

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alprazolam Grindeks 0,25 mg tabletit  
Alprazolam Grindeks 0,5 mg tabletit  
Alprazolam Grindeks 1 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Alprazolam Grindeks 0,25 mg tabletit  
Yksi tabletti sisältää 0,25 mg alpratsolaamia.

Alprazolam Grindeks 0,5 mg tabletit  
Yksi tabletti sisältää 0,5 mg alpratsolaamia.

Alprazolam Grindeks 1 mg tabletit  
Yksi tabletti sisältää 1 mg alpratsolaamia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:  
Alprazolam Grindeks 0,25 mg tabletit  
Yksi tabletti sisältää 92,5 mg laktoosia (monohydraattina) ja 0,12 mg natriumbentsoaattia (E 211).  
Alprazolam Grindeks 0,5 mg tabletit  
Yksi tabletti sisältää 92,2 mg laktoosia (monohydraattina) ja 0,12 mg natriumbentsoaattia (E 211).  
Alprazolam Grindeks 1 mg tabletit  
Yksi tabletti sisältää 91,7 mg laktoosia (monohydraattina) ja 0,12 mg natriumbentsoaattia (E 211).

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Alprazolam Grindeks 0,25 mg tabletti  
Valkoinen tai luonnonvalkoinen, ovaalinmuotoinen (10 mm x 5 mm), jakourteellinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”0,25”. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Alprazolam Grindeks 0,5 mg tabletti  
Hailakan vaaleanpunainen tai vaaleanpunainen, ovaalinmuotoinen (10 mm x 5 mm), jakourteellinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”0,5”. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Alprazolam Grindeks 1 mg tabletti  
Vaaleansininen tai sininen, ovaalinmuotoinen (10 mm x 5 mm), jakourteellinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”1”. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Alprazolam Grindeks on tarkoitettu aikuisten ahdistuneisuuden lyhytaikaiseen, oireenmukaiseen hoitoon. Alprazolam Grindeks on tarkoitettu käytettäväksi vain, kun häiriö on vaikea-asteinen, toimintakykyä heikentävä tai aiheuttaa äärimmäistä psyykkistä kuormitusta.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Annos ja hoidon kesto sovitaan yksilöllisesti vasteen, käyttöaiheen ja sairauden vaikeusasteen mukaan.

#### *Hoidon aloittaminen*

Alkuannos on 0,25–0,5 mg alpratsolaamia kolme kertaa vuorokaudessa.

#### *Ylläpitohoito*

Päivän kokonaisannosta voidaan tarvittaessa suurentaa asteittain enintään annokseen 3–4 mg alpratsolaamia vuorokaudessa jaettuna yksittäisiin annoksiin päivän aikana.

#### *Hoidon kesto*

Pienintä mahdollista tehoavaa Alprazolam Grindeks -annosta on käytettävä mahdollisimman lyhyen ajan, enintään 2–4 viikkoa, mihin sisältyy annoksen asteittainen pienentäminen. Hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava usein. Pitkäaikaista hoitoa ei suositella. Riski riippuvuudesta voi suurentua annoksen kasvaessa ja hoidon keston pidentyessä (ks. kohta 4.4).

#### *Hoidon lopettaminen*

Alpratsolaamin käyttö tulee lopettaa asteittain vieroitusoireiden välttämiseksi vähentämällä enintään 0,5 mg kutakin kolmen päivän ajanjaksoa kohti. Joillakin potilailla annosta on ehkä pienennettävä tätäkin hitaammin.

### **Erityisryhmät**

#### *Iäkkäät ja lääkkeen vaikutuksille herkkät potilaat tai heikkokuntoiset potilaat*

Jos potilas on iäkäs, lääkkeen vaikutuksille herkkä tai heikkokuntoinen, pienempiä annoksia suositellaan käytettäväksi. Suositeltu annos on 0,25 mg 2–3 kertaa vuorokaudessa. Annostusta voidaan suurentaa tarvittaessa vähitellen ja siedettävyyden mukaan.

#### *Potilaat, joiden maksan ja/tai munuaisten toiminta on heikentynyt*

Varovaisuutta suositellaan hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Annosta on tarvittaessa pienennettävä. Alpratsolaami on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

#### *Hengitysvajaus*

Hengityslaman riskin vuoksi pienempää annostusta suositellaan potilaille, joilla on krooninen hengitysvajaus.

