benzodiazepine, riscul de palatoschizis pentru un copil este mai mic de 2 la 1000, rata naturală a unor astfel de defecte în populația generală fiind de aproximativ 1 la 1000.

Tratamentul cu doze mari de benzodiazepine în timpul celui de-al 2-lea și/sau al 3-lea trimestru duce la o scădere a mișcărilor fetale și la fluctuații ale ritmului cardiac fetal.

Există raportări de cazuri de malformații și retard mintal la copiii expuși prenatal după supradozaj cu benzodiazepină și intoxicație.

Dacă, din motive medicale convingătoare, alprazolamul este administrat - chiar și în doze mici - în timpul stadiile avansate ale sarcinii sau în timpul nașterii, se pot aștepta efecte asupra nou-născutului, cum ar fi hipotonie axială, scădere a tonusului muscular și reflex de sugere redus, care duc la o creștere în greutate mai mică (sindromul sugarului leneș). Aceste efecte sunt reversibile și pot dura între 1 până la 3 săptămâni, în conformitate cu timpul de înjumătățire prin eliminare.

La doze mari, la nou-născuții pot apărea insuficiență respiratorie sau stop respirator și hipotermie. În plus, simptome de sevraj, cum ar fi hiperexcitabilitatea, neliniștea și tremorul pot fi observate la câteva zile după naștere, chiar dacă nu se observă sindromul sugarului leneș. Apariția simptomelor de sevraj postnatale depinde de timpul de înjumătățire al substanței.

Alprazolam nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă starea clinică a femeii necesită tratament cu alprazolam. Dacă alprazolam este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu alprazolam, pacienta trebuie informată cu privire la pericolul potențial pentru făt. Dacă tratamentul cu Alprazolam Grindeks este necesar în ultima parte a sarcinii sau în timpul travaliului, trebuie evitate dozele mari și eventualele simptome de sevraj și/sau sindromul sugarului leneș trebuie monitorizate la nou-născut.

##### Alăptarea

Cantități mici de alprazolam sunt excretate în laptele uman, unde se acumulează. Prin urmare, Alprazolam Grindeks nu trebuie utilizat în timpul alăptării. Dacă în timpul alăptării sunt strict indicate doze repetate sau mari de Alprazolam Grindeks, este necesară înțărirea.

Nou-născuții metabolizează benzodiazepinele mult mai lent decât adulții.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Alprazolamul are o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Sedarea, amnezia, capacitatea redusă de concentrare și afectarea funcției musculare pot avea un efect negativ asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Acest lucru este valabil în special la începutul terapiei, după creșterea dozei, după o durată insuficientă de somn și în asociere cu alcool sau alte medicamente deprimante ale SNC (vezi pct. 4.5).

#### 4.8 Reacții adverse

În funcție de sensibilitatea individuală a pacientului și de doza utilizată, pot apărea următoarele reacții adverse, în special la începutul terapiei:

aplatizare emoțională, mișcări și mers instabile (risc de cădere, în special la pacienții vârstnici), tulburări de vedere, efecte secundare în ziua următoare (amețeală, reacție redusă etc.), tulburări ale sistemului nervos autonom (disfuncție a vezicii urinare).

De regulă, aceste simptome se diminuează cu utilizarea repetată.

Rareori, poate apărea deprimare respiratorie, mai ales în timpul nopții.

Următoarele categorii sunt utilizate pentru exprimarea frecvenței reacțiilor adverse:

<b>Foarte frecvente</b> (≥1/10)	<b>Frecvente</b> (≥1/100 și <1/10)	<b>Mai puțin frecvente</b> (≥1/1000 și <1/100)	<b>Rare</b> (≥1/10000 și <1/1000)	<b>Foarte rare</b> (<1/10000)	<b>Cu frecvență necunoscută</b> (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
<i>Tulburări endocrine</i>					
					Hiperprolactinemie*
<i>Tulburări de metabolism și nutriție</i>					
	Apetit alimentar scăzut				
<i>Tulburări psihice</i>					
Depresie	Confuzie, dezorientare, scădere a libidoului, anxietate, insomnie, nervozitate, libido crescut*	Manie* (vezi pct. 4.4), halucinații*, furie*, agitație*, dependență de medicament			Hipomanie*, agresivitate*, ostilitate*, tulburări de gândire*, neliniște psihomotorie*, abuz de medicament*
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>					



