

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDELTS NAMN

Xanor 0,25 mg tabletter  
Xanor 0,5 mg tabletter  
Xanor 1 mg tabletter  
Xanor 2 mg tabletter

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

*1 tablett 0,25 mg innehåller:* Alprazolam 0,25 mg

Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller 96 mg laktosmonohydrat och 0,11 mg natriumbensoat (E 211).

*1 tablett 0,5 mg innehåller:* Alprazolam 0,5 mg

Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller 96 mg laktosmonohydrat, och 0,11 mg natriumbensoat (E 211).

*1 tablett 1 mg innehåller:* Alprazolam 1 mg

Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller 96 mg laktosmonohydrat och 0,11 mg natriumbensoat (E 211).

*1 tablett 2 mg innehåller:* Alprazolam 2 mg

Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller 192 mg laktosmonohydrat och 0,23 mg natriumbensoat (E 211).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELFORM

Tablett

*0,25 mg:* vit, oval tablett, 9,0×5,5 mm, med präglingen "UPJOHN 29" på ena sidan och skåra på den andra.

*0,5 mg:* rosa, oval tablett 9,0×5,5 mm, med präglingen "UPJOHN 55" på ena sidan och skåra på den andra.

*1 mg:* violett, oval tablett, 9,0×5,6 mm, med präglingen "UPJOHN 90" på ena sidan och skåra på den andra.

*2 mg:* vit, kapselformad tablett, 15,0×4,6 mm, med präglingen "U 94" och tre skåror på ena sidan samt tre skåror på den andra sidan.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Xanor är indicerat för symtomatisk korttidsbehandling av ångest hos vuxna. Xanor är endast indicerat om ångesten är svår, funktionsnedsättande eller orsakar patienten mycket stora obehag.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

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*

Xanor 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 behandlingens längd samt uppmärksamma patienten på de initiala biverkningarna.

### *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).

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra bensodiazepiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Xanor är också kontraindicerat hos patienter som lider av sömnapné, myastenia gravis, svårt nedsatt respiratorisk funktion, svårt nedsatt leverfunktion och patienter med 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 Xanor och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. Om det beslutas att förskriva Xanor 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 sedering (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 bensodiazepiner. 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 abstinenssymtom. Dessa kan bestå av huvudvärk och muskelsmärta, svår oro och spänning, sömnsvårigheter, rastlöshet, förvirring och irritation. I allvarliga fall kan följande symtom uppträda: Överklighetskänsla, depersonalisation, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud och beröring, hallucinationer och epileptiska anfall. 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 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 opioder, 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- eller läkemedelsmissbruk (se avsnitt 4.5).

### Reboundfenomen såsom oro och spänning

Ett övergående syndrom där de symtom som föranledde behandling med bensodiazepiner återkommer i förstärkt form kan inträffa vid utsättande av behandling med alprazolam. Syndromet kan åtföljas av humörsvängningar, sömnlöshet och rastlöshet. Risken för utsättningsreaktioner/återfallssymtom 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.

### Amnesi

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

### Psykiatriska och "paradoxa" reaktioner

Under behandling med bensodiazepiner kan psykiatriska och "paradoxa" 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.

#### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt har inte fastställts hos patienter under 18 år. Användning av alprazolam rekommenderas därför inte.

#### 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 iaktas 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.

#### Psykosor

Bensodiazepiner bör inte användas som primär behandling av psykosor.

#### Depression och suicidtankar

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande läkemedel ska inte förskrivas som enda behandling vid depression eftersom de kan utlösa eller öka risken för suicid. Xanor 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

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat (se avsnitt 2). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### **Farmakodynamiska interaktioner**

##### *Psykofarmaka*

Försiktighet bör iaktas vid samtidig behandling med andra psykofarmaka.

##### *Opioider*

Benzodiazepinpreparat kan ha additiva depressiva effekter på centrala nervsystemet (CNS). En sådan förstärkt CNS-depressiv effekt inklusive andningsdepression kan också uppträda vid samtidigt intag

av psykofarmaka såsom antipsykotika (neuroleptika), hypnotika, sedativa, antidepressiva, narkotiska analgetika (t.ex. opioider), antiepileptika, anestetika och sedativa antihistaminer (se avsnitt 4.4).

Tas tablettorna 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.

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

#### *Klozapin*

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

### **Farmakokinetiska interaktioner**

#### *CYP3A 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.

Itrakonazol, en potent CYP3A4-hämmare, ökar AUC och förlänger eliminations-halveringstiden 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. Itrakonazol 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, 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-inducerare*

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 symtom 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. hämrad metabolism.

#### *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).

*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 gomsfalt. Data indikerade att risken att få ett barn med gomsfalt 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 nödvändig av medicinska skäl under den sista delen av graviditeten, även vid låga

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 värbarkbete bara tillåtet om absolut nödvändigt. Dessutom kan barnen till de mödrar som regelbundet använt bensodiazepiner under slutet av graviditeten få abstinensbesvär efter födelsen. Om behandling med alprazolam är nödvändig under sista delen av graviditeten bör höga doser undvikas och det nyfödda barnet bör övervakas för symtom på utsättningsymtom och/eller "floppy infant syndrome".