### Pediatriset potilaat

Alpratsolaamin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu, ja siksi alpratsolaamin käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

### Antotapa

Alprazolam Grindeks on tarkoitettu suun kautta otettavaksi.

## 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille bentsodiatsepiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- myasthenia gravis
- vaikea hengitysvajaus
- uniapneaoireyhtymä
- vaikeasti heikentynyt maksan toiminta.

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

### Huom:

Jännittyneisyys, kiihtyneisyys ja ahdistuneisuus eivät aina vaadi lääkettä. Ne ovat usein merkkejä fyysisistä tai psyykkisistä sairauksista, ja niitä voidaan hoitaa muillakin tavoin tai hoitamalla perussairautta.

### Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Alpratsolaamin ja opioidien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, tajuttomuuden ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä, kuten bentsodiatsepiineja ja vastaavanlaisia lääkevalmisteita, kuten alpratsolaamia, voidaan määrätä samanaikaisesti opioidien kanssa vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät ole mahdollisia.

Jos potilaalle päätetään määrätä Alprazolam Grindeks -valmistetta samanaikaisesti opioidien kanssa, on käytettävä pienintä vaikuttavaa annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. myös yleiset annossuositukset kohdasta 4.2).

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään (jos oleellista) tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

### Riippuvuus/väärinkäyttö

Bentsodiatsepiinien käyttö saattaa johtaa fyysiseen ja psyykkiseen riippuvuuteen näille valmisteille. Riippuvuusriski suurenee annoksen kasvaessa ja hoidon keston pidentyessä. Se on myös suurempi potilailla, joilla on ollut alkoholi- tai lääkeriippuvuutta. Lääkeriippuvuutta voi esiintyä myös hoitoannoksilla ja riippumatta siitä, onko potilaalla mitään yksilöllistä riskitekijää.

Lääkeriippuvuuden riski on suurempi, kun useita bentsodiatsepiineja käytetään samanaikaisesti riippumatta siitä, onko ne tarkoitettu ahdistuksen hoitoon vai unilääkkeeksi.

Väärinkäyttö on tunnettu riski alpratsolaamilla ja muilla bentsodiatsepiineilla, ja potilaita tulee tarkkailla tämän varalta hoidon aikana. Alpratsolaamia voidaan käyttää päihdeharkitus.

Yliannostuskuolemia on raportoitu, kun alpratsolaamia on otettu samanaikaisesti muiden keskushermostoa lamaavien aineiden, kuten opioidien, muiden bentsodiatsepiinien ja alkoholin, kanssa. Nämä riskitekijät on otettava huomioon lääkkeen määräämisen ja jakelun yhteydessä. Pienintä sopivaa annosta on käytettävä riskin minimoimiseksi (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 4.9).

### *Vieroitusoireet*

Kun fyysinen lääkeriippuvuus on kehittynyt, hoidon äkilliseen keskeyttämiseen liittyy vieroitusoireita. Näitä voivat olla päänsärky, lihaskipu, äärimmäisen vaikea ahdistuneisuus, jännittyneisyys, henkinen levottomuus, sekavuus ja ärtyisyys. Vaikeissa tapauksissa voi ilmetä myös seuraavia oireita: derealisaatio, depersonalisaatio, kuulon herkistyminen, raajojen tunnottomuus ja kihelmöinti, valo-, melu- ja kosketusliherkkyys, hallusinaatiot tai epileptiset kohtaukset (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

### *Rebound-ilmio*

Jos vastaavasti lyhykestoinen lääkehoito lopetetaan äkillisesti, potilaalla voi ilmetä ohimenevä rebound-ilmio, jossa oireet, jotka alun perin johtivat bentsodiatsepiinien käyttöön, saattavat palata entistä voimakkaampina. Siihen voi liittyä myös muita oireita, kuten mielialan vaihtelua, ahdistuneisuutta tai unihäiriöitä ja levottomuutta. Rebound-ilmio voi ilmetä myös vaarallisina fyysisinä ja psyykkisinä reaktioina, kuten kouristuskohtauksina ja oireilevana psykoosina (esim. vieroitusdelirium).