Sedare, sommolență, ataxie, tulburări de memorie, disartrie, amețeli, cefalee	Coordonare afectată, echilibru afectat, deficit de atenție, hipersomnie, letargie, tremor	Amnezie			Tulburări ale sistemului nervos autonom*, distonie*
<i>Tulburări oculare</i>					
	Vedere încețoșată				
<i>Tulburări gastrointestinale</i>					
Constipație, xerostomie	Greută	Vărsături			Tulburări gastrointestinale*
<i>Tulburări hepatobiliare</i>					
					Hepatită*, insuficiență hepatică* Icter*
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>					
	Dermatită*				Angioedem*, reacție de fotosensibilitate*
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>					
		Slăbiciune musculară			
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>					
		Incontinență urinară*			Retenție urinară*
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>					
	Disfuncție sexuală*	Tulburări menstruale*			
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>					
Oboseală, iritabilitate		Sindromul de sevraj la medicament*			Edem periferic*
<i>Investigații diagnostice</i>					
	Modificare a greutății				Creștere a presiunii intraoculare*

\* RAM identificate după punerea pe piață

Dependență și simptome de sevraj

Utilizarea benzodiazepinelor (chiar și în doze terapeutice) poate duce la dezvoltarea dependenței fizice și psihice; pot apărea fenomene de sevraj și/sau rebound la terminarea terapiei (vezi pct. 4.4). Simptomele de sevraj pot varia de la disforie ușoară și insomnie până la un sindrom major, care poate include crampe abdominale și musculare, vărsături, transpirații, tremor și convulsii.

A fost raportat abuz de benzodiazepine (vezi pct. 4.4).

#### Amnezie

Benzodiazepinele pot provoca amnezie anterogradă (lacune de memorie pentru o perioadă după ingestie) (vezi pct. 4.4).

#### Reacții psihice și „paradoxe”

În special la pacienții vârstnici sau copii, pot apărea reacții psihice și „paradoxe” la utilizarea benzodiazepinelor, cum ar fi neliniște, excitabilitate, iritabilitate, agresivitate, iluzii, furie, coșmaruri, halucinații, psihoze, comportament inadecvat și alte tulburări de comportament. În astfel de cazuri, tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt.

#### Depresie

Depresia preexistentă poate fi demascată în timpul utilizării benzodiazepinelor (vezi pct. 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

#### Simptome

Supradozajul cu alprazolam nu ar trebui să pună viața în pericol, cu excepția cazului în care este combinat cu alte deprimante ale SNC, cum ar fi opioidele, alte benzodiazepine și alcool.

În abordarea terapeutică a supradozajului, trebuie întotdeauna luat în considerare faptul că au fost luate mai multe substanțe în același timp (intoxicație combinată cu medicamente). Supradozajul cu benzodiazepine, inclusiv alprazolam, se manifestă de obicei prin diverse grade de deprimare a sistemului nervos central, variind de la somnolență la comă. În cazurile ușoare, simptomele includ somnolență, tulburări de vorbire, confuzie mentală și letargie; în cazuri mai grave, simptomele pot include ataxie, hipotonie, hipotensiune arterială, deprimare respiratorie, rar comă și foarte rar chiar deces.

#### Toxicitate

Concentrațiile sanguine de alprazolam raportate pentru intoxicațiile mortale la om sunt extrem de variabile. Concentrațiile plasmatiche toxice ale alprazolamului variază între 0,1 și 0,4 μg/ml, în timp ce unele rapoarte au menționat concentrații sanguine postmortem de alprazolam variind între 2,1 și 2,3 μg/ml.

#### Abordare terapeutică

Tratamentul de bază pentru supradozajul acut cu alprazolam este terapia de susținere, care poate include menținerea permeabilității respiratorii, monitorizarea funcțiilor respiratorii și circulatorii. Trebuie asigurat accesul intravenos (IV) pentru lichide.

Pacienții cu semne mai ușoare de intoxicație, care sunt încă conștienți, trebuie lăsați să doarmă sub observație medicală. Dacă pacientul este conștient, se poate administra cărbune activat în decurs de o oră de la ingerarea medicamentului pentru a reduce absorbția, dar trebuie luat în considerare raportul beneficiu-risc (din cauza riscului de aspirație).

Diureza forțată sau hemodializa nu sunt utile.

