

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alprazolam Orion 0,25 mg tabletter
Alprazolam Orion 0,5 mg tabletter
Alprazolam Orion 1 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 0,25 mg, 0,5 mg och 1 mg alprazolam.

Hjälpämnen med känd effekt:

Alprazolam Orion 0,25 mg: laktos 85,7 mg per tablett.

Alprazolam Orion 0,5 mg: laktos 85,5 mg per tablett.

Alprazolam Orion 1 mg: laktos 171,0 mg per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

0,25 mg tablett

Vit eller nästan vit, odragerad, oval, skårad tablett, präglad med ORN 51, storlek 9 x 6 mm.

0,5 mg tablett

Vit eller nästan vit, odragerad, oval, skårad tablett, präglad med ORN 52, storlek 9 x 6 mm.

1 mg tablett

Vit eller nästan vit, odragerad, platt, rund, fasade kanter, skårad tablett, präglad med ORN 50, Ø 9 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Alprazolam Orion är indicerat för symtomatisk korttidsbehandling av ångest hos vuxna.

Alprazolam Orion är endast indicerad om ångesten är svår, funktionsnedsättande eller orsakar patienten mycket stora obehag.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingstid: Alprazolam Orion ska användas i lägsta möjliga effektiva dos, kortast möjliga behandlingstid och i högst 2–4 veckor. Behovet för fortsatt behandling ska omprövas frekvent. Långtidsbehandling rekommenderas ej. Risken för beroende kan öka med dosen och behandlingstiden (se avsnitt 4.4).

Läkemedelsbehandling av ångest ska alltid vara ett adjuvans. Behandlingen ska i möjligaste mån inledas, följas upp och avslutas av en och samma läkare. Man bör komma överens med patienten om behandlingens längd samt uppmärksamma patienten på de möjliga initiala biverkningarna.

Dosering

Vuxna

Ångest

Initialt ges 0,25–0,5 mg tre gånger dagligen. Dosen ska individualiseras. Som underhållsdos ges 0,5–3 mg dagligen i delade doser.

Särskilda patientgrupper

Äldre eller försvagade patienter

Initialt ges 0,25 mg 2–3 gånger dagligen. Som daglig underhållsdos ges 0,5–0,75 mg dagligen i delade doser. Doseringen kan gradvis ökas vid behov och om patienten tolererar behandlingen väl.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion eller med mild till måttligt nedsatt leverfunktion. Behandlingen är kontraindicerad hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population

Säkerheten och effekten för alprazolam hos barn under 18 år har inte fastställts. Användning av alprazolam rekommenderas därför inte.

Utsättning av behandling

Alprazolam Orion ska sättas ut genom att dosen gradvis minskas för undvikande av abstinenssymtom (se avsnitt 4.4)

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot bensodiazepiner, alprazolam eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Användningen av alprazolam är också kontraindicerad hos personer som lider av *myastenia gravis*, svår respiratorisk insufficiens, sömnapné eller svår leverinsufficiens.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandlingstid

Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt och inte längre än 2–4 veckor (se avsnitt 4.2). En förlängning av behandlingstiden utöver detta ska inte ske utan att tillståndet har omprövats.

Det kan vara lämpligt att informera patienten vid behandlingsstart att behandlingen är tidsbegränsad samt att förklara exakt hur dosen gradvis kommer att minskas.

Det finns tecken som tyder på att utsättningsymtom kan uppkomma inom dosintervallet vid användning av kortverkande bensodiazepiner, särskilt vid höga doser. När långverkande bensodiazepiner används, är det viktigt att upplysa patienten om att inte byta till en kortverkande bensodiazepin, eftersom utsättningsymtom då kan utvecklas.

Risk vid samtidig användning av opioider:

Samtidig användning av Alprazolam Orion och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Alprazolam Orion med opioider till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Alprazolam Orion samtidigt

med opioider, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se även allmänna dosrekommendationer i avsnitt 4.2).

Patienterna ska följas noga för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare (om relevant) om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Tolerans

Den sederande effekten av alprazolam kan minska vid flera veckors upprepad användning.