Koska vieroitusoireiden tai rebound-ilmion todennäköisyys kasvaa, jos hoito lopetetaan äkillisesti, hoito suositellaan lopettamaan pienentämällä annosta vähitellen.

### Hoidon kesto

Hoidon keston tulisi olla mahdollisimman lyhyt ja enintään 2-4 viikkoa (ks. kohta 4.2). Hoitoaikaa ei saa pidentää tätä pidemmäksi ilman tilanteen uudelleenarviointia.

Voi olla aiheellista kertoa potilaalle hoidon rajallisesta kestosta hoitoa aloitettaessa ja selittää tarkoin, miten annosta pienennetään asteittain. Lyhytvaikutteisten bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä on saatu viitteitä siitä, että vieroitusoireita voi ilmetä annosten antokertojen välilläkin, erityisesti jos käytetty annos on suuri. Käytettäessä puoliintumisajaltaan pitkää bentsodiatsepiinia on tärkeää kertoa potilaalle, että hän ei saa vaihtaa lääkitystä lyhytvaikutteiseen bentsodiatsepiiniin mahdollisesti ilmenevien vieroitusoireiden vuoksi.

### Muistinmenetykset

Bentsodiatsepiinit saattavat aiheuttaa anterogradista amnesiaa, jota esiintyy useimmiten useita tunteja lääkkeen nauttimisen jälkeen. Tämä tarkoittaa, että potilas ei välttämättä muista asioita, joita on tehnyt lääkkeen ottamisen jälkeen.

Riski kasvaa annostason mukaan, ja se on vähäisempi, jos potilas nukkuu riittävän pitkään keskeytyksettä (7–8 tunnin ajan).

### Psyykkiset ja paradoksaaliset reaktiot

Erityisesti lapsilla ja iäkkäillä potilailla voi esiintyä bentsodiatsepiineja käytettäessä psyykkisiä ja paradoksaalisia reaktioita, kuten rauhattomuutta, kiihtyneisyyttä, ärtyneisyyttä, aggressiivisuutta, harhaluuloja, raivoa, painajaisunia, hallusinaatioita, psykooseja, sopimatonta käyttäytymistä ja muita käyttäytymiseen liittyviä haittavaikutuksia. Mikäli tällaista esiintyy, lääkkeen käyttö on keskeytettävä.

### Toleranssi

Bentsodiatsepiinien vaikutus voi heiketä (toleranssi) useita viikkoja kestävässä toistuvassa käytössä.

### Masennus ja itsemurha-ajatukset

Bentsodiatsepiineja ja bentsodiatsepiinien kaltaisia lääkeaineita ei pidä yksinään määrätä masennuksen hoitoon, koska ne voivat aiheuttaa tai suurentaa itsemurhariskiä. Alpratsolaamia on käytettävä varoen ja lääkettä määrättävä kerralla vain vähän potilaille, joilla on masentuneisuushäiriön tai itsemurhataipumuksen merkkejä ja oireita.

Masennuspotilailla on ilmoitettu esiintyneen hypomania- ja maniajaksoja alpratsolaamihoidon aikana.

### Psykoosi

Bentsodiatsepiineja ei suositella psykoosin ensisijaiseen hoitoon.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät ja huonokuntoiset potilaat*

Alpratsolaamia on käytettävä varoen iäkkäille potilaille, koska bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkeaineiden sedatoivat ja/tai lihaksia relaksoivat vaikutukset voivat johtaa kaatumiseen, jolla on usein vakavia seurauksia tässä potilasryhmässä. Iäkkäille ja/tai heikkokuntoisille potilaille suositellaan yleisperiaatteena käytettäväksi pienintä vaikuttavaa annosta ataksian ja ylisedaation estämiseksi.

#### *Heikentynyt munuaisten ja maksan toiminta*

Varovaisuutta suositellaan ja annosta tulee pienentää tarvittaessa, jos potilaalla on heikentynyt munuaistoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Bentsodiatsepiineja ei saa antaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska bentsodiatsepiinit voivat edistää enkefalopatian kehittymistä.

#### *Krooninen hengitysvajaus*

Hengityslaman riskin vuoksi pienempää annostusta suositellaan potilaille, joilla on krooninen hengitysvajaus.

