

**Produktresumé (SPC):** *Denna text är avsedd för  
vårdpersonal.*

## **1 LÄKEMEDLETS NAMN**

Alprazolam Grindeks 0,25 mg tabletter

Alprazolam Grindeks 0,5 mg tabletter

Alprazolam Grindeks 1 mg tabletter

## **2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Alprazolam Grindeks 0,25 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,25 mg alprazolam.

Alprazolam Grindeks 0,5 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,5 mg alprazolam.

Alprazolam Grindeks 1 mg tabletter

Varje tablett innehåller 1 mg alprazolam.

Hjälpämnen med känd effekt:

Alprazolam Grindeks 0,25 mg tabletter

Varje tablett innehåller 92,5 mg laktos (som monohydrat) och 0,12 mg natriumbensoat (E 211).

Alprazolam Grindeks 0,5 mg tabletter

Varje tablett innehåller 92,2 mg laktos (som monohydrat) och 0,12 mg natriumbensoat (E 211).

Alprazolam Grindeks 1 mg tabletter

Varje tablett innehåller 91,7 mg laktos (som monohydrat) och 0,12 mg natriumbensoat (E 211).

### **3 LÄKEMEDELSFORM**

Tablett.

#### Alprazolam Grindeks 0,25 mg tablett

En vit eller nästan vit oval (10 mm x 5 mm) tablett med brytskåra på ena sidan och "0,25"präglad på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

#### Alprazolam Grindeks 0,5 mg tablett

En ljusrosa till rosa oval (10 mm x 5 mm) tablett med brytskåra på ena sidan och "0,5"präglad på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

#### Alprazolam Grindeks 1 mg tablett

En ljusblå till blå oval (10 mm x 5 mm) tablett med brytskåra på ena sidan och "1"präglad på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### **4 KLINISKA UPPGIFTER**

#### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Alprazolam Grindeks är indicerad för symtomatisk korttidsbehandling av ångest hos vuxna. Alprazolam Grindeks är endast indicerat när symtomen är svår, funktionsnedsättande eller orsakar patienten mycket stort obehag.

#### **4.2 Dosering och administreringsätt**

##### Dosering

Dosen och användningstiden bör anpassas till det individuella svaret, indikationen och sjukdomens svårighetsgrad.

##### *Inledande behandling*

I början av behandlingen är dosen 0,25 till 0,5 mg alprazolam tre gånger dagligen.

### *Underhållsbehandling*

Vid behov kan den totala dagliga dosen ökas gradvis till maximalt 3 mg till 4 mg alprazolam, uppdelat på individuella doser under dagen.

### *Hur länge behandlingen ska pågå*

Alprazolam Grindeks ska användas i lägsta möjliga effektiva dos, under kortast möjliga tid och i högst 2 till 4 veckor, inklusive nedtrappningsprocessen. Behovet av fortsatt behandling bör omprövas ofta. Långtidsbehandling rekommenderas inte. Risken för beroende kan öka med dosen och behandlingens längd (se avsnitt 4.4).

### *Utsättning av behandlingen*

Utsättning av behandling med alprazolam bör göras gradvis och inte överstiga 0,5 mg var tredje dag för att undvika abstinenssymtom. Hos vissa patienter kan en ännu långsammare dosreduktion krävas.

## **Speciella patientgrupper**

### *Äldre och känsliga patienter eller försvagade patienter*

Äldre och känsliga patienter eller försvagade patienter bör få reducerade doser. Den rekommenderade dosen är 0,25 mg två till tre gånger dagligen. Dosen kan höjas gradvis vid behov och om den tolereras.

### *Patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion*

Försiktighet ska iakttas hos patienter med nedsatt njurfunktion eller lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Dosen bör reduceras vid behov. För patienter med gravt nedsatt leverfunktion är alprazolam kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

### *Andningsinsufficiens*

En lägre dos rekommenderas också för patienter med kronisk andningsinsufficiens, på grund av risken för andningsdepression.

