

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alprazolam Krka d.d. 0,25 mg tabletter
Alprazolam Krka d.d. 0,5 mg tabletter
Alprazolam Krka d.d. 1 mg tabletter
Alprazolam Krka d.d. 2 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg eller 2 mg alprazolam.

Hjälpämnen med känd effekt

Laktosmonohydrat, angivet som laktos:

	0,25 mg tablett	0,5 mg tablett	1 mg tablett	2 mg tablett
laktos	85,98 mg	87,31 mg	89,97 mg	179,94 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

0,25 mg tabletter: vita till nästan vita, runda, bikonvexa tabletter med avfasade kanter. Tabletten har brytskåra på ena sidan och är märkt med 0.25 på den andra sidan, 7 mm i diameter. Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

0,5 mg tabletter: ljusrosa, marmorerade, runda, bikonvexa tabletter med avfasade kanter. Tabletten har brytskåra på ena sidan och är märkt med 0.5 på den andra sidan, 7 mm i diameter. Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

1 mg tabletter: ljust blågröna till ljusblåa, marmorerade, runda, bikonvexa tabletter med avfasade kanter. Tabletten har brytskåra på ena sidan och är märkt med 1 på den andra sidan, 7 mm i diameter. Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

2 mg tabletter: vita till nästan vita, runda, bikonvexa tabletter med avfasade kanter och med brytskåra på båda sidorna. Tabletten är märkt med 2 på båda sidorna av tabletten, på ena sida av brytskåran, 9 mm i diameter. Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Alprazolam är indicerad för symtomatisk korttidsbehandling av ångest hos vuxna.

Alprazolam är endast indicerad om ångesten är svår, handikappande eller orsakar patienten stort obehag.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Behandlingstid

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

För optimal effekt bör dosen alltid anpassas individuellt med hänsyn till symtomens allvarlighetsgrad samt behandlingssvaret.

Försiktighet är nödvändigt för att undvika biverkningar hos patienter som behöver dosökning.

Läkemedelsbehandling av ångest skall alltid vara ett adjuvans.

Behandlingen skall i möjligaste mån inledas, uppföljas och avslutas av en och samma läkare.

Ångestsyndrom

Initialt ges 0,25 till 0,5 mg tre gånger dagligen, som individualiseras. Som underhållsdos ges 0,5- 3 mg dagligen i delade doser.

Äldre och patienter som är känsliga för alprazolams sederande effekt

Startdos är 0,25 mg 2-3 gånger dagligen vid behandling av ångestsyndrom. Dosen kan höjas gradvis vid behov.

Hos äldre kan förvirringstillstånd uppträda vid för höga doser.

Nedsatt leverfunktion

Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Alprazolam är kontraindicerat vid svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för alprazolam har inte fastställts för barn och ungdomar under 18 år; användning av alprazolam rekommenderas därför inte.

Utsättning av behandling

Dosen ska minskas gradvis för att undvika utsättningssymtom (se avsnitt 4.4). Vid abrupt utsättande av bensodiazepiner kan det uppträda parestesier, perceptoriska förändringar och depersonalisation under en eller ett par veckor. Även abstinenssymtom i form av lättare dysfori och insomni har rapporterats, liksom mag- och muskelkramp, kräkningar, svettningar och tremor. I några fall har även krampanfall rapporterats (se avsnitt 4.8).

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletterna kan tas med eller utan föda och ska sväljas med en mindre mängd vätska.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Myastenia gravis
- Svårt nedsatt respiratorisk funktion
- Sömnapné syndrom
- Svår leverinsufficiens
- Akut förgiftning orsakad av alkohol eller andra CNS-aktiva medel

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 situationen 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 utsättningssymtom 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 utsättningssymtom då kan utvecklas.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för alprazolam har inte fastställts för barn och ungdomar under 18 år; användning av alprazolam rekommenderas därför inte.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion eller mild till måttlig leverinsufficiens. Alprazolam är kontraindicerad för behandling av patienter med svåra leversjukdomar eftersom bensodiazepiner kan främja utveckling av encefalopati.

Äldre patienter och patienter med nedsatt allmäntillstånd

Bensodiazepiner och relaterade produkter ska ges med försiktighet till äldre patienter på grund av risken för sedering och/eller muskuloskeletal svaghet som kan leda till fall, ofta med allvarliga konsekvenser i denna population. Generellt rekommenderas den lägsta effektiva dosen till äldre patienter och/eller patienter med nedsatt allmäntillstånd för att förhindra utvecklingen av ataxi eller översedering (se avsnitt 4.2).