#### *Aiempi alkoholin ja lääkkeiden väärinkäyttö*

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun bentsodiatsepiineja määrätään potilaille, joilla on ollut alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä (ks. kohta 4.5).

#### Apuaineet

##### *Laktoosi*

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

##### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

##### *Natriumbentsoaatti*

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,12 mg bentsoehappoa per tabletti.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

#### *Alkoholi*

Bentsodiatsepiinien vaikutus on additiivinen, kun niitä käytetään samanaikaisesti alkoholin kanssa. Sen vuoksi samanaikaista käyttöä alkoholin kanssa ei suositella. Yhteiskäyttö alkoholin kanssa voimistaa alpratsolaamin sedatiivista vaikutusta.

#### *Psykoaktiiviset lääkevalmisteet*

Muita keskushermostoa lamaavia lääkeaineita on annettava varoen samaan aikaan alpratsolaamin kanssa. Keskushermostoa lamaannuttava vaikutus voi kasvaa ja bentsodiatsepiinien vaikutus on additiivinen, jos tabletteja käytetään samanaikaisesti muiden keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden tai psykoaktiivisten lääkevalmisteiden kanssa. Tällaisia lääkkeitä ovat esim. antipsykoottiset lääkkeet (neuroleptit), unilääkkeet, ahdistuslääkkeet ja rauhoittavat lääkkeet, masennuslääkkeet, huumauskipulääkkeet (esim. opioidit), epilepsialääkkeet ja väsyttävät antihistamiinit.

Alpratsolaamin ottaminen huumauskipulääkkeiden kanssa voi vahvistaa euforiaa, mikä saattaa johtaa pahempaan psyykkiseen riippuvuuteen.

#### *Klotsapiini*

Klotsapiinin samanaikainen käyttö lisää hengitys- ja/tai sydänpysähdyksen riskiä.

#### *Opioidit*

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, kuten alpratsolaamin, samanaikainen käyttö opioidien kanssa lisää sedaation, hengityslaman, tajuttomuuden ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Erityistä varovaisuutta on noudatettava hengitystoimintoja lamaavien lääkkeiden, kuten opioidien kanssa (kipulääkkeet, yskänlääkkeet, korvaushoito), etenkin iäkkäillä potilailla.

### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

#### *CYP3A4:n estäjät*

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia voi esiintyä, kun alpratsolaamia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka estävät maksan CYP3A4-entsyymiä, sillä nämä voivat suurentaa alpratsolaamin pitoisuutta plasmassa.

Alpratsolaamia on sen vuoksi käytettävä varoen näitä lääkeaineita käyttäville potilaille, ja annoksen pienentäminen voi olla tarpeen näiden lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä.

Itrakonatsoli on voimakas CYP3A4:n estäjä, joka suurentaa alpratsolaamin AUC-arvoa ja pidentää eliminaation puoliintumisaikaa. Tutkimuksessa, jossa terveille vapaaehtoisille tutkittaville annettiin itrakonatsolia 200 mg/vrk ja alpratsolaamia 0,8 mg, AUC-arvo kaksin–kolminkertaistui ja eliminaation puoliintumisaika piteni noin 40 tuntiin. Alpratsolaamin on huomattu muuttavan myös psykomotorista toimintaa. Itrakonatsoli voi voimistaa alpratsolaamin keskushermostoa vaimentavia vaikutuksia, ja itrakonatsolihoiton lopettaminen voi heikentää alpratsolaamin hoitotehoa.

Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien, kuten itrakonatsolin, ketokonatsolin, posakonatsolin, vorikonatsolin ja HIV-proteasaasin estäjien, samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos voimakkaan CYP3A4:n estäjän ja alpratsolaamin samanaikainen käyttö katsotaan kuitenkin välttämättömäksi, alpratsolaamiannosta on pienennettävä puolikkaaseen tai kolmannekseen.

Fluvoksamiinihoito pidentää alpratsolaamin puoliintumisaikaa 20 tunnista 34 tuntiin ja nostaa alpratsolaamin pitoisuuden plasmassa kaksinkertaiseksi. Yhdessä käytettäessä suositellaan alpratsolaamiannoksen puolittamista.