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för alprazolam för barn och ungdomar upp till 18 år har inte fastställts. Därför rekommenderas inte användning av alprazolam till barn och ungdomar upp till 18 år.

### Administreringsätt

Alprazolam Grindeks är avsett för oralt bruk.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra benzodiazepiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1,
- myastenia gravis,
- allvarlig andningsinsufficiens
- somnupnésyndrom,
- allvarlig nedsättning av leverfunktionen.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Observera

Det är inte alla tillstånd av spänningar, agitation och ångest som kräver medicinsk behandling. De är ofta tecken på fysiska eller

psykiska sjukdomar och kan hanteras med andra åtgärder eller genom behandling av det underliggande tillståndet.

### Risker vid samtidig användning av opioider

Samtidig användning av alprazolam och opioider kan resultera i sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker bör samtidig förskrivning av lugnande läkemedel, såsom bensodiazepiner eller relaterade läkemedel som alprazolam med opioider, reserveras för patienter för vilka alternativa behandlingsalternativ inte är möjliga.

Om beslut fattas att förskriva Alprazolam Grindeks tillsammans med opioider ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingens längd ska vara så kort som möjligt (se även allmän dosrekommendation i avsnitt 4.2).

Patienterna ska följas noga med avseende på tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende rekommenderas starkt att patienter och deras vårdgivare (om tillämpligt) informeras om dessa symtom (se avsnitt 4.5).

### Beroende/missbruk

Användning av bensodiazepiner kan leda till utveckling av psykiskt och fysiskt beroende. Risker för beroende ökar med dosen och behandlingens varaktighet. I synnerhet är denna risk ökad hos patienter med en historik av alkohol- eller drogberoende. Detta gäller även för det terapeutiska dosintervallet och oavsett om en riskfaktor föreligger.

Risken för beroende ökar vid samtidig användning av olika bensodiazepiner, oavsett om dessa bensodiazepiner har en anxiolytisk eller hypnotisk effekt.

Läkemedelsmissbruk är en känd risk för alprazolam och andra bensodiazepiner. Patienter som får alprazolam bör övervakas i enlighet därmed. Läckage från legal förskrivning med alprazolam förekommer. Det har rapporterats om dödsfall vid överdosering när alprazolam togs samtidigt med andra CNS-depressiva medel, såsom opioider, andra bensodiazepiner och alkohol. Dessa risker bör beaktas vid förskrivning eller dispensering. Den minsta lämpliga mängden bör väljas för att minimera risken (se avsnitt 4.2, 4.8 och 4.9).

### *Abstinenssymtom*

Om ett beroende har utvecklats kommer plötsligt avbrytande av behandlingen att åtföljas av abstinenssymtom. Dessa kan visa sig som huvudvärk, muskelsmärter, extrem ångest, spänningstillstånd, inre rastlöshet, förvirring och irritabilitet. I allvarliga fall kan även följande symtom uppträda: derealisation, depersonalisation, hyperakusi, domningar och parestesi i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud och fysisk kontakt, hallucinationer eller epileptiska anfall (se avsnitt 4.2 och 4.8).

### *Reboundfenomen*

På liknande sätt, om korttidsbehandling plötsligt avbryts, kan övergående reboundfenomen uppträda, varvid symtomen som leder till behandling med bensodiazepiner kan återkomma i överdriven form. Möjliga åtföljande reaktioner är humörsvängningar, ångeststillstånd eller sömnstörningar och rastlöshet. Reboundfenomen kan också visa sig som farliga fysiska och psykiska reaktioner, såsom anfall och symtomatisk psykos (t.ex. abstinensdelirium).

Eftersom risken för abstinenssymtom eller reboundfenomen är högre efter plötsligt utsättning av behandling rekommenderas att behandlingen sätts ut genom gradvis dosreduktion.

### Hur länge behandlingen ska pågå

Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt och inte längre än 2-4 veckor (se avsnitt 4.2). En förlängning av behandlingstiden utöver detta får inte göras utan en ny bedömning av situationen.