Respiratorisk insufficiens

Eftersom det finns risk för respiratorisk depression, bör en lägre dos användas till patienter med kronisk respiratorisk insufficiens.

Tidigare alkohol- eller läkemedelsmissbruk

Bensodiazepiner ska användas med yttersta försiktighet till patienter med tidigare alkohol- eller läkemedelsmissbruk (se avsnitt 4.5).

Depression/suicidtankar

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser ska inte användas som enda behandling mot depression då de kan utlösa eller öka risken för suicid. Alprazolam bör därför användas med försiktighet och den förskrivna mängden bör vara begränsad till patienter med tecken och symtom på depressiva sjukdomar eller självmordstendenser.

Episoder av hypermani och mani har rapporterats hos patienter med depression som behandlas med alprazolam.

Psykos

Bensodiazepiner bör inte användas som primär behandling av psykos.

Risk vid samtidig användning av opioider

Samtidig användning av alprazolam 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 med opioider till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva 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 avseende 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

En viss förlust av den hypnotiska effekten av bensodiazepiner kan utvecklas efter några veckors upprepad användning.

Beroende

Kronisk användning av bensodiazepiner kan leda till utveckling av fysiskt och psykiskt beroende av dessa produkter. Beroenderisken ökar allteftersom dosen och behandlingstiden ökar; det finns också en större risk hos patienter som varit alkohol- eller läkemedelsmissbrukare. Läkemedelsberoende kan uppkomma vid terapeutiska doser och/eller hos patienter som inte har individuella riskfaktorer. Det finns en ökad risk för läkemedelsberoende vid samtidig användning av flera bensodiazepiner oavsett ångestdämpande eller sömngivande indikation.

Utsättningssymtom

Vid ett fysiskt beroende åtföljs behandlingsavbrott av abstinenssymptom. Dessa kan bestå av huvudvärk och muskelsmärta, svår oro, spänning, rastlöshet, förvirring, sömnsvårigheter, irritation och dysfori. I allvarliga fall kan följande symptom uppträda: överklighetskänsla, depersonalisation, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, mag- och muskelkramper, kräkning, svettning, tremor, överkänslighet mot ljus, ljud och beröring, hallucinationer eller epileptiska anfall. Abstinenssymptomen 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 patienter ska följas noga med avseende på tecken och symtom under behandlingen med alprazolam. Alprazolam kan vara föremål för annat bruk. Rapporter om överdosrelaterade dödsfall har förekommit när alprazolam missbrukats tillsammans med andra CNS-depressiva medel, inklusive opioider, andra bensodiazepiner och alkohol. Dessa risker ska beaktas vid förskrivning eller dispensering av alprazolam. För att minska riskerna ska lägsta möjliga effektiva dos och behandlingstid användas och patienten informeras om korrekt förvaring och kassering av oanvänt läkemedel (se avsnitt 4.2, 4.8 och 4.9).

Reboundfenomen och insomni

Ett övergående syndrom där de symptom som föranledde behandling med bensodiazepiner återkommer i förstärkt form kan inträffa vid utsättande av behandling med alprazolam. Syndromet kan åtföljas av humörsvängningar, oro, eller sömnlöshet och rastlöshet. Risken för utsättningsreaktioner/återfallssymptom är större efter snabb dosreduktion eller 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. Vid abrupt utsättning av bensodiazepiner kan det uppträda parestesier, perceptoriska förändringar och överklighetskänsla under en eller flera veckor. I några fall har krampanfall rapporterats.

Psykiska och paradoxala reaktioner

Under behandling med bensodiazepiner kan psykiatriska och "paradoxala" reaktioner uppträda. Om reaktioner som rastlöshet, agitation, irritation, raseriutbrott, mardrömmar, svåra insomningsproblem, hallucinationer, psykos, olämpligt beteende, delirium och andra onormala beteendemönster uppträder, bör behandlingen avslutas. Dessa reaktioner är vanligare hos barn och äldre patienter. Särskild försiktighet bör iaktas vid förskrivning av bensodiazepiner till patienter med borderline och antisocial personlighetsstörning.

