

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alprazolam STADA 0,5 mg tabletter

Alprazolam STADA 1 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Alprazolam Stada 0,5 mg tablett: 1 tablett innehåller 0,5 mg alprazolam

Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 92,15 mg laktos och 0,12 mg natriumbensoat.

Alprazolam Stada 1 mg tablett: 1 tablett innehåller 1 mg alprazolam

Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 91,71 mg laktos och 0,12 mg natriumbensoat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Alprazolam Stada 0,5 mg: rosa, ovala, skårade tabletter

Alprazolam Stada 1 mg: ljusblå, ovala, skårade tabletter

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Alprazolam Stada är indicerat för symptomatisk korttidsbehandling av ångest hos vuxna.

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen ska i möjligaste mån inledas, följas upp och avslutas av en och samma läkare.

Dosering

Ångest

Läkemedelsbehandling av ångest ska alltid vara ett adjuvans. Initialt ges 0,25-0,5 mg tre gånger dagligen. Dosen ska individualiseras. Som underhållsdos ges 0,5-3 mg dagligen i delade doser.

Till äldre och känsliga patienter ges initialt 0,25 mg 2-3 gånger dagligen (se avsnitt 4.4).

Doseringen kan gradvis ökas vid behov.

Hos äldre kan förvirringstillstånd uppträda vid för hög dosering.

Behandlingstid

Alprazolam Stada 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).

Man bör komma överens med patienten om behandlings längd samt uppmärksamma patienten på de initiala biverkningarna.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av alprazolam har inte fastställts hos barn och ungdomar under 18 år och därför rekommenderas användning av alprazolam inte till denna åldersgrupp.

Utsättning av behandling

Dosen ska minskas gradvis för att undvika utsättningsfenomen. 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).

Administreringsätt

Oral användning

Tabletterna bör tas tillsammans med vätska och kan tas oberoende av måltid.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra bensodiazepiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Sömnapné syndrom.
- Myastenia gravis.
- Svår andningsinsufficiens.
- 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.

Risk vid samtidig användning av opioider

Samtidig användning av alprazolam och opioider kan leda till sederig, andningsdepression, koma och död. Om det beslutas att förskriva alprazolam samtidigt med opioider ska lägsta dosen användas och behandlingstiden vara så kort som möjligt. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av bensodiazepiner och opioider till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Patienterna ska följas noga för tecken och symtom på andningsdepression och sederig (se avsnitt 4.5).

Tolerans

Den sederande effekten kan avta efter flera veckors upprepad användning.

Beroende

Användning av bensodiazepiner kan leda till utveckling av fysiskt och psykiskt beroende. Beroenderisken ökar allteftersom dosen och behandlingstiden ökar och vid kombination av olika benzodiazepiner. Det finns också en ökad risk hos patienter som varit alkohol- eller läkemedelsmissbrukare. Beroende kan även uppstå vid terapeutiska doser och/eller hos patienter utan individuella riskfaktorer.

Vid ett fysiskt beroende åtföljs behandlingsavbrott av abstinenssymptom. Dessa kan bestå av huvudvärk och muskelsmärta, svår oro och spänning, sömnsvårigheter, rastlöshet, förvirring och irritation. I allvarliga fall kan följande symptom uppträda: överklighetskänsla, depersonalisation, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud och beröring, hallucinationer och 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. Överdoserrelaterade dödsfall har rapporterats när alprazolam använts tillsammans med opioider, andra bensodiazepiner, alkohol eller andra medel som har depressiva effekter på centrala nervsystemet (CNS). Dessa risker ska beaktas vid förskrivning eller dispenserering av alprazolam.

För att minska riskerna ska lägsta möjliga effektiva dos och behandlingslängd förskrivas och patienten informeras om korrekt förvaring och kassering av oanvänt läkemedel (se avsnitt 4.2, 4.8 och 4.9).

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

Reboundfenomen såsom sömnlöshet och oro

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 andra symtom såsom humörsvängningar, oro eller sömnlöshet och rastlöshet. Eftersom risken för utsättningsreaktioner/återfallssymptom är större efter abrupt utsättning av behandlingen, 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.