Det kan vara lämpligt att vid behandlingsstart informera patienten om att behandlingen är tidsbegränsad och att förklara exakt hur dosen gradvis kommer att minskas. Det finns bevis som tyder på att abstinenssymtom kan förekomma inom dosintervallet vid användning av kortverkande bensodiazepiner, särskilt vid höga doser. När långverkande bensodiazepiner används är det viktigt att informera patienten om att han/hon inte ska byta till ett kortverkande bensodiazepin, eftersom abstinenssymtom då kan utvecklas.

### Amnesi

Bensodiazepiner kan orsaka anterograd amnesi, i de flesta fall flera timmar efter dosering. Detta innebär att patienter efter att ha tagit sitt läkemedel kan utföra handlingar som de senare inte kan komma ihåg.

Denna risk ökar med dosnivån och kan minskas med en tillräckligt lång oavbruten sömn (7 till 8 timmar).

### Psykiatriska och "paradoxala" reaktioner

Särskilt hos äldre patienter och barn kan psykiatriska och "paradoxala" reaktioner uppstå vid användning av bensodiazepiner, såsom rastlöshet, upphetsning, irritabilitet, aggression,

vanföreställningar, ilska, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och andra beteendestörningar. I sådana fall ska behandlingen med detta läkemedel avbrytas.

### Tolerans

Efter upprepad oral dosering med bensodiazepiner under några veckor kan effekten gå förlorad (tolerans).

### Depression och självmordstankar

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser ska inte förskrivas som enda läkemedel för att behandla depression eftersom de kan utlösa eller öka risken för självmord. Alprazolam bör användas med försiktighet och storleken på ordinationen bör begränsas hos patienter med tecken och symtom på en depressiv sjukdom eller suicidbenägenhet.

Episoder av hypomani och mani har rapporterats i samband med användning av alprazolam hos patienter med depression.

### Psykoser

Bensodiazepiner rekommenderas inte för primär behandling av psykoser.

### Speciella patientgrupper

#### *Äldre och försvagade patienter*

Bensodiazepiner och relaterade produkter bör användas med försiktighet hos äldre patienter på grund av risken för sedering och/eller muskuloskeletal svaghet som kan leda till fall, ofta med allvarliga konsekvenser i denna population. Det rekommenderas att den allmänna principen att använda den lägsta effektiva dosen följs, särskilt hos äldre och/eller försvagade patienter för att förhindra utveckling av ataxi eller översedering.



### *Nedsatt njur- eller leverfunktion*

Om patienten har nedsatt njurfunktion eller lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas försiktighet och dosen ska minskas vid behov. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion får inte behandlas med bensodiazepiner, eftersom detta ökar risken för encefalopati.

### *Andningsinsufficiens*

En lägre dos rekommenderas också för patienter med kronisk andningsinsufficiens, på grund av risken för andningsdepression.

### *Historik av alkohol- och drogmissbruk*

Hos patienter med historik av alkohol- eller drogmissbruk ska bensodiazepiner användas med extrem försiktighet (se avsnitt 4.5).

### Hjälpämnen

#### *Laktos*

Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte använda detta läkemedel.

#### *Natrium*

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, det vill säga det är näst intill "natriumfritt".

#### *Natriumbensoat*

Detta läkemedel innehåller 0,12 mg natriumbensoat per tablett.

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

## Farmakodynamiska interaktioner

### *Alkohol*

Bensodiazepiner ger en additiv effekt när de administreras samtidigt med alkohol. Därför rekommenderas inte samtidigt intag av alkohol. Kombination med alkohol förstärker den lugnande effekten av alprazolam.