Amnesi

Bensodiazepiner kan framkalla anterograd amnesi. Detta tillstånd uppstår oftast flera timmar efter att läkemedlet har tagits. För att minska risken för amnesi bör patienter få 7-8 timmars sammanhängande sömn (se avsnitt 4.8).

Dextropropoxifen

Samtidig behandling med dextropropoxifen bör undvikas pga risken för andningsdepression.

Särskilda varningar rörande hjälpämnen

Alprazolam Krka d.d. innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel; galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Psykofarmaka

Försiktighet ska iakttas vid samtidig behandling med andra psykofarmaka. En förstärkt CNS-depressiv effekt kan uppträda vid samtidigt intag av psykofarmaka såsom antipsykotika (neuroleptika), hypnotika, sedativa, vissa antidepressiva substanser, opioider, antiepileptika och sedativa H1-antihistaminer. Tas tabletterna i kombination med narkotiska analgetika kan också en förhöjd eufori uppträda som kan leda till ökat beroende.

Alkohol

Samtidigt intag med alkohol rekommenderas inte. Kombination med alkohol förstärker alprazolams sedativa effekt.

Opioider

Samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom alprazolam med opioider ökar risken för seder, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Klozapin

Med klozapin finns en ökad risk för respiratoriskt och/eller hjärtstillestånd.

Farmakokinetiska interaktioner

CYP3A4-hämmare

Eftersom alprazolam metaboliseras av vissa leverenzym (särskilt CYP3A4), ökar effekten av alprazolam när dessa enzym hämmas av andra läkemedel. Alprazolam bör därför användas med försiktighet till patienter som tar dessa läkemedel och en minskning av dosen kan vara nödvändig vid samtidig administrering.

Data från kliniska studier med alprazolam, *in vitro*-studier samt studier med läkemedel som metaboliseras av samma enzymer visade olika grader av interaktioner och möjliga interaktioner som alprazolam har med många läkemedel.

Itrakonazol, en potent CYP3A4-hämmare, ökar biotillgängligheten och förlänger eliminationshalveringstiden för alprazolam. I en studie där friska frivilliga fick itrakonazol 200 mg/dag samt 0,8 mg alprazolam ökade biotillgängligheten två till tre gånger och eliminationshalveringstiden förlängdes till cirka 40 timmar. Förändringar har också setts i alprazolams effekter på psykomotorisk funktion. Ittrakonazol kan förstärka alprazolams CNS-dämpande effekter och utsättning av itrakonazol kan minska den terapeutiska effekten av alprazolam.

Samtidig användning av potenta CYP3A4-hämmare som itraconazol, ketokonazol, vorikonazol och HIV-proteashämmare rekommenderas inte. Om samtidig användning anses nödvändig bör alprazolamdosen reduceras till hälften eller en tredjedel.

Behandling med fluvoxamin förlänger halveringstiden av alprazolam från 20 till 34 timmar och fördubblar plasmakoncentrationen av alprazolam. Vid samtidig behandling bör alprazolamdosen halveras.

Fluoxetin har en måttligt hämmande effekt på metabolismen av alprazolam med ökade plasmakoncentrationer som följd. Vid samtidig behandling förstärks därför alprazolams psykomotoriska effekter. En dosjustering kan vara nödvändig.

Erytromycin hämmar metabolismen av alprazolam. Plasmakoncentrationen av alprazolam ökar med ca 50 %. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Andra CYP3A4-hämmare som kan förväntas öka plasmakoncentrationen av alprazolam är klaritromycin, telitromycin, diltiazem och flukonazol. Dossänkning kan vara nödvändig.

Cimetidin minskar clearance av alprazolam, möjligen med förstärkt effekt som följd. Interaktionens kliniska betydelse är ännu ej fastställd.

CYP3A4-inducere

Eftersom alprazolam metaboliseras av CYP3A4, kan inducere av detta enzym öka metabolismen av alprazolam.

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.

Karbamazepin tycks kunna inducera metabolismen av alprazolam med minskad effekt som följd. Interaktionens kliniska betydelse är ännu ej fastställd. Motsvarande effekter kan förväntas vid samtidig administrering av rifampicin eller Johannesört.

Alprazolams effekt på farmakokinetiken av andra läkemedel

Ökade digoxinkoncentrationer har rapporterats vid samtidig användning av alprazolam, särskilt hos äldre (> 65 år). Patienter som samtidigt får alprazolam och digoxin ska därför noggrant övervakas för tecken och symptom på digoxintoxicitet.