Amnesi

I likhet med andra bensodiazepiner kan alprazolam orsaka anterograd amnesi. Detta uppträder vanligtvis flera timmar efter att läkemedlet tagits.

Psykiatriska och ”paradoxala” reaktioner

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

Respiratorisk insufficiens

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

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Generellt bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion eller mild till måttligt nedsatt leverfunktion.

Bensodiazepiner ska inte ges till patienter med svårt nedsatt leverfunktion eftersom bensodiazepiner kan främja utveckling av encefalopati.

Psykoser

Bensodiazepiner bör inte användas som primär behandling av psykoser.

Depression och suicidtankar

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.

Äldre patienter

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 särskilt till äldre patienter och/eller patienter med nedsatt allmäntillstånd för att förhindra utvecklingen av ataxi eller översedering (se avsnitt 4.2).

Dextropropoxifen

Samtidig behandling med dextropropoxifen bör undvikas pga risken för andningsdepression.

Hjälpämnen

Laktos: Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel; galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium: Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Alkohol

Bensodiazepiner ger en additiv effekt vid samtidig administrering med alkohol. Samtidigt intag med alkohol rekommenderas därför inte. Kombination med alkohol potentierar den sedativa effekten av alprazolam.

Psykofarmaka

Alprazolam bör användas med försiktighet vid samtidig behandling med andra CNS-depressiva läkemedel. En förstärkt CNS-depressiv effekt kan uppträda och bensodiazepiner ger en additiv effekt vid samtidigt intag av CNS-depressiva eller psykotropa läkemedel såsom antipsykotika (neuroleptika), hypnotika, anxiolytika/sedativa, antidepressiva, narkotiska analgetika (t.ex. opioder), antiepileptika, anestetika och sedativa antihistaminer (se avsnitt 4.4).

Tas tabletterna i kombination med narkotiska analgetika kan också en förhöjd eufori uppträda som kan leda till ökat beroende.

Klozapin

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

Opioider

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

Särskild försiktighet bör iaktas med läkemedel som utlöser respiratorisk depression, såsom opioider (analgetika, hostdämpande medel eller ersättningsbehandling). Detta gäller i synnerhet äldre.

Farmakokinetiska interaktioner

CYP3A4-hämmare

Farmakokinetiska interaktioner kan inträffa när alprazolam ges tillsammans med läkemedel som hämmar leverenzymet CYP3A4 genom att öka plasmanivåerna av alprazolam. Alprazolam bör därför användas med försiktighet till patienter som tar dessa läkemedel och en minskning av dosen kan vara nödvändig vid samtidig administrering.

Itrakonazol, en potent CYP3A4-hämmare, ökar AUC och förlänger eliminationshalveringstiden för alprazolam. I en studie där friska frivilliga fick itrakonazol 200 mg/dag samt 0,8 mg alprazolam ökade AUC 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 itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, hiv-proteashämmare rekommenderas inte. Om samtidig användning anses nödvändig bör alprazolamdosen reduceras till hälften eller en tredjedel.

Nefazodon hämmar CYP3A4-katalyserad oxidation av alprazolam. Detta resulterar i en dubblering av alprazolams plasmakoncentrationer och risk för förstärkta CNS-effekter. Vid samtidig behandling rekommenderas att dosen av alprazolam halveras.

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-inducera

Eftersom alprazolam metaboliseras av CYP3A4, kan inducerare 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 muskelavslappnande effekten (risk för att ramla omkull) när alprazolam används samtidigt med ett muskelavslappnande medel, särskilt i början av behandlingen.

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

Effekten av andra läkemedel på alprazolams farmakokinetik

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 (se avsnitt 4.4).

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, indikerar att exponering för bensodiazepiner under första trimestern inte är associerat med någon riskökning för allvarliga missbildningar. Några tidiga epidemiologiska case-control studier har dock visat på en ökad risk för gomspalt. Data indikerade att risken att få ett barn med gomspalt 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.

Högdosbehandling med bensodiazepiner, under graviditetens andra och/eller tredje trimester, har visat på en minskning av aktiva fosterrörelser och en variabilitet i hjärtrytm hos fostret.