### *Psykotropa läkemedel*

Alprazolam ska användas med försiktighet i kombination med andra CNS-depressiva medel. Förstärkning av den centrala depressiva effekten kan förekomma och bensodiazepiner ger en additiv effekt när de administreras tillsammans med andra CNS-depressiva medel eller psykotropa läkemedel, såsom antipsykotika (neuroleptika), sömnläkemedel, anxiolytika/sedativa, antidepressiva läkemedel, narkotiska analgetika (t.ex. antiepileptika, opioider), anestetika och lugnande antihistaminer.

När alprazolam tas i kombination med narkotiska analgetika kan dock förstärkning av eufori uppstå, vilket kan leda till ett ökat psykiskt beroende.

### *Klozapin*

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

### *Opioider*

Samtidig användning av sedativa medel som bensodiazepiner eller relaterade läkemedel som alprazolam och opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av en additiv CNS-depressiv effekt. Dosen och varaktigheten av den samtidiga användningen bör begränsas (se avsnitt 4.4).

Särskild försiktighet bör iakttas med läkemedel som utlöser andningsdepression, såsom opioider (analgetika, hostdämpande läkemedel och substitutionsterapi). Detta är särskilt viktigt att tänka på när det gäller äldre.

## Farmakokinetiska interaktioner

### *CYP3A4-inhibitorer*

Farmakokinetiska interaktioner kan inträffa när alprazolam administreras 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 dosminskning kan vara nödvändig när sådana läkemedel används samtidigt.

Itrakonazol, en potent CYP3A4-hämmare, ökar AUC och förlänger eliminationshalveringstiden för alprazolam. I en studie där friska frivilliga gavs itraconazol 200 mg/dag och 0,8 mg alprazolam ökades AUC två-tre gånger och eliminationshalveringstiden förlängdes till cirka 40 timmar. Förändringar har också setts på psykomotorisk funktion som påverkas av alprazolam. Itraconazol kan förstärka de CNS-depressiva effekterna av alprazolam och utsättande av itraconazol kan försvaga den terapeutiska effekten av alprazolam.

Samtidig användning med potenta CYP3A4-hämmare såsom itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, HIV-proteashämmare rekommenderas inte. Om samtidig användning av alprazolam och en potent CYP3A4-hämmare anses nödvändig bör alprazolamdosen dock minskas till hälften eller en tredjedel.

Fluvoxaminbehandling förlänger halveringstiden för alprazolam från 20 timmar till 34 timmar och fördubblar alprazolamkoncentrationen i plasma. Vid kombination rekommenderas halva dosen alprazolam.

Fluoxetin har en måttligt hämmande effekt på alprazolammetabolismen, vilket resulterar i ökade plasmakoncentrationer. Vid samtidig användning förstärks därför de psykomotoriska effekterna av alprazolam. Dosjustering kan behövas.

Erytromycin hämmar metabolismen av alprazolam. Alprazolamkoncentrationen i plasma ökar med cirka 50 %. Kombinationen kan kräva att dosen justeras.

Andra CYP3A4-hämmare som förväntas öka plasmakoncentrationen av alprazolam är klaritromycin, telitromycin, diltiazem och flukonazol. Dosreduktion kan krävas.

Cimetidin minskar clearance av alprazolam, vilket möjligen kan förstärka effekten. Den kliniska betydelsen av interaktionen har ännu inte fastställts.

### *CYP3A4-inducerare*

Eftersom alprazolam metaboliseras av CYP3A4 kan inducerare av detta enzym öka metabolismen av alprazolam.

Interaktioner som involverar HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir) och alprazolam är komplexa och tidsberoende. Kortvariga, låga doser av ritonavir resulterade i en betydande minskning av alprazolamclearance, förlängde dess eliminationshalveringstid och

förbättrade de kliniska effekterna. Vid långvarig exponering för ritonavir kompenserade dock CYP3A-induktion denna hämning. Denna interaktion kräver en dosjustering eller utsättning av alprazolam.

Patienter som samtidigt behandlas med alprazolam och teofyllin får en signifikant lägre alprazolamkoncentration i plasma än patienter som endast behandlas med alprazolam, möjligen orsakad av inducerad metabolism. Den kliniska betydelsen av denna interaktion har ännu inte fastställts.