Alprazolam utsöndras i bröstmjolk i små mängder. Amning rekommenderas därför inte vid användning av bensodiazepiner.

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.

Xanor har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Xanor kan orsaka sederling, amnesi, nedsatt koncentrations- och muskelförmåga och kan därför negativt påverka förmågan att köra bil och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

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-<br>organklass | Mycket<br>vanliga<br>$\geq 1/10$ | Vanliga<br>$\geq 1/100, < 1/10$ | Mindre<br>vanliga<br>$\geq 1/1\,000,$<br>$< 1/100$ | Sällsynta<br>$\geq 1/10\,000,$<br>$< 1/1\,000$ | Mycket<br>sällsynta<br>$< 1/10\,000$ | Ingen känd<br>frekvens<br>(kan inte<br>beräknas från<br>tillgängliga<br>data) |
|-----------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Endokrina<br>systemet |                                  |                                 |                                                    |                                                |                                      | Hyperpro-<br>laktinemi*                                                       |

| <b>System-<br/>organklass</b>                                                | <b>Mycket<br/>vanliga<br/>≥ 1/10</b>                                                      | <b>Vanliga<br/>≥ 1/100, &lt; 1/10</b>                                                                                         | <b>Mindre<br/>vanliga<br/>≥ 1/1 000,<br/>&lt; 1/100</b>                                                   | <b>Sällsynta<br/>≥ 1/10 000,<br/>&lt; 1/1 000</b> | <b>Mycket<br/>sällsynta<br/>&lt; 1/10 000</b> | <b>Ingen känd<br/>frekvens<br/>(kan inte<br/>beräknas från<br/>tillgängliga<br/>data)</b>                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metabolism<br>och nutrition                                                  |                                                                                           | Minskad aptit,<br>anorexi, ökad<br>aptit                                                                                      |                                                                                                           |                                                   |                                               |                                                                                                                                              |
| Psykiska<br>störningar                                                       | Depression                                                                                | Förvirringstill-<br>stånd, desori-<br>entering,<br>nedsatt libido,<br>oro, insomni,<br>nervositet,<br>ökad libido*            | Mani* (se<br>avsnitt 4.4),<br>hallucina-<br>tioner*,<br>ilska*,<br>agitation*,<br>läkemedels-<br>beroende |                                                   |                                               | Hypomani*,<br>aggressivitet*,<br>fientlighet*,<br>vanföreställ-<br>ningar*,<br>psykomotorisk<br>hyperaktivitet*,<br>läkemedels-<br>missbruk* |
| Centrala och<br>perifera<br>nervsystemet                                     | Sedering,<br>sommolens,<br>ataxi,<br>försämrat<br>minne,<br>dysartri, yrsel,<br>huvudvärk | Balansstör-<br>ningar,<br>koordinations-<br>svårigheter,<br>hypersomni,<br>letargi, tremor,<br>koncentrations-<br>svårigheter | Amnesi,<br>berusnings-<br>känsla                                                                          |                                                   |                                               | Obalans i<br>autonoma<br>nervsystemet*,<br>dystoni*,<br>nedsatt<br>reaktionsför-<br>måga, talsvårig-<br>heter, hypotoni                      |
| Ögon                                                                         |                                                                                           | Dimsyn                                                                                                                        |                                                                                                           |                                                   |                                               |                                                                                                                                              |
| Magtarm-<br>kanalen                                                          | Förstoppning,<br>muntorrhet                                                               | Illamående,<br>kräkningar                                                                                                     |                                                                                                           |                                                   |                                               | Gastrointestinal<br>sjukdom*,<br>dysfagi                                                                                                     |
| Lever och<br>gallvägar                                                       |                                                                                           |                                                                                                                               |                                                                                                           |                                                   |                                               | Hepatit*,<br>onormal<br>leverfunktion*,<br>gulsot*                                                                                           |
| Hud och<br>subkutan<br>vävnad                                                |                                                                                           | Dermatit*                                                                                                                     |                                                                                                           |                                                   |                                               | Angioödem*,<br>fotosensitivitets-<br>reaktion*                                                                                               |
| Muskulo-<br>skeletala<br>systemet och<br>bindväv                             |                                                                                           |                                                                                                                               | Muskel-<br>svaghet                                                                                        |                                                   |                                               |                                                                                                                                              |
| Njurar och<br>urinvägar                                                      |                                                                                           |                                                                                                                               | Inkontinens*                                                                                              |                                                   |                                               | Urinretention*                                                                                                                               |
| Reproduk-<br>tionsorgan<br>och bröst-<br>körtel                              |                                                                                           | Sexuell<br>dysfunktion*                                                                                                       | Oregelbunden<br>menstruation*                                                                             |                                                   |                                               |                                                                                                                                              |
| Allmänna<br>symtom<br>och/eller<br>symtom vid<br>administre-<br>ringsstället | Utmattning,<br>irritabilitet                                                              |                                                                                                                               | Utsättnings-<br>syndrom*                                                                                  |                                                   |                                               | Perifert ödem*                                                                                                                               |