Beroende

Användning av bensodiazepiner kan resultera i utveckling av fysiskt och psykiskt beroende. Risken för beroende ökar med ökad dos och behandlingstid och vid kombination av olika bensodiazepiner. Risken är även högre hos patienter med tidigare känt alkohol- eller läkemedelsmissbruk. Läkemedelsberoende kan förekomma vid terapeutiska doser och/eller hos patienter utan individuella riskfaktorer.

När fysiskt läkemedelsberoende har utvecklats åtföljs ett abrupt behandlingsavbrott av abstinenssymtom. Dessa kan bestå av huvudvärk, muskelsmärta, mycket svår oro, spänning, rastlöshet, förvirring, irritation och sömnlöshet. I allvarliga fall kan följande symtom uppträda: överklighetskänsla, depersonalisation, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud och beröring, hallucinationer eller epileptiska anfall (se avsnitt 4.8). Abstinenssymtomen kan uppträda flera dagar efter avslutad behandling. Vid utsättande av alprazolambehandling ska dosen minskas gradvis.

Missbruk

Läkemedelsmissbruk är en känd risk med alprazolam och andra bensodiazepiner, och patienterna ska följas noga under behandlingen för detta. Alprazolam kan vara föremål för diversion. Överdoserrelaterade dödsfall har rapporterats, när alprazolam missbrukats tillsammans med andra medel som har depressiva effekter på centrala nervsystemet (CNS), såsom opioider, andra bensodiazepiner och alkohol. Dessa risker ska beaktas vid förskrivning av alprazolam till patienten. För att minska riskerna ska lägsta möjliga effektiva dos användas och patienten rådas om korrekt förvaring och kassering av oanvänt läkemedel (se avsnitt 4.2, 4.8 och 4.9).

Reboundfenomen

Ett övergående syndrom, där de symtom som föranledde behandling med bensodiazepiner återkommer i förstärkt form, kan inträffa vid utsättande av behandlingen. Syndromet kan åtföljas av andra symtom, såsom humörsvängningar, sömstörningar och rastlöshet. Risken för utsättningsreaktioner/återfallssymtom är större efter abrupt utsättning av behandlingen. Därför rekommenderas att dosen reduceras gradvis (nedtrappning) (se avsnitt 4.2). För att i största möjliga mån undvika känslan av obehag för patienten är det viktigt att upplysa patienten om förekomsten av återfallssymtom vid avslutande av behandlingen.

Amnesi

I likhet med andra bensodiazepiner kan alprazolam orsaka anterograd amnesi. Detta uppträder vanligtvis flera timmar efter att läkemedlet har intagits, och för att minska risken ska patienten därför se till att hen kan sova oavbrutet i 7–8 timmar.

Psykiska och paradoxala reaktioner

Det är känt att användningen av bensodiazepiner är förknippad med följande reaktioner: rastlöshet, agitation, irritation, aggression, vanföreställningar, raseriutbrott, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och andra beteendestörningar. Om sådana reaktioner inträffas, ska produkten sättas ut. Paradoxala reaktioner uppkommer oftare hos barn och äldre. Särskild försiktighet bör iakttas vid förskrivning av bensodiazepiner till patienter med borderline- och antisocial personlighetsstörning.

Pediatriisk population

Alprazolam bör inte användas hos patienter under 18 år då säkerhet och effekt i denna åldersgrupp inte har fastställts.

Speciella patientgrupper

Bensodiazepiner och liknande produkter ska användas med försiktighet hos äldre, på grund av risken för överdriven sedering och / eller muskelsvaghet som kan orsaka fall, ofta med allvarliga konsekvenser i denna population. Det rekommenderas att använda lägsta effektiva dos hos äldre och/eller försvagade patienter för att förhindra utveckling av ataxi eller översedering.

Hos patienter med kronisk respiratorisk insufficiens ska lägre dos än vanligt användas med tanke på risken för andningsdepression.

Bensodiazepiner är kontraindicerad hos patienter med svåra leverdysfunktion, eftersom bensodiazepiner kan bidra till utveckling av encefalopati. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion och mild till moderat leverinsufficiens.