Karbamazepin verkar inducera alprazolammetabolismen, vilket resulterar i en minskad effekt. Den kliniska betydelsen av denna interaktion har ännu inte fastställts. Liknande effekter kan förväntas vid samtidig administrering av rifampicin eller johannesört.

#### *Alprazolams effekter på andra läkemedels farmakokinetik*

Ökning av digoxinplasmanivåer har rapporterats vid samtidig användning av 1 mg alprazolam dagligen, särskilt hos äldre (>65 år). Därför bör patienter som samtidigt får alprazolam och digoxin övervakas noga med avseende på tecken och symtom på digoxintoxicitet.

Patienten ska vara beredd på en ökning av den muskelavslappande effekten (risk för fall) när alprazolam används under behandling med ett muskelavslappande medel, särskilt i början av behandlingen.

Plasmakoncentrationen av imipramin och dess metabolit desmetylimipramin kan öka med 30 % vid samtidig administrering med alprazolam på grund av hämrad metabolism.

## *Effekter av andra läkemedel på alprazolams farmakokinetik*

### Följande kombinationer bör undvikas:

Dextropropoxifen kan hämma metabolismen/minska clearance av alprazolam, vilket resulterar i ökad plasmakoncentration av alprazolam och därigenom ökad effekt av alprazolam. Samtidig behandling med dextropropoxifen bör undvikas.

Nefazodon hämmar CYP3A4-medierad oxidation av alprazolam, vilket resulterar i en fördubbling av plasmakoncentrationen av alprazolam och risk för intensifierade CNS-effekter. Vid kombination rekommenderas därför att alprazolamdosen minskas till hälften.

### Interaktioner som bör beaktas där dosjustering kan behövas:

P-piller: P-piller kan hämma metabolismen av bensodiazepiner, inklusive oxidation av alprazolam, vilket kan resultera i högre plasmakoncentrationer och en förstärkning av alprazolams effekt.

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Ingen bedömning är möjlig vad gäller risken för missbildningar och effekter på tidig utveckling under barndomen samt beteende hos människor, på grund av det låga antalet fall och otillräcklig dokumentation.

En stor mängd data från kohortstudier tyder på att intag av bensodiazepiner under tidig graviditet (första trimestern) inte är associerat med en ökad risk för allvarliga missbildningar. Vissa epidemiologiska fall-kontrollstudier har dock visat tecken på ökad risk för gomspalt.

Data indikerar att efter behandling av modern med bensodiazepiner är risken för gomspalt hos ett barn mindre än 2 av 1 000. Den naturliga frekvensen av sådana defekter i den allmänna befolkningen är cirka 1 av 1 000.

Högdosbehandling med bensodiazepiner under andra och/eller tredje trimestern leder till en minskning av fostrets rörelser och fluktuationer i fostrets hjärtrytm.

Det finns fallrapporter om missbildningar och intellektuell funktionsnedsättning hos prenatalt exponerade barn efter bensodiazepinöverdos och förgiftning.

Om alprazolam administreras av tvingande medicinska skäl, även i små doser, under sen graviditet eller under förlossningen, kan effekter på det nyfödda barnet förväntas, såsom axiell hypotoni, minskad muskeltonus och svag sugreflex som leder till lägre viktökning ("floppy infant syndrome"). Dessa effekter är reversibla och kan vara under 1 till 3 veckor i enlighet med halveringstiden för eliminering.

Vid höga doser kan andningsinsufficiens eller andningsstopp och hypotermi förekomma hos nyfödda spädbarn. Dessutom kan abstinenssymtom som hyperexcitabilitet, rastlöshet och tremor

observeras några dagar efter födseln, även om inget "floppy infant syndrome" observeras. Uppkomsten av postnatala abstinenssymtom beror på substansens halveringstid.