Då behandling under graviditetens senare del behöver genomföras på grund av medicinska skäl kan "floppy infant syndrome" såsom axial hypotoni och problem med sugförmågan, vilket kan leda till att en försämrad viktuppgång, observeras även vid låga doser. Dessa tecken är reversibla men kan vara från 1 upp till 3 veckor, beroende på produktens halveringstid. Vid höga doser kan respiratorisk depression eller apné och hypotermi förekomma hos nyfödda. Dessutom kan neonatala utsättningssymtom med hyperexitabilitet, agitation och tremor observeras några dagar efter födseln även om "floppy infant syndrome" inte har observerats. Uppträdande av utsättningssymtom efter födseln beror på substansens halveringstid.

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 graviditetens senare del bör höga doser undvikas och abstinensbesvär och/eller "floppy infant syndrome" hos nyfödda monitoreras.

Amning

Alprazolam utsöndras i modersmjölk i små mängder. Alprazolam rekommenderas därför inte under amning.

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 påtagliga effekter på förmågan att köra bil och använda maskiner. Alprazolam kan orsaka sederig, amnesi, nedsatt koncentrations- och muskelförmåga och kan därför negativt påverka förmågan att köra bil och använda maskiner.

Patienter bör varnas för detta och rekommenderas att inte köra eller använda maskiner under behandling. Alkohol förstärker dessa effekter.

Vid otillräcklig mängd sömn ökar risken att reaktionsförmågan försämras.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är klassificerade under organrubriker och frekvens 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 ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

System- organklass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Endokrina systemet				Hyperpro- laktinemi*
Metabolism och nutrition		Minskad aptit, anorexi, ökad aptit		
Psykiska störningar	Depression	Förvirringstill- stånd, desori- entering, nedsatt libido, oro, insomni, nervositet, ökad libido*	Mani* (se avsnitt 4.4), hallucina- tioner*, ilska*, agitation*, läkemedels- beroende	Hypomani*, agressivitet*, fientlighet*, vanföreställ- ningar*, psykomotorisk hyperaktivitet*, läkemedels- missbruk*
Centrala och perifera nervsystemet	Sederig, somnia, ataxi, försämrat minne, dysartri, yrsel, huvudvärk	Balansstörningar, koordinations- svårigheter, hypersomni, letargi, tremor, koncentrations- svårigheter	Amnesi, berusningskänsla	Obalans i autonoma nervsystemet*, dystoni*, nedsatt reaktionsförmåga, talsvårigheter, hypotoni
Ögon		Dimsyn		

Magtarm kanalen	Förstoppning, muntorrhet	Illamående, kräkningar		Gastronitestinal sjukdom*, dysfagi
Lever och gallvägar				Hepatit*, onormal leverfunktion*, gulsot*
Hud och subkutan vävnad		Dermatit*		Angioödem*, fotosensitivitetsreaktion*
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelsvaghet	
Njurar och urinvägar			Inkontinens*	Urinretention*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Sexuell dysfunktion*	Oregelbunden menstruation*	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Utmattning, irritabilitet		Utsättningsyndrom*	Perifert ödem*
Undersökningar		Viktminskning, viktökning		Ökat intraokulärt tryck*

* Biverkningen identifierades efter marknadsintroduktion

Depression

Tidigare oupptäckt depression kan bli tydlig vid användning av bensodiazepiner (se avsnitt 4.4).

Psykiatriska och ”paradoxa” reaktioner

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

Beroende

Användning (även vid terapeutiska doser) kan leda till utvecklande av ett fysiskt beroende. Behandlingsavbrott kan därför leda till utsättningssymtom eller reboundfenomen. Psykiskt beroende kan uppstå. Fall av missbruk har rapporterats (se även 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 Överdosering

Symptom:

Överdoserings av bensodiazepiner visar sig ofta som olika grader av sänkning av aktiviteten i det centrala nervsystemet, vilka varierar från dåsighet till koma. I lindriga fall inkluderar symtomen dåsighet, förvirring och letargi, i mer grava fall kan symtomen bestå av ataxi, hypotoni, hypotension, respiratorisk depression, i sällsynta fall koma och i mycket sällsynta fall död.