Fluoksetiini inhiboi alpratsolaamin metaboliaa kohtalaisen voimakkaasti, mikä johtaa pitoisuuksien nousuun plasmassa. Samanaikaisessa käytössä alpratsolaamin psykomotoriset vaikutukset siis voimistuvat. Annoksen säätäminen voi olla tarpeen.

Erytromysiini inhiboi alpratsolaamin metaboliaa. Alpratsolaamin pitoisuus plasmassa kasvaa noin 50 %. Samanaikainen käyttö voi vaatia annoksen säätämistä.

Muita CYP3A4:n estäjiä, joiden odotetaan suurentavan alpratsolaamin pitoisuutta plasmassa, ovat klaritromysiini, telitromysiini, diltiatseemi ja flukonatsoli. Annoksen pienentäminen voi olla tarpeen.

Simetidiini vähentää alpratsolaamin puhdistumaa, mikä saattaa mahdollisesti voimistaa vaikutusta. Yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole vielä selvitetty.

#### *CYP3A4:ää indusoivat aineet*

Koska alpratsolaami metaboloituu CYP3A4:n välityksellä, tämän entsyymin indusoijat voivat tehostaa alpratsolaamin metaboliaa.

Yhteisvaikutukset HIV-proteasaasin estäjien (kuten ritonaviirin) kanssa ovat monimutkaisia ja ajasta riippuvaisia. Lyhytaikaisesti käytetyt pienet ritonaviiriannokset vähensivät huomattavasti alpratsolaamin puhdistumaa, pidensivät sen eliminaation puoliintumisaikaa ja voimistivat sen kliinisiä vaikutuksia. Pitkäaikaisessa ritonaviiri-*Itistuksessa* CYP3A4:n induktio kuitenkin korvaa tämän estovaikutuksen. Tämä yhteisvaikutus edellyttää alpratsolaamiannoksen muuttamista tai alpratsolaamihoiton keskeyttämistä.

Samanaikaista alpratsolaami- ja teofylliinihoitoa saavilla potilailla alpratsolaamin pitoisuus plasmassa on huomattavasti pienempi kuin pelkkää alpratsolaamia saaneilla potilailla, mikä johtuu mahdollisesti metabolian indusoitumisesta. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole vielä selvitetty.

Karbamatsepiini vaikuttaa indusoivan alpratsolaamin metaboliaa, mikä johtaa vaikutuksen heikkenemiseen. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole vielä selvitetty. Samanlaisia vaikutuksia voidaan odottaa rifampisiin tai mäkikuisman samanaikaisen annon yhteydessä.

#### *Alpratsolaamin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan*

Digoksiinin pitoisuuden plasmassa on ilmoitettu suurenevan, erityisesti iäkkäillä potilailla (yli 65-vuotiailla), kun on käytetty samanaikaisesti alpratsolaamiannosta 1 mg/vrk. Siksi samanaikaista

alpratsolaami- ja digoksiinihoitoa saavaa potilasta on seurattava tarkoin digoksiimitoksisuuden merkkien ja oireiden varalta.

Potilaan on varauduttava lihaksia relaksoivan vaikutuksen voimistumiseen (kaatumisriski), kun alpratsolaamia käytetään lihasrelaksanttilääkityksen aikana, erityisesti hoidon alussa. Samanaikainen alpratsolaamin anto suurensi imipramiinin ja sen metaboliitin desmetyyli-imipramiinin pitoisuutta plasmassa 30 prosentilla metabolian eston vuoksi.

*Muiden lääkevalmisteiden vaikutus alpratsolaamin farmakokinetiikkaan*

Seuraavia yhdistelmähoitoja on vältettävä:

Dekstropropoksifeeni saattaa inhiboida alpratsolaamin metaboliaa tai vähentää sen puhdistumaa, mikä johtaa alpratsolaamin pitoisuuden suurenemiseen plasmassa ja siten voimakkaampaan kliiniseen vaikutukseen. Samanaikaista hoitoa dekstropropoksifeenin kanssa on vältettävä.

Nefatsodoni estää alpratsolaamin CYP3A4-välitteisen oksidaation, minkä seurauksena alpratsolaamin pitoisuus plasmassa kaksinkertaistuu ja keskushermostovaikutukset voimistuvat. Siksi samanaikaisessa käytössä suositellaan alpratsolaamiannoksen puolittamista.