Alprazolam ska inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med alprazolam. Om alprazolam används under graviditet, eller om patienten blir gravid under behandlingen med alprazolam, ska patienten informeras om den potentiella faran för fostret. Om behandling med Alprazolam Grindeks är nödvändig under sista delen av graviditeten eller under förlossningen bör höga doser undvikas och eventuella abstinenssymtom och/eller "floppy infant syndrome" bör övervakas hos nyfödda.

### Amning

Små mängder alprazolam utsöndras i modersmjölk, där det ackumuleras. Alprazolam Grindeks ska därför inte användas under amning. Om upprepade eller höga doser av Alprazolam Grindeks är strikt indicerat under amning krävs avvänjning.

Nyfödda spädbarn metaboliserar bensodiazepiner mycket långsammare än vuxna.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Alprazolam har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Sedering, minnesförlust, nedsatt koncentrationsförmåga och nedsatt muskelfunktion kan ha en negativ effekt på förmågan att köra bil och använda maskiner. Detta gäller särskilt i början av behandlingen, efter dosökning, efter otillräcklig sömn och i



kombination med alkohol eller andra CNS-dämpande medel (se avsnitt 4.5).

## 4.8 Biverkningar

Beroende på patientens individuella känslighet och den intagna dosen kan följande biverkningar inträffa, särskilt i början av behandlingen:

känslomässig avtrubning, ostadig rörelse och gång (risk för fall, särskilt hos äldre patienter), synstörningar, efterverkningar följande dag (yrsel, nedsatt reaktionsförmåga osv.), störningar i det autonoma nervsystemet (dysfunktion i urinblåsan).

I regel minskar dessa symtom vid upprepad användning.

I sällsynta fall kan andningsdepression förekomma, särskilt under natten.

Följande kategorier används för att uttrycka frekvensen av biverkningar:

Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<i>Endokrina systemet</i>					
					Hyperprolaktinemi *
<i>Metabolism och nutrition</i>					

<b>Mycket vanliga (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Vanliga (<math>\geq 1/100</math> till <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Mindre vanliga (<math>\geq 1/1000</math> till <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Sällsynta (<math>\geq 1/10000</math> till <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Mycket sällsynta (<math>&lt; 1/10000</math>)</b>	<b>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
	Minskad aptit				
<i>Psykiska störningar</i>					
Depression	Förvirring, desorientering, minskad libido, ångest, sömnlöshet, nervositet, ökad libido*	Mani* (se avsnitt 4.4), hallucinationer*, ilska*, agitation*, läkemedelsberoende			Hypomani*, aggression*, fientlighet*, tankestörningar*, psykomotorisk rastlöshet*, läkemedelsmissbruk*
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>					
Sedering, somnolens, ataxi, minnesstörning, dysartri, yrsel,	Försämrad koordination, försämrad balans, bristande	Amnesi			Störningar i det autonoma nervsystemet*, dystoni*

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )	Vanliga ( $\geq 1/100$ till $< 1/10$ )	Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ till $< 1/100$ )	Sällsynta ( $\geq 1/10000$ till $< 1/1000$ )	Mycket sällsynta ( $< 1/10000$ )	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
	huvudvärk	uppmärksamhet, hypersomni, letargi, tremor			
<i>Ögon</i>					
	Dimsyn				
<i>Magtarmkanalen</i>					
Förstoppning, muntorrhet	Illamåendet	Kräkningar			Störningar i magtarmkanalen*
<i>Lever och gallvägar</i>					
					Hepatit*, nedsatt leverfunktion* Gulsot*
<i>Hud och subkutan vävnad</i>					
	Dermatit*				Angioödem*, fotosensitivitetsreaktioner*
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>					
		Muskelsvaghet			
<i>Njurar och urinvägar</i>					