Reaktioner som yrsel, dysartri och medvetlöshet men även paradoxala reaktioner som agitation, aggressivitet och hallucinationer har rapporterats.

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

Mydriasis eller mios kan förekomma.

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.

Överdosis i kombination med andra CNS-dämpande läkemedel och substanser (inklusive alkohol) medför mortalitetsrisk. Vid händelse av överdosis av något läkemedel ska man ha i åtanke att flera läkemedel kan ha tagits. Behandling ska anpassas i enlighet med detta.

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 medvetlös. Om patienten är vid medvetande bör man stimulera till kräkningar. Om tömning av magsäcken inte ger någon förbättring bör aktivt kol tillföras för att reducera absorptionen. Särskild uppmärksamhet bör ges åt respiratoriska och kardiovaskulära funktioner vid intensivvård.

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: Lugnande medel, bensodiazepinderivat

ATC-kod: N05BA12

Alprazolam är en bensodiazepin med en triazolring kopplad till strukturen. Alprazolam binder till bensodiazepin-receptorerna och ger härigenom en potentiering av GABA-systemet. Substansen har en snabbt insättande effekt på de vanliga ångestsymptomen såsom agitation, rastlöshet och spänning. Dåsighet är inte ovanligt initialt vid terapeutiska doser, men avtar vid fortsatt behandling. I anxiolytiska doser ger alprazolam ingen eller ringa muskelsvaghet.

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

Risk för toleransutveckling föreligger.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Biotillgängligheten av alprazolam är ca 90 %. Samtidigt födointag fördröjer absorptionen av alprazolam men utan att påverka den absorberade mängden. Maximal plasmakoncentration erhålles 1-2 timmar efter intag, och plasmanivåerna är proportionella mot den givna dosen. Proteinbindningsgraden för alprazolam är ca 70 %, clearance ca 1 ml/min/kg kroppsvikt och distributionsvolymen ca 1 liter/kg. Alprazolam ger ingen eller endast ringa enzyminduktion.

Alprazolam genomgår en omfattande metabolisering i levern, främst genom hydroxylering till alfa-hydroxi-alprazolam och 4-hydroxialprazolam. Dessa metaboliter glukuronideras sedan innan de utsöndras i urinen. Flertalet studier indikerar att enzymet CYP3A4 katalyserar metabolismen av alprazolam. Halveringstiden för alprazolam är i eliminationsfasen ca 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.

Hos äldre män kan det bli en förlängd eliminationshalveringstid (ca 19 timmar).

Halveringstiden är förlängd vid nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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.

Inga tecken på carcinogenicitet observerades under den 2 år långa bioanalys studien 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).

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.

När råttor behandlades med 3, 10 och 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).

I en toxikologisk studie med upprepad dosering (12 månader) med höga doser peroralt observerades konvulsioner hos hund, i vissa fall dödliga. Betydelse för människa är inte klar.

Alprazolam givet till råttor och kanin i höga doser orsakade en ökning av missbildningar och fosterdöd.

I djurstudier har prenatal exponering av bensodiazepiner, däribland alprazolam, förknippats med gomspalt och beteendeförändringar hos avkomman. Betydelsen av dessa förändringar för människa är oklar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdokusat
Natriumbensoat (E211)
Pregelatiniserad stärkelse
Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Alprazolam Stada 0,5 mg tablett: innehåller även erytrosin aluminiumlack (E127) som består av erytrosin och aluminiumhydroxid.

Alprazolam Stada 1 mg tablett: innehåller även indigokarmin aluminiumlack (E132) som består av indigotin och aluminiumhydroxid.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Alprazolam Stada 0,5 mg: 2 år.

Alprazolam Stada 1 mg: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC/ aluminium.

Förpackningsstorlekar:

0,5 mg: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 84, 90, 100, 200, 250, 500 och 1000 tabletter.

1 mg: 10, 14, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 84, 90, 100, 200, 250, 500 och 1000 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Alprazolam Stada 0,5 mg tablett: 15899
Alprazolam Stada 1 mg tablett: 15900

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2000-12-15
Datum för den senaste förnyelsen: 2010-12-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-03-19