Patienten bör vara förberedd på en ökning av den muskelavslappande effekten (risk för att ramla omkull) när alprazolam används samtidigt med ett muskelavslappande medel, särskilt i början av behandlingen.

Följande kombinationer bör undvikas

Dextropropoxifen kan hämma metabolismen/minska clearance av alprazolam så att plasmakoncentrationerna av alprazolam ökar vilket medför en förstärkning av alprazolams effekt. Samtidig behandling med dextropropoxifen bör undvikas.

Kombinationer som kan kräva dosanpassning

Imipramin och dess metabolit desmetylimipramin kan nå 30 % högre plasmakoncentrationer efter insättning av alprazolam pga. hämmad metabolism.

Nefazodon hämmar CYP3A4 medierad oxidation av alprazolam och dubblar plasmakoncentrationen av alprazolam vilket medför en förstärkning av alprazolams effekt. En halvering av alprazolamdoserna bör övervägas.

Interaktioner som bör tas i beaktande där dosanpassning eventuellt kan behövas

Antikonceptionella medel: p-piller kan hämma metabolismen av bensodiazepiner och då även oxidationen av alprazolam, vilket skulle medföra högre plasmakoncentrationer och en förstärkning av alprazolams effekt.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data baserade på kohortstudier visar att exponering av bensodiazepiner under första trimestern inte är associerad med en ökad risk för grava missbildningar. Dock har man i vissa tidiga epidemiologiska fall-kontrollstudier funnit en ökad risk för gomsplatt. Data indikerade att risken att få ett barn med gomsplatt efter att modern exponerats för bensodiazepiner är mindre än 2/1000 jämfört med förekomsten av sådana missbildningar på ungefär 1/1000 i den allmänna populationen.

Behandling med bensodiazepiner vid höga doser under den andra och/eller tredje trimestern av graviditeten har visat på en minskning av aktiva rörelser och oregelbunden hjärtrytm hos fostret. När behandling är nödvändigt av medicinska skäl under den sista delen av graviditeten, även vid låga doser, kan man observera "floppy infant syndrome" med axial hypotoni och sugproblem vilket kan leda till en försämrad viktökning. Dessa symtom är reversibla men kan bestå i 1-3 veckor beroende på hur lång halveringstid substansen har. Vid höga doser kan andningsdepression eller apné och hypotermi hos nyfödda uppträda. Dessutom kan neonatala utsättningssymtom med hyperexcitabilitet, agitation och tremor observeras några dagar efter födseln även om "floppy infant syndrome" inte har observerats. Uppträdande av utsättningssymtom efter födseln är beroende av halveringstiden för substansen.

Användande under graviditet är endast tillåtet på strikt indikation om absolut nödvändigt. Läkare som förskriver alprazolam till kvinnor i fertil ålder bör uppmana sina patienter att ta kontakt med sin läkare för ett eventuellt avbrott av behandlingen om patienten tror att hon är gravid eller planerar att bli gravid. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen kan man förvänta sig att substansen har effekt (hypotermi, hypotoni och måttlig respiratorisk depression) på det nyfödda barnet. Följaktligen är användning under värkarbete bara tillåtet om absolut nödvändigt. Dessutom kan barnen till de mödrar som regelbundet använt bensodiazepiner under slutet av graviditeten få abstinensbesvär efter födseln.

Om behandling med alprazolam är nödvändig under sista delen av graviditeten bör höga doser undvikas och det nyfödda barnet bör övervakas för symptom på utsättningssymtom och/eller "floppy infant syndrome".

Om alprazolam användes under graviditet eller om patienten blev gravid under behandling med alprazolam ska patienten informeras om de möjliga biverkningarna för barnet.

Amning

Alprazolam utsöndras i bröstmjolk i små mängder. Amning rekommenderas därför inte vid användning av bensodiazepiner. Det är nödvändigt att besluta om patienten ska avhålla från amning eller om behandlingen med alprazolam ska avslutas. Nyttan av amningen för barnet vägs mot nyttan av behandlingen för patienten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alprazolam har påverkan på förmågan att köra bil och använda maskiner.

Sedering, amnesi, nedsatt koncentrationsförmåga och försämrad muskelfunktion kan påverka förmågan att köra bil och använda maskiner negativt. Vid otillräcklig sömnlängd ökar sannolikheten att uppmärksamhetsgraden sänks.