Yhteisvaikutukset, jotka on otettava huomioon, jos annoksen säätäminen voi olla tarpeen:

Ehkäisyväikkeitä: ehkäisytabletit saattavat inhiboida bentsodiatsepiinien metaboliaa, mukaan lukien alpratsolaamin oksidaatiota, mikä saattaa johtaa suurempiin pitoisuuksiin plasmassa ja alpratsolaamin vaikutuksen voimistumiseen.

Omepratsoli: saattaa inhiboida alpratsolaamin metaboliaa, mikä saattaa johtaa suurempiin pitoisuuksiin plasmassa ja alpratsolaamin vaikutuksen voimistumiseen.

#### **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Epämuodostumariskiä ja vaikutuksia varhaislapsuuden kehitykseen ja käyttäytymiseen ihmisillä ei voi arvioida, koska tapauksia on tähän mennessä ollut vain vähän ja tiedot ovat riittämättömiä.

Kohorttitutkimuksista saadut laajat tiedot viittaavat siihen, että varhaisraskauden (ensimmäisen raskauskolmanneksen) aikainen altistuminen bentsodiatsepiinille ei lisää vaikeiden epämuodostumien riskiä. Eräissä epidemiologisissa tapaus-verrokkitutkimuksissa on kuitenkin todettu suurentunut suulakihalkioiden riski.

Tulokset osoittivat, että bentsodiatsepiinille altistuneen äidin riski saada suulakihalkiolapsi oli alle kaksi tuhannesta, kun tällaisten epämuodostumien yleinen odotettavissa oleva riski väestössä on noin yksi tuhannesta.

Suuriannoksinen bentsodiatsepiinihoito toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana aiheuttaa sikiön liikkeiden vähenemistä ja muutoksia sikiön sydämen rytmisissä.

Tapausselostuksia on olemassa epämuodostumista ja kehitysvammaisuudesta synnytyksestä ennen altistuneilla lapsilla, joiden äiti on saanut yliannostuksen tai myrkytyksen.

Kun alpratsolaamia on painavista lääketieteellisistä syistä johtuen annettava raskauden viimeisen kolmanneksen tai synnytyksen aikana, vaikka vain pienillä annoksilla, vastasyntyneeseen kohdistuvat vaikutukset ovat odotettavia. Näitä ovat mm. aksiaalinen hypotonia, heikko lihasjänteys ja heikkoon painon nousuun johtavat imemisvaikeudet (velton lapsen oireyhtymä). Nämä oireet ovat korjautuvia, mutta saattavat kestää 1–3 viikkoa valmisteen puoliintumisajasta riippuen.

Käytettäessä suuria annoksia vastasyntyneellä voi esiintyä hengitysvajausta tai hengityslamaa ja hypotermiaa. Lisäksi vastasyntyneellä voidaan todeta vieroitusoireita, kuten ylikiihtyvyyttä,

kiihtyneisyyttä ja vapinaa muutama päivä synnytyksen jälkeen, vaikka velton lapsen oireyhtymää ei havaitaisikaan. Vieroitusoireiden ilmeneminen syntymän jälkeen riippuu lääkeaineen puoliintumisajasta.

Alpratsolaamia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa alpratsolaamilla. Jos alpratsolaamia käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi alpratsolaamin käytön aikana, potilaalle on kerrottava mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta riskistä. Jos Alprazolam Grindeks -hoito on välttämätöntä raskauden viimeisen kolmanneksen tai synnytyksen aikana, suuria annoksia on vältettävä ja vastasyntynyttä on tarkkailtava vieroitusoireiden ja/tai velton lapsen oireyhtymän varalta.

#### Imetys

Alpratsolaami erittyy pieninä määrinä ja kertyy äidinmaitoon. Näin ollen Alprazolam Grindeks -valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana. Jos on ehdottoman aiheellista käyttää suuria Alprazolam Grindeks -annoksia imetyksen aikana, imeväinen tulee vieroittaa.

Bentsodiatsepiinien metabolia on vastasyntyneillä paljon hitaampaa kuin aikuisilla.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Alpratsolaamilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Sedaatio, muistamattomuus, heikentynyt keskittymiskyky ja lihastoimintojen heikentyminen voivat vaikuttaa haitallisesti ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Vaikutukset ovat voimakkaita erityisesti hoidon alkuvaiheessa, annoksen nostamisen jälkeen, riittämättömän unen jälkeen sekä yhteiskäytössä alkoholin tai muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa (ks. kohta 4.5).