Bensodiazepiner är inte effektiva vid primär behandling av psykoser.

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande läkemedel ska inte förskrivas som enda behandling vid depression, eftersom de kan utlösa eller öka risken för suicid. Alprazolam ska användas med försiktighet och den förskrivna mängden ska begränsas hos patienter med tecken och symtom på depressiva tillstånd eller suicidala tendenser. Episoder av hypomani och mani har rapporterats hos patienter med depression som behandlats med alprazolam.

Eftersom bensodiazepiner kan orsaka antikolinerga biverkningar, bör stor försiktighet iaktas vid användningen hos patienter med akut trångvinkelglaukom, eller hos de som är potentiellt känsliga för antikolinerga biverkningar.

Bensodiazepiner ska också användas med extrem försiktighet hos patienter med tidigare känt alkohol-, narkotika- eller läkemedelsmissbruk.

Hjälpämnen

Tabletterna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Psykofarmaka

Försiktighet bör iaktas om patienten samtidigt behandlas med andra psykofarmaka. Ökad CNS-depression kan förekomma vid samtidigt intag av psykofarmaka såsom antipsykotika (neuroleptika), hypnotika, sedativa, antidepressiva, narkotiska analgetika, antiepileptika, anestetika och sedativa antihistaminer. Att ta detta läkemedeltillsammans med narkotiska analgetika kan förstärka eufori, vilket i sin tur kan öka psykiskt beroende ännu mer.

Opioider

Särskild försiktighet ska beaktas med läkemedel som hämmar lungfunktion såsom opioider (analgetika, hostdämpande, substitutionsbehandlingar), speciellt hos äldre människor. Samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Alprazolam Orion med opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Alkohol

Kombination med alkohol förstärker den sedativa effekten av alprazolam. Detta påverkar patientens förmåga att köra bil och använda maskiner. Samtidigt intag av alkohol ska undvikas.

Klozapin

Kombinationsbehandling med klozapin är förenad med en ökad risk för respiratoriskt och/eller hjärtstillestånd.

Muskelrelaxant

Om patienten använder alprazolam under behandling med ett muskelavslappande medel, bör hen vara beredd på en ökad muskelavslappande effekt (risk för fall), särskilt i början av behandlingen med alprazolam.

Farmakokinetiska interaktioner

Alprazolam metaboliseras av vissa leverenzym (särskilt CYP3A4), och därför förstärks dess effekt av läkemedel som hämmar dessa enzymer. Därför bör försiktighet iaktas och en dosreduktion av alprazolam kan vara nödvändig om patienten samtidigt tar läkemedel som hämmar leverenzymerna.

CYP3A4-hämmare

Antimykotika: Samtidigt användning av itraconazol, ketokonazol och andra fungicida substanser av azol-typ (potent CYP3A4-hämmare) rekommenderas ej.

Lämplig försiktighetsåtgärd bör iaktas vid samtidig användning av CYP3A4-hämmare, i synnerhet HIV-proteashämmare, fluoxetin, dextropropoxifen, p-piller, sertralin, diltiazem samt makrolidantibiotika såsom erytromycin och troleandomycin.

Itraconazol är en potent CYP3A4-hämmare, som ökar alprazolams AUC och förlänger dess halveringstid. I en studie där friska frivilliga fick 200 mg/dag itraconazol samt 0,8 mg alprazolam, ökade AUC med två-tre gånger och eliminationshalveringstiden förlängdes till cirka 40 timmar. Alprazolam har också visat sig påverka psykomotorisk funktion. Itraconazol kan förstärka alprazolams CNS-dämpande effekter och avbrytande av itraconazolbehandling kan minska den terapeutiska effekten av alprazolam.

Nefazodon, fluvoxamin och cimetidin: försiktighet krävs vid användning av dessa aktiva substanser (CYP3A4-hämmare) samtidigt med alprazolam. En eventuell minskning av alprazolamdoseringen bör övervägas. Nefazodon hämmar CYP3A4-medierad oxidation av alprazolam, vilket resulterar i en dubbling av alprazolams plasmakoncentration och förstärkta CNS-effekter. Vid samtidig behandling rekommenderas därför att alprazolamdoseringen halveras.