| System-<br>organklass | Mycket<br>vanliga<br>≥ 1/10 | Vanliga<br>≥ 1/100, < 1/10   | Mindre<br>vanliga<br>≥ 1/1 000,<br>< 1/100 | Sällsynta<br>≥ 1/10 000,<br>< 1/1 000 | Mycket<br>sällsynta<br>< 1/10 000 | Ingen känd<br>frekvens<br>(kan inte<br>beräknas från<br>tillgängliga<br>data) |
|-----------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Undersök-<br>ningar   |                             | Viktninskning,<br>viktökning |                                            |                                       |                                   | Ökat<br>intraokulärt<br>tryck*                                                |

\*Biverkningen identifierades efter marknadsintroduktion

### Depression

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

### Psykiatriska och ”paradoxala” reaktioner

Reaktioner som rastlöshet, agitation, irritation, aggressivitet, 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

### Symtom

Överdoser av bensodiazepiner yttrar sig vanligtvis som CNS-depression i varierande grad, från dåsighet till koma. I lindriga fall är symtomen dåsighet, mental förvirring och letargi och i mer allvarliga fall kan symtomen 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 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 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 medvetslös. Om patienten är vid medvetande bör man stimulera till kräkningar. Aktivt kol är i allmänhet indicerat. Symtomatisk 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: Ångestdämpande, lugnande medel, ATC-kod: N05BA12

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

Medlet 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.

Risk för toleransutveckling föreligger.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Den biologiska tillgängligheten av alprazolam är cirka 90 %.

Samtidigt födointag fördröjer absorptionen av alprazolam utan att påverka den absorberade mängden. Maximal plasmakoncentration erhålles med Xanor 1-2 timmar efter intag. Plasmanivåerna är proportionella mot den givna dosen. Proteinbindningsgraden för alprazolam är cirka 70 %, clearance cirka 1 ml/min/kg och distributionsvolymen cirka 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-hydroxi-alprazolam. Dessa metaboliter glukuronideras sedan innan de utsöndras i urinen. 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. Halveringstiden är förlängd vid nedsatt leverfunktion.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Alprazolam visade sig inte mutagen 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 karcinogenicitet 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 djurstudier har administrering av bensodiazepiner under dräktigheten givit upphov till gomspalt, och kvarstående beteenderubbningar hos avkomman.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*1 tablett 0,25 mg innehåller:* Laktosmonohydrat 96 mg, mikrokristallin cellulosa, majsstärkelse, magnesiumstearat, dokusatnatrium, kolloidal kiseldioxid, natriumbensoat (E 211).

*1 tablett 0,5 mg innehåller:* Laktosmonohydrat 96 mg, mikrokristallin cellulosa, majsstärkelse, magnesiumstearat, dokusatnatrium, kolloidal kiseldioxid, natriumbensoat (E 211), färgämne E 127 (erytrosin).

*1 tablett 1 mg innehåller:* Laktosmonohydrat 96 mg, mikrokristallin cellulosa, majsstärkelse, magnesiumstearat, dokusatnatrium, kolloidal kiseldioxid, natriumbensoat (E 211), färgämne E 127 (erytrosin) och E 132 (indigokarmin).

*1 tablett 2 mg innehåller:* Laktosmonohydrat 192 mg, mikrokristallin cellulosa, majsstärkelse, magnesiumstearat, dokusatnatrium, kolloidal kiseldioxid, natriumbensoat (E 211).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

*Tabletter 0,25 mg:* 2 år

*Tabletter 0,5 mg, 1 mg och 2 mg:* 3 år

Tabletter 0,25 mg, 0,5 mg och 1 mg är godkända för maskinell dosdispensering. Den maximala hållbarheten utanför originalförpackningen är 6 månader.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

*Tabletter 0,25 mg, 0,5 mg och 1 mg:*

Tryckförpackning innehållande 20 och 100 tabletter.

Glasburkar innehållande 200 tabletter.

*Tabletter 2 mg:* Glasburkar innehållande 20, 100 och 200 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

*Tabletter 0,25 mg:* 10176

*Tabletter 0,5 mg:* 10177

*Tabletter 1 mg:* 10382

*Tabletter 2 mg:* 11424

## **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

*Tabletter 0,25 mg:*

Datum för det första godkännandet: 1 februari 1985

Datum för den senaste förnyelsen: 28 juni 2010

*Tabletter 0,5 mg:*

Datum för det första godkännandet: 1 februari 1985

Datum för den senaste förnyelsen: 28 juni 2010

*Tabletter 1 mg:*

Datum för det första godkännandet: 25 april 1986

Datum för den senaste förnyelsen: 28 juni 2010

*Tabletter 2 mg:*

Datum för det första godkännandet: 6 september 1991

Datum för den senaste förnyelsen: 28 juni 2010

## **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2026-03-02