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Mahdolliset haittavaikutukset ilmenevät yleensä hoidon alussa, ja ne riippuvat potilaan yksilöllisestä herkkyydestä ja otetusta annoksesta:

tunteiden latistuminen, epävakaat liikkeet ja kävely (kaatumisriski erityisesti iäkkäillä potilailla), näköhäiriöt, jälkivaikutukset seuraavana päivänä (huimauksen tunne, heikentynyt reaktiokyky jne.), autonomisen hermoston häiriöt (rakon toimintahäiriöt).

Yleensä ottaen oireet häviävät hoidon jatkuessa.

Harvoin voi esiintyä hengityslamaa, erityisesti yöaikaan.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan seuraaviin kategorioihin:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )	Yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )	Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )	Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
<i>Umpieritys</i>					
					Hyperprolaktinemia*
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>					
	Ruokahalun väheneminen				



<b>Hyvin yleinen</b> (≥ 1/10)	<b>Yleinen</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Melko harvinainen</b> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<b>Harvinainen</b> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<b>Hyvin harvinainen</b> (< 1/10 000)	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
<i>Psyykkiset häiriöt</i>					
Depressio	Hämmennys, sekavuus, libidon lasku, ahdistus, unettomuus, hermostuneisuus, lisääntynyt sukupuoli-viettä*	Mania* (ks. kohta 4.4), hallusinaatit*, raivonpuuskat*, kiihtyneisyys*, lääkeriippuvuus			Hypomania*, aggressiivisuus*, vihamielisyys*, ajatusharhat*, psykomotorinen yliaktiivisuus*, väärinkäyttö*
<i>Hermosto</i>					
Sedaatio, uneliaisuus, ataksia, muistin huononeminen, dysartria, heitehuimaus, päänsärky	Tasapainohäiriö, koordinaation häiriöt, keskittymisvaikeudet, liikaunisuus, letargia, vapina	Muistinmenetys			Autonomisen hermoston oireet*, dystonia*
<i>Silmät</i>					
	Näön sumentuminen				
<i>Ruoansulatuselimistö</i>					
Ummetus, suun kuivuminen	Pahoinvointi	Oksentelu			Ruoansulatuseli- mistö*
<i>Maksa ja sappi</i>					
					Hepatiitti*, heikentynyt maksan toiminta*, Keltaisuus*
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>					
	Dermatiitti*				Angioödeema*, valoherkkyysreaktio*
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>					
		Lihashyökköus			
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>					

Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tunteeton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
		Virtsainkontinenssi*			Virtsaumpi*
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>					
	Sukupuolitoimintojen häiriöt*	Kuukautishäiriöt*			
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>					
Voimattomuus, ärtyvyys		Vieroitusoireyhtymä*			Ääreisturvotus*
<i>Tutkimukset</i>					
	Painon muutokset				Kohonnut silmänpaine*

\*Markkinoille tulon jälkeen raportoitu haittavaikutus

#### Riippuvuus ja vieroitusoireet

Bentsodiatsepiinien käyttö (jopa terapeuttisissä annoksissa) saattaa johtaa fyysisen ja psyykkisen riippuvuuden kehittymiseen: hoidon keskeyttäminen voi aiheuttaa vieroitusoireita ja/tai rebound-ilmion (ks. kohta 4.4). Vieroitusoireet voivat vaihdella lievästä dysforiasta ja unettomuudesta vaikeaan oireyhtymään, jonka oireita ovat vatsa- ja lihaskrampit, oksentelu, hikoilu, vapina ja kouristukset.

Bentsodiatsepiinien väärinkäyttöä on raportoitu (ks. kohta 4.4).

#### Muistinmenetys

Bentsodiatsepiinit voivat aiheuttaa anterogradista muistinmenetystä (aukkoja muistissa tietyn ajanjakson jälkeen valmisteen ottamisesta) (ks. kohta 4.4).