Behandling med fluvoxamin förlänger halveringstiden av alprazolam från 20 till 34 timmar och fördubblar plasmakoncentrationen av alprazolam. Vid samtidig behandling rekommenderas halvering av alprazolamdoseringen.

Cimetidin minskar clearance av alprazolam, vilket kan förstärka effekten av alprazolam. Den kliniska betydelsen av interaktionen återstår att fastställas.

Omeprazol kan hämma metabolismen av alprazolam, vilket ger högre plasmakoncentrationer och en förstärkning av alprazolams effekt.

CYP3A4-inducerare

Effekten av alprazolam kan minska hos patienter som samtidigt behandlas med CYP3A4 inducerare såsom rifampicin, fenytoin, karbamazepin eller Johannesört (*Hypericum perforatum*). Plasmakoncentrationer av alprazolam i elimineringsfasen beror på vissa leverenzym (särskilt CYP3A4) som behövs för metabolismen. Plasmakoncentrationen minskar genom inducerare av dessa enzymer. Om användning med Johannesört eller andra CYP3A4-inducerare plötsligt avslutas kan symtom på överdos av alprazolam förekomma.

Interaktioner med HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir) och alprazolam är komplexa och tidsberoende. På kort sikt resulterade låga doser ritonavir i en stor nedsättning av alprazolam-clearance, förlängd halveringstid och ökade kliniska effekter. Men efter lång exponering av ritonavir, kompenserade CYP3A-induktionen denna hämning. Denna interaktion kräver en dosreduktion eller utsättande av alprazolam.

Patienter som samtidigt behandlas med alprazolam och teofyllin får signifikant lägre plasmakoncentrationer av alprazolam än patienter enbart behandlade med alprazolam, möjligen på grund av inducerad metabolism. Interaktionens kliniska betydelse är ännu ej fastställd.

Alprazolams effekt på farmakokinetiken av andra läkemedel

Digoxin

Ökade plasmakoncentrationer av digoxin har rapporterats vid samtidig användning av 1 mg alprazolam dagligen, särskilt hos äldre patienter. Därför bör patienter som behandlas samtidigt med alprazolam och digoxin noggrant övervakas för tecken och symtom på digoxintoxicitet.

Imipramin och desipramin

Samtidig administrering av alprazolam (upp till 4 mg/dag) med imipramin och desipramin ökade steady state-plasmanivåer av dessa substanser med 31 % respektive 20 %. Det är ännu inte känt om dessa förändringar är av klinisk betydelse.

Warfarin

En möjlig påverkan på protrombintider och warfarinplasmanivåer har inte fastställts.

Ingen interaktion mellan propranolol och disulfiram har upptäckts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data baserad på kohortstudier indikerar att exponering för bensodiazepiner under första trimestern inte är associerat med en ökad risk för allvarliga missbildningar. Dock har några epidemiologiska studier med tidig case-control visat en ökad risk för gomspalt. Data indikerar att risken att det nyfödda barnet föds med gomspalt efter bensodiazepinexponering hos modern är mindre än 2/1 000 jämfört med den förväntade frekvensen för denna defekt som uppskattas till 1/1 000 generellt hos befolkningen.

Benzodiazepinbehandling med en hög dos under andra och tredje trimestern av graviditeten har visat en minskad rörelseaktivitet och en variabilitet av hjärtrytm hos fostret.

När behandling måste ges av medicinska skäl under den sista delen av graviditeten, även vid låga doser, kan floppy infant syndrom så som axial hypotoni, sugproblem som kan leda till dålig viktökning, observeras. Dessa tecken är reversibla men kan vara från 1 till 3 veckor, enligt halveringstiden för produkten. Vid höga doser kan respiratorisk depression eller apné och hypotermi observeras hos nyfödda. Vidare kan abstinenssymtom med hyperexcitabilitet, agitation och tremor observeras några dagar efter födseln, även om inget floppy infant syndrom observeras. Förekomsten av abstinenssymtom efter födsel beror av substansens halveringstid.