Patienter ska varnas för dessa risker och rådas att inte köra bil eller använda maskiner under behandling. Dessa effekter potentieras av alkohol (se avsnitt 4.5).

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med alprazolam.

Biverkningsfrekvensen anges enligt följande indelning:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

MedDRA Systemorganklass	Frekvens	Biverkning
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens	Hyperprolaktinemi*
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit
	Ingen känd frekvens	Anorexi, ökad aptit
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Depression
	Vanliga	Förvirringstillstånd, desorientering, nedsatt libido, oro, insomni, nervositet, ökad libido*
	Mindre vanliga	Mani* (se avsnitt 4.4), hallucinationer*, ilska*, agitation*, läkemedelsberoende
	Ingen känd frekvens	Hypomani*, aggressivitet*, fientlighet*, vanföreställningar*, psykomotorisk hyperaktivitet*, läkemedelsmissbruk*
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Sedation, somnolens, ataxi, försämrat minne, dysartri, yrsel, huvudvärk, berusningskänsla
	Vanliga	Balansstörningar, koordinationssvårigheter, koncentrationssvårigheter, hypersomni, letargi, tremor, dvala
	Mindre vanliga	Amnesi
	Ingen känd frekvens	Obalans i autonoma nervsystemet*, dystoni*
Ögon	Vanliga	Dimsyn
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Förstoppning, muntorrhet
	Vanliga	Illamående
	Mindre vanliga	Kräkningar, diarré
	Ingen känd frekvens	Gastrointestinal sjukdom *, dysfagi

MedDRA Systemorganklass	Frekvens	Biverkning
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Hepatit*, onormal leverfunktion *, gulsot *
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Dermatit *
	Ingen känd frekvens	Angioödem *, fotosensitivetsreaktion *
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Inkontinens*
	Ingen känd frekvens	Urinretention*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Sexuell dysfunktion *
	Mindre vanliga	Oregelbunden menstruation *
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet, irritabilitet
	Ingen känd frekvens	Perifert ödem*
Undersökningar	Vanliga	Viktninskning, viktökning
	Ingen känd frekvens	Ökat intraokulärt tryck*

*Biverkningen identifierades efter marknadsintroduktion

Depression

Hos känsliga individer kan tidigare oupptäckt depression bli tydlig vid användning av bensodiazepiner.

Psykiatriska och ”paradoxa” reaktioner

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

Beroende

Användning av denna substans (även vid terapeutiska doser) kan leda till utvecklande av ett fysiskt beroende. Behandlingsavbrott kan därför leda till utsättningsreaktioner och reboundfenomen (se även avsnitt 4.4). Psykiskt beroende kan uppstå. Exempel på missbruk har rapporterats.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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 någon medicinsk produkt ska man ha i åtanke att flera läkemedel kan ha tagits. Behandling ska anpassas i enlighet med detta.

Symtom

Överdoser av bensodiazepiner yttrar sig vanligtvis som CNS-depression i varierande grad, från dåsighet till koma. I lindriga fall är symptomen dåsighet, mental förvirring och letargi och i mer allvarliga fall kan symptomen inkludera ataxi, yrsel, dysartri, muskelsvaghet, hypotoni, hypotension, andningsdepression, paradoxala reaktioner som agitation, aggressivitet och hallucinationer, eventuellt mydriasis eller mios, i sällsynta fall koma och i mycket sällsynta fall död.

Oro och hallucinationer 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 måttlig - 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.

Behandling

Patienter med lindriga tecken på intoxikation bör sova ut under observation. Vid svåra fall bör magsköljning utföras medan man säkerställer fria luftvägar med hjälp av intubation om patienten är medvetslös. Om patienten är vid medvetande bör man stimulera till kräkningar. Aktivt kol är i allmänhet indicerat. Symptomatisk behandling för upprätthållande av andnings- och cirkulationsfunktionerna. Behandling med bensodiazepinantagonister (t.ex. flumazenil) bör övervägas vid allvarliga fall, men pga. bensodiazepinernas längre effektduration, rekommenderas kontinuerlig infusion (se produktresumé för flumazenilprodukter för doseringsanvisningar). Flumazenil kan öka risken för krampanfall. Forcerad diures eller hemodialys saknar värde.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ångstdämpande, bensodiazepinderivat, ATC-kod: N05BA12

Verkningsmekanism

Alprazolam är en bensodiazepin med en triazolring adderad till strukturen. Alprazolam binds till bensodiazepinreceptorerna och ger härigenom en potentiering av GABA-systemet.