#### Psyykkiset ja paradoksaaliset reaktiot

Erityisesti lapsilla ja iäkkäillä potilailla voi esiintyä bentsodiatsepiineja käytettäessä psyykkisiä ja paradoksaalisia reaktioita, kuten rauhattomuutta, kiihtyneisyyttä, ärtyneisyyttä, aggressiivisuutta, harhaluuloja, raivoa, painajaisunia, hallusinaatioita, psykooseja, sopimatonta käyttäytymistä ja muita käyttäytymiseen liittyviä haittavaikutuksia. Mikäli tällaista esiintyy, lääkkeen käyttö on keskeytettävä.

#### depressio

Piilevä masennus voi herkillä ihmisillä puhjeta bentsodiatsepiinihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

#### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista.

Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Alpratsolaamin yliannostuksen ei pitäisi olla hengenvaarallista, ellei samanaikaisesti käytetä muita keskushermostoa lamaavia aineita kuten opioideja, muita bentsodiatsepiineja ja alkoholia. Minkä tahansa lääkkeen yliannostuksen hoidossa on pidettävä mielessä, että potilas on saattanut ottaa useita eri lääkeaineita samaan aikaan (useiden lääkkeiden yhdessä aikaansaama myrkytystila). Bentsodiatsepiinien, myös alpratsolaamin, yliannostus ilmenee tavallisesti eriasteisena keskushermoston lamaantumisenä, ja oireet voivat vaihdella uneliaisuudesta koomaan. Lievissä tapauksissa oireita voivat olla uneliaisuus, puheen sammaltaminen, sekavuus ja letargia. Vakavammissa tapauksissa oireita voivat olla ataksia, hypotonia, hypotensio, hengityslama, harvoin kooma ja hyvin harvoin kuolema.

### Toksisuus

Ihmisen kuolemaan johtaneissa myrkytyksissä ilmoitetut alpratsolaamin pitoisuudet veressä vaihtelevat suuresti. Alpratsolaamin toksiset pitoisuudet plasmassa vaihtelevat 0,1–0,4 µg/ml, kun taas joissakin raporteissa mainitaan, että kuoleman jälkeinen alpratsolaamin pitoisuus veressä oli 2,1–2,3 µg/ml.

### Hoito

Akuutin alpratsolaamin yliannostuksen pääasiallinen hoito on tukihoido, johon voi kuulua riittävän vapaan hengitystien ylläpitäminen sekä hengitys- ja verenkiertotoimintojen seuranta. Potilaalle on avattava suoniyhteys suonensisäistä nesteytystä varten.

Potilaiden, joilla on lievempiä myrkytysoireita ja jotka ovat vielä tajuissaan, on annettava nukkuu yliannostuksen ajan lääkärin tarkkailun alaisena. Jos potilas on tajuissaan, aktiivihiiltä voidaan antaa tunnin kuluessa lääkkeen nauttimisesta imeytymisen vähentämiseksi, mutta hyöty-riskisuhde on huomioitava (aspiraatoriskin vuoksi).

Pakotetulla virtsanerityksellä tai hemodialyysillä ei ole merkitystä.

Vaikeissa tapauksissa flumatseniilia (spesifinen bentsodiatsepiiniantagonisti) voidaan käyttää lisätukena hengitystoimintojen ylläpitoon yliannostuksen yhteydessä. Flumatseniili voi lisätä kouristusten riskiä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: bentsodiatsepiini johdokset, ATC-koodi: N05BA12

Alpratsolaami on psykotrooppinen lääkeaine, joka kuuluu 1,4-triatolobentsodiatsepiinien luokkaan ja sitoutuu voimakkaasti keskushermoston spesifisiin bentsodiatsepiini reseptoreihin. Alpratsolaami voimistaa GABAergisen transmission erilaisten hermosolujen aktiivisuutta vähentävää vaikutusta. Tämä johtaa vaikutuksiin, jotka ovat jännitystä, kiihtyneisyyttä ja ahdistusta vähentäviä sekä sedatiivisiä ja unta edistäviä. Lisäksi alpratsolaamilla on lihaksia relaksoivia ja antikonvulsivisia ominaisuuksia.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

Suun kautta otettu alpratsolaami imeytyy hyvin ja nopeasti. Enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan 1–2 tunnin kuluttua suun kautta annosta. Alpratsolaamin biologinen hyötyosuus on