Med hänsyn till dessa data kan användning av alprazolam under graviditet övervägas, om terapeutiska indikationer och dosering noga respekteras.

Om behandling med alprazolam är nödvändig under sista delen av graviditeten bör höga doser undvikas och abstinenssymtom och/eller floppy infant syndrom övervakas hos det nyfödda barnet.

Om Alprazolam Orion föreskrivs till kvinnor i fertil ålder bör de rådas att ta kontakt med deras läkare för eventuellt avbrott av behandlingen om de planerar att bli gravida eller misstänker att de är gravida.

Amning

Då alprazolam utsöndras i modersmjölken, måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Alprazolam Orion efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Alprazolam försämrade inte fertiliteten hos råttor upp till den högsta testdosen på 5 mg/kg/dag, vilket är 25 gånger högre än den maximalt rekommenderade dagliga humana dygnsdosen på 10 mg/dag.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alprazolam har stor påverkan på förmågan att köra bil och använda maskiner. Patienter som i deras yrkesroll behöver skärpa och kontinuerliga perceptiva färdigheter, vakenhet att fatta rätt beslut och att ha full kroppskontroll, ska varnas om att dessa förmågor försämras på grund av sedering, amnesi, nedsatt koncentrationsförmåga och muskelsvaghet. Om patienten inte får tillräckligt med sömn ökar risken för nedsatt vakenhet.

Patienter ska varnas för dessa risker och rådas att inte köra bil eller använda maskiner under behandlingen. Alkohol förstärker dessa effekter (se avsnitt 4.5).

4.8 Biverkningar

Biverkningarna, om man får dem, inträffar i allmänhet i början av behandlingen och brukar minska eller försvinna efter en tids användning av läkemedlet eller av minskad dos.

Biverkningar identifierade i kliniska studier och efter marknadsintroduktion är listade nedan efter organklass och frekvens. Frekvensen för biverkningarna definieras enligt följande:

Mycket vanliga	$\geq 1/10$
Vanliga	$\geq 1/100, < 1/10$
Mindre vanliga	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Sällsynta	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Mycket sällsynta	$< 1/10\ 000$
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Endokrina systemet				Hyperprolaktinemi*
Metabolism och nutrition		Minskad aptit, ökad aptit, anorexi		
Psykiska störningar	Depression	Förvirring, desorientering, minskad libido, oro, insomni, nervositet, ökad libido*	Mani* (se avsnitt 4.4), hallucinationer*, ilska*, agitation*, läkemedelsberoende	Hypomani*, aggression*, fientlighet*, abnormala tankar*, psykomotorisk hyperaktivitet*, läkemedelsmissbruk*

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Sedation, somnolens, ataxi, minnesrubbningsar, dysartri, yrsel, huvudvärk	Balansrubbningsar, koordinations-svårigheter, störningar i uppmärksamhet, hypersomni, letargi, tremor	Amnesi, berusningskänsla	Obalans i autonoma nervsystemet*, dystoni*, nedsatt reaktionsförmåga, talsvårigheter, hypotoni
Ögon		Dimsyn		
Magtarmkanalen	Förstoppning, muntorrhet	Illamående, kräkningar		Gastrointestinal sjukdom*, dysfagi
Lever och gallvägar				Hepatit, onormal leverfunktion*, gulsot*
Hud och subkutan vävnad		Dermatit*		Angioödem*, fotosensitivetsreaktion*
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelsvaghet	
Njurar och urinvägar			Inkontinens*	Urinretention*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Sexuell dysfunktion*	Menstruella störningar*	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Trötthet, irritabilitet		Utsättnings-syndrom*	Perifera ödem*
Undersökningar		Viktminskning, viktökning		Ökat intraokulärt tryck*

* Biverkningar som identifierats efter marknadsföringsstart

Depression

Tidigare oupptäckt depression kan bli tydlig vid användning av bensodiazepiner hos känsliga individer.

Psykiatriska och paradoxala reaktioner

Reaktioner som rastlöshet, agitation, irritation, aggressivitet, vanföreställningar, raseriutbrott, mardrömmar, hallucinationer, psykosor, olämpligt beteende och andra beteendestörningar kan förekomma; de uppstår främst hos äldre patienter.