<b>Mycket vanliga (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Vanliga (<math>\geq 1/100</math> till <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Mindre vanliga (<math>\geq 1/1000</math> till <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Sällsynta (<math>\geq 1/10000</math> till <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Mycket sällsynta (<math>&lt; 1/10000</math>)</b>	<b>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
		Urininkontinens*			Urinretention*
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>					
	Sexuell dysfunktion*	Menstruationsstörningar*			
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>					
Trötthet, irritabilitet		Abstinenssyndrom*			Perifert ödem*
<i>Undersökningar</i>					
	Viktförändring				Ökat intraokulärt tryck*

\* Biverkningar identifierade efter marknadsföringen

### Beroende och abstinenssymtom

Användning av bensodiazepiner (även i terapeutiska doser) kan leda till utveckling av fysiskt och psykiskt beroende. Abstinens- och/eller reboundfenomen kan uppstå efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4). Abstinenssymtom kan sträcka sig från mild dysfori och sömnlöshet till ett allvarligt syndrom som kan innefatta buk- och muskelkramper, kräkningar, svettning, tremor och kramper.

Bensodiazepinmissbruk har rapporterats (se avsnitt 4.4).

### Amnesi

Bensodiazepiner kan orsaka anterograd amnesi (minnesluckor under en period efter intag) (se avsnitt 4.4).

### Psykiatriska och "paradoxala" reaktioner

Särskilt hos äldre patienter och barn kan psykiatriska och "paradoxala" reaktioner uppstå vid användning av bensodiazepiner, såsom rastlöshet, upphetsning, irritabilitet, aggression, vanföreställningar, ilska, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och andra beteendestörningar. I sådana fall ska behandlingen med detta läkemedel avbrytas.

### Depression

Redan existerande depression kan avslöjas under användning av bensodiazepiner (se 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, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **4.9 Överdoser**

## Symtom

Överdoserings av alprazolam bör inte utgöra ett hot mot livet om det inte kombineras med andra CNS-depressiva medel, såsom opioider, andra bensodiazepiner och alkohol.

Vid hantering av överdosering bör man alltid ta hänsyn till att flera substanser kan ha tagits samtidigt (kombinerad drogforgiftning). Överdoserings av bensodiazepiner, inklusive alprazolam, manifesteras vanligen som grader av depression av det centrala nervsystemet, allt från dåsighet till koma. I lindriga fall inkluderar symtomen dåsighet, sluddrigt tal, psykisk förvirring och letargi. I allvarligare fall kan symtomen inkludera ataxi, hypotoni, lågt blodtryck, andningsdepression, i sällsynta fall koma och i mycket sällsynta fall dödsfall.

## Toxicitet

Blodnivåerna av alprazolam som rapporterats vid förgiftningar med dödlig utgång hos människor är extremt varierande. Toxiska plasmakoncentrationer av alprazolam varierar mellan 0,1 och 0,4 µg/ml. Vissa rapporter har angett att blodkoncentrationerna av alprazolam postmortem varierat mellan 2,1 och 2,3 µg/ml.

## Behandling

Stödbehandlingen för akut överdosering av alprazolam är stödjande vård, till exempel att upprätthålla fria luftvägar och att övervaka andnings- och cirkulationsfunktioner. Intravenös (IV) infart för vätskor ska tillhandahållas.

Patienter med lindriga tecken på berusning som fortfarande är vid medvetande bör få sova av sig denna under medicinsk observation. Om patienten är vid medvetande kan aktivt kol ges

inom en timme efter intag av läkemedel för att minska absorptionen, men nytta-riskförhållandet ska övervägas (på grund av risk för aspiration).

Tvångsdiures eller hemodialys är utan värde.

I svåra fall kan flumazenil (en specifik bensodiazepinantagonist) användas som ett komplement till hanteringen av andningsfunktioner i samband med överdosering. Flumazenil kan öka risken för kramper.