Klinisk effekt och säkerhet

Alprazolam har en snabbt insättande effekt på de vanliga ångestsymtomen såsom oro, rastlöshet och spänning. Dåsighet är ovanlig i terapeutiska doser. I anxiolytiska doser ger alprazolam ingen eller ringa muskelsvaghet.

Alprazolam ger en dosberoende minskning av REM-sömn och en förlängning av REM-latens.

Toleransutveckling ses mot den sedativa effekten men däremot ej mot den anxiolytiska effekten av alprazolam.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den biologiska tillgängligheten av alprazolam är cirka 90 %. Samtidigt födointag fördröjer absorptionen av alprazolam utan att påverka den absorberade mängden. Maximal plasmakoncentration erhålles med alprazolam 1-2 timmar efter intag. Plasmanivåerna är proportionella mot den givna dosen.

Distribution

Proteinbindningsgraden för alprazolam är cirka 70 %, clearance cirka 1 ml/min/kg och distributionsvolymen cirka 1 liter/kg.

Metabolism

Alprazolam ger ingen eller endast ringa enzyminduktion. Alprazolam genomgår en omfattande metabolisering i levern, främst genom hydroxylering till alfahydroxi-alprazolam och 4-hydroxi-alprazolam. Dessa metaboliter glukuronideras sedan innan de utsöndras i urinen.

Eliminering

Halveringstiden för alprazolam är i eliminationsfasen cirka 12 timmar. Huvudmetaboliterna är biologiskt aktiva. De har halveringstider jämförbara med alprazolam och förekommer i låga koncentrationer, varför de inte nämnvärt bidrar till den farmakologiska effekten.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Genotoxicitet and mutagenes

Alprazolam visade sig inte mutagent i in vitro Ames test och orsakade inte kromosomala avvikelser i in vitro mikronukleär analys hos råttor vid doser upp till den högsta testdosen på 100 mg/kg vilket är 500 gånger högre än maximalt rekommenderad human dygnsdos på 10 mg/dag.

Kronisk toxicitet och carcinogenitet

Inga tecken på carcinogenitet observerades under den 2 år långa bioanalysstudien på alprazolam hos råttor vid doser upp till 30 mg/kg/dag (150 gånger högre än den maximalt rekommenderade humana dygnsdosen på 10 mg/dag) och i möss vid doser upp till 10 mg/kg/dag (50 gånger högre än den maximala dagliga rekommenderade humana dygnsdosen på 10 mg/dag).

När råttor behandlades med 3, 10, and 30 mg/kg/dag oralt alprazolam (15 till 150 gånger högre än den maximalt rekommenderade humana dygnsdosen) under 2 år så observerades en tendens till en dosrelaterad ökning av antalet katarakt (honor) och vaskularisering i hornhinnan (hanar). Dessa lesioner uppkom inte förrän efter 11 månaders behandling.

Reproduktiv- och utvecklingstoxicitet

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. En liten ökning av postpartum överlevnad hos avkomman sågs då råtthonor exponerades för samma dos. Mycket höga doser av alprazolam hos dräktiga honrättor och kaniner associeras med högre incidens av feotal död, skelettmalformationer samt utvecklingsstörningar hos avkomman.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Varje 0,25 mg tablett innehåller:

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Krospovidon (typ A)

Povidon K 25

Magnesiumstearat (E470b)

Polysorbat 80

Varje 0,5 mg tablett innehåller:

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Krospovidon (typ A)

Povidon K 25

Karminer (E120)

Magnesiumstearat (E470b)

Polysorbat 80

Varje 1 mg tablett innehåller:

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Krospovidon (typ A)

Povidon K 25

Patentblått V (E131)

Magnesiumstearat (E470b)

Polysorbat 80

Varje 2 mg tablett innehåller:

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Krospovidon (typ A)

Povidon K 25

Magnesiumstearat (E470b)

Polysorbat 80

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (PVC/PE/PVDC//Alu-folie): 10, 20, 30, 50, 60, 100 tabletter, i en kartong

Perforerade endosblister (PVC/PE/PVDC// Alu-folie): 10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 100x1 tabletter, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,25 mg: 56345
0,5 mg: 56346
1 mg: 56347
2 mg: 56348

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-09-06
Datum för förnyat godkännande: 2023-07-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-03-28