Beroende

Användning av alprazolam (även vid terapeutiska doser) kan leda till utvecklande av ett fysiskt beroende. Behandlingsavbrott kan därför leda till utsättnings- och återfallssymtom. Psykiskt beroende kan också förekomma. Exempel på missbruk har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Amnesi

Anterograd amnesi kan uppstå även vid terapeutiska doser, och risken ökar vid högre doser. Amnesi kan åtföljas av olämpligt beteende (se även avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Allmän information om toxicitet

Liksom med andra bensodiazepiner bör överdosering av alprazolam inte utgöra någon livsfara såvida det inte kombineras med andra CNS-depressiva medel (inklusive alkohol). Vid hantering av överdosering med alla slags läkemedel ska man ha i åtanke att patienten kan ha tagit flera läkemedel. Behandlingen bör anpassas därefter.

Symtom

Vid överdos är det centrala nervsystemets aktivitet vanligtvis sänkt, vilket yttrar sig som symtom som varierar från dåsighet till koma. De lindriga symtomen vid överdosering är dåsighet, förvirring och letargi. I mer grava fall ses ataxi, yrsel, dysartri, muskelsvaghet, hypotoni, hypotension, respiratorisk depression och paradoxala reaktioner som agitation, aggressivitet och hallucinationer, eventuellt mydriasis eller mios. I sällsynta fall ses koma och i mycket sällsynta fall kan överdosering leda till död.

Oro och hallucinos är vanligare med alprazolam än för övriga bensodiazepiner.

Vid höga doser uppträder andningsdepression och eventuellt blodtrycksfall. Även kramper, arytmier och AV-block kan förekomma, liksom takykardi, hypotermi, illamående och kräkningar.

Toxicitet

25–50 mg i kombination med alkohol (2 promille i blod) till vuxen gav letal intoxikation. 0,3 mg/kg till 8-åring gav måttligt allvarlig intoxikation. 10 mg till 13-åring gav måttlig intoxikation. 15 mg (samt alkohol) till vuxen gav allvarlig intoxikation, medan 20–40 mg till vuxen endast gav måttlig intoxikation. Som för andra bensodiazepiner utgör inte överdos risk för livet, om man inte kombinerar det med andra CNS-dämpande läkemedel (inklusive alkohol). Vid händelse av överdos av något läkemedel ska man ha i åtanke att flera läkemedel kan ha tagits. Behandling ska anpassas i enlighet med detta.

Behandling

Om patienten är vid medvetande rekommenderas ett snabbt framkallande av kräkning efter peroral intag av läkemedlet. Om medvetandenivån är sänkt bör ventrikeltömning genomföras samtidigt som luftvägarna intuberas. Om tömning av maginnehållet inte ger någon förbättring av patientens tillstånd bör aktivt kol tillföras och vid behov lämnas kvar i magsäcken i kombination med ett laxermedel. Om man vet att den intagna dosen är hög kan effekten av läkemedel finnas kvar under lång tid. Forcerad diures och hemodialys är inte till någon nytta.

Flumazenil kan vara användbart som antidot, när den administreras enligt anvisningarna och med särskild hänsyn till kontraindikationer och försiktighetsåtgärder.

För individer i koma är behandlingen främst symtomatisk. Försiktighetsåtgärder bör vidtas för att undvika möjliga komplikationer som asfyxi på grund av att patienten sväljer sin tunga eller aspiration av maginnehållet. Intravenös hydrering kan vara till nytta för att förhindra uttorkning.

Att upprätthålla vitala funktioner, i synnerhet andningen, är särskilt viktig när andra lugnande medel är inblandade i överdoseringen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel, bensodiazepinderivat, ATC-kod N05BA12

Verkningsmekanism

Liksom andra bensodiazepiner har alprazolam hög affinitet till bindningsstället för bensodiazepin i hjärnan.