În cazuri severe, flumazenilul (un antagonist specific benzodiazepinelor) poate fi utilizat ca adjuvant pentru abordarea terapeutică a tulburărilor funcțiilor respiratorii induse de supradozaj. Flumazenilul poate crește riscul de convulsii.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1. Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: derivați de benzodiazepină, codul ATC: N05BA12

Alprazolamul este o substanță psihotropă din clasa 1,4-triazolobenzodiazepinelor și se leagă cu mare afinitate de receptorii specifici de benzodiazepină din SNC. Alprazolamul sporește efectul inhibitor al transmiterii GABA-ergice asupra diferitelor ansambluri neuronale. Acest lucru are ca rezultat proprietăți care suprimă tensiunea, agitația și anxietatea, precum și efecte sedative și hipnotice. În plus, alprazolamul demonstrează proprietăți relaxante musculare și anticonvulsivante.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Absorbție

Alprazolamul se absoarbe rapid și bine după administrarea orală. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după 1 până la 2 ore după administrarea orală a unei doze unice. Biodisponibilitatea alprazolamului este de 80%.

#### Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice este de 70 până la 80%.

Volumul mediu de distribuție este de 1,0 până la 1,2 l/kg și este semnificativ mai mare la pacienții obezi.

#### Metabolizare

În plus față de alprazolamul nemetabolizat (aproximativ 20%), alfa-hidroxi-alprazolamul (aproximativ 17%) și un derivat de benzofenonă sunt excretați ca metaboliți principali. În plus, au fost identificați mulți alți metaboliți. Activitatea farmacologică a alfa-hidroxi-alprazolamului este de aproximativ 50%, comparativ cu alprazolamul. Derivatul de benzofenonă nu prezintă activitate farmacologică. Din cauza concentrației lor plasmatice scăzute, este probabil ca metaboliții să contribuie în măsură redusă la efectul terapeutic.

Alprazolamul traversează bariera placentară și este secretat în laptele matern.

#### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare după administrarea unei doze unice este între 12 și 15 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică al celor doi metaboliți principali este similar cu cel al alprazolamului. Aproximativ 20% din doză este excretată nemodificată pe cale renală.

#### *Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți*

##### Vârstnici

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare poate fi prelungit la bărbații vârstnici.

##### Insuficiență renală

Deoarece rinichiul reprezintă principalul organ excretor, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare poate fi prelungit dacă funcția renală este afectată.

##### Insuficiență hepatică

În cazurile de disfuncție hepatică, sunt de așteptat metabolizare întârziată a substanței active și prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

După administrarea de alprazolam timp de 24 luni, la femelele de șobolan s-a observat o tendință către o creștere dependentă de doză a incidenței cataractei, iar la șobolanii masculi s-a observat accentuarea vascularizației corneene. Într-un studiu de toxicitate cronică (12 luni) efectuat la câini, au apărut convulsii la doze mari administrate oral, care s-au dovedit letale la unele animale. Relevanța la om este neclară.

Studiile privind mutagenitatea alprazolamului au fost negative. Studiile pe termen lung la șobolani și șoareci nu au evidențiat niciun potențial tumorigen pentru alprazolam.

Nu a fost găsită nicio afectare a fertilității masculine și feminine la animalele din studii, deși faptul că alprazolamul traversează placenta a fost demonstrat în studiile la animale. În studiile efectuate la șobolani și iepuri, s-au observat efecte asupra embrionilor și malformații ale scheletului, după doze foarte mari. Nu sunt disponibile date privind dezvoltarea peri- și postnatală după administrarea de alprazolam. Cu toate acestea, există indicii de tulburări de comportament la descendenții rozătoarelor expuși la alprazolam.

Studiile la animale cu alprazolam au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat  
Celuloză microcristalină (E460)  
Amidon de porumb pregelatinizat  
Docusat de sodiu  
Benzoat de sodiu (E211)  
Stearat de magneziu (E572)  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)  
Oxid roșu de fer (E172) (numai comprimatele de 0,5 mg)  
Lac indigo carmin (E132) (numai comprimatele de 1 mg)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Comprimate de 0,25 mg: 18 luni  
Comprimate de 0,5 mg: 2 ani  
Comprimate de 1 mg: 2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25° C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii cu blistere din OPA-Al-PVC/Al care conțin 10, 20, 30, 50, 60 sau 100 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15608/2024/01-06  
15609/2024/01-06  
15610/2024/01-06

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Septembrie 2024

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2024