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Bensodiazepinderivat, ATC-kod: N05BA12

Alprazolam är ett psykotropiskt ämne från klassen 1,4-triazolobensodiazepiner och binder med hög affinitet till specifika bensodiazepinreceptorer i CNS. Alprazolam förstärker den hämmande effekten av GABA-erg transmission på olika nervcentra. Detta resulterar i egenskaper som dämpar spänningar, agitation och ångest, samt i lugnande och hypnotiska effekter. Dessutom uppvisar alprazolam muskelavslappande och antikonvulsiva egenskaper.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Alprazolam absorberas snabbt och väl efter oral administrering. Maximal plasmanivå uppnås 1-2 timmar efter oral administrering. Biotillgängligheten för alprazolam är 80 %.

## Distribution

Plasmaproteinbindningen är 70 till 80 %.

Den genomsnittliga distributionsvolymen är 1,0 till 1,2 l/kg och är betydligt större hos överviktiga patienter.

## Metabolism

Utöver icke metaboliserat alprazolam (cirka 20 %) utsöndras huvudmetaboliterna alfa-hydroxialprazolam (cirka 17 %) och ett bensofenonderivat. Därutöver har många andra metaboliter identifierats. Den farmakologiska aktiviteten av alfahydroxialprazolam är cirka 50 % jämfört med alprazolam. Bensofenonderivatet visar ingen farmakologisk aktivitet. På grund av sin låga koncentration är det troligt att metaboliterna knappast bidrar till den terapeutiska effekten.

Alprazolam passerar placentabarriären och utsöndras med bröstmjolk.

## Eliminering

Eliminationshalveringstiden efter enskild administrering är mellan 12 och 15 timmar. Halveringstiden för de två huvudmetaboliterna ligger i samma intervall som halveringstiden för alprazolam. Cirka 20 % av dosen utsöndras oförändrad via njurarna.

## *Farmakokinetik i speciella patientgrupper*

### Äldre

Halveringstiden för eliminering kan förlängas hos äldre manliga patienter.

### Nedsatt njurfunktion



Eftersom njuren är det huvudsakliga utsöndringsorganet kan förlängning av eliminationshalveringstiden förväntas vid nedsatt njurfunktion.

### Nedsatt leverfunktion

I fall av nedsatt leverfunktion kan försenad metabolism av den aktiva substansen och förlängning av eliminationshalveringstiden förväntas.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Efter administrering av alprazolam under 24 månader visades en tendens till en dosberoende ökning av katarakt hos honråttor och kärnbildning i kornea hos hanråttor. I en studie av kronisk toxicitet (12 månader) på hundar inträffade anfall vid höga orala doser, vilket visade sig vara dödligt hos vissa djur. Relevansen för människor är oklar.

Studier av mutagenicitet för alprazolam var negativa.

Långtidsstudier på råttor och möss visade inga indikationer på tumörframkallande potential för alprazolam.

Ingen försämring av hanlig och honlig fertilitet sågs hos försöksdjur, även om placentapassage av alprazolam påvisades i djurförsök. I studier på råttor och kaniner har embryoletala effekter och skelettmissbildningar observerats efter mycket höga doser. Inga data om peri- och postnatal utveckling efter administrering av alprazolam finns tillgängliga. Det finns dock tecken på beteendestörningar hos avkomma till gnagare som exponerats för alprazolam.

Djurstudier med alprazolam har visat reproduktionstoxicitet.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Majsstärkelse, pregelatiniserad

Dokusatnatrium

Natriumbensoat (E211)

Magnesiumstearat (E572)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)

Röd järnoxid (E172) (endast 0,5 mg tabletter)

Indigotin (E132) (endast 1 mg tabletter)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

0,25 mg tabletter: 18 månader

0,5 mg tabletter: 2 år

1 mg tabletter: 2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

OPA/Alu/PVC//aluminiumblister innehållande 10, 20, 30, 50, 60 eller 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

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

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53,

Rīga, LV-1057

Lettland

Telefon: +371 67083205

E-post: grindeks@grindeks.com

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

0,25 mg tabletter: 62694

0,5 mg tabletter: 62695

1 mg tabletter: 62696

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

Första godkännandet: 2024-07-09

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

2024-07-09