Farmakodynamiska effekter

Hög affinitet underlättar, både pre-och post-synaptisk, den hämmande verkan av neurotransmittorn gamma-aminosmörtsyran (GABA) i det centrala nervsystemet.

Klinisk effekt och säkerhet

Alprazolam är en anxiolytiskt aktiv substans. Liksom andra bensodiazepiner har alprazolam, förutom de anxiolytiska egenskaperna, även sedativa, hypnotiska, muskelförsvagande och antikonvulsiva egenskaper.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Alprazolam absorberas snabbt efter oral administrering. Biotillgängligheten efter oralt administrerat alprazolam är 80 % eller mer. Den maximala plasmakoncentrationen nås 1 eller 2 timmar efter oral administrering.

Distribution

Efter administrering av en singeldos är alprazolams plasmakoncentrationer direkt proportionella till den administrerade dosen. När den administrerade dosen är 0,5–3 mg, är den maximala plasmakoncentrationen 8–37 ng/ml. Vid upprepad administrering med 1,5–10 mg/dag var genomsnittlig steady state-koncentration 18,3–100 ng/ml. 70 % av alprazolam är bundet till serumproteiner, *in vitro*.

Biotransformation

De viktigaste metaboliterna av alprazolam som återfinns i urinen är alfahydroxi-alprazolam och ett bensofenonderivat. De huvudsakliga metaboliterna i plasma är alfahydroxi-alprazolam och 4-hydroxi-alprazolam. Alprazolam metaboliseras till största delen av CYP3A4.

Bensofenonderivatet är praktiskt taget inaktivt. Den biologiska aktiviteten av alfahydroxi-alprazolam är jämförbar med den för alprazolam, medan 4-hydroxi-alprazolam är cirka 10 gånger mindre aktiv.

Plasmakoncentrationerna av dessa metaboliter är låga. Deras halveringstider liknar den för alprazolam. Inverkan från metaboliterna på den biologiska aktiviteten av alprazolam är därför låg.

Elimination

Den genomsnittliga halveringstiden för alprazolam är 12 till 15 timmar. Alprazolam och dess metaboliter utsöndras främst i urinen.

Äldre

Hos äldre kan den genomsnittliga halveringstiden bli förlängd (cirka 16 timmar).

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion förlänger den genomsnittliga halveringstiden för alprazolam (cirka 19 timmar).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos råttor, som gavs alprazolam under 24 månader, sågs tydligt och på ett dosrelaterat sätt en ökning av förekomst av katarakter och vaskularisering av hornhinnan både hos honor och hanar.

I en upprepad dostoxicitetsstudie (12 månader) där höga perorala doser gavs till hundar, observerades kramper, där vissa var dödliga. Relevansen av dessa fynd för människa oklar.

Inga tecken på karcinogena effekter kunde påvisas vid karcinogenicitetsstudier hos råttor vid doser på upp till 30 mg/kg/dag (150 gånger den högsta dagliga dosen till människa på 10 mg/dag) eller hos möss vid doser upp till 10 mg/kg/dag (50 gånger den högsta dagliga dosen till människa).

Administrering av höga alprazolamdoser till råttor och kanin ökade antalet fosterskador och fosterdöd.

Alprazolam var inte mutagent i mikrokärntest på råttor vid doser upp till 100 mg/kg, vilket är 500 gånger den maximala rekommenderade dagliga dosen på 10 mg/dag. Alprazolam var inte heller mutagent in vitro.

Alprazolam nedsatte inte fertilitet hos råttor vid doser på upp till 5 mg/kg/dag, vilket är 25 gånger den maximala rekommenderade dagliga dosen till människa.

Exponering av bensodiazepiner hos mus- och råttfoster, inklusive alprazolam, har förknippats med postnatale beteendeförändringar. Den möjliga betydelsen av dessa förändringar för människa är oklar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse, gelatin, laktosmonohydrat och magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

0,25 mg: 18 månader.

0,5 och 1 mg: 2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med en torkmedelskapsel och skruvlock (HDPE).

Förpackningsstorlekar: 20, 30, 50 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,25 mg: 44555

0,5 mg: 44556

1 mg: 44557

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 januari 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 9 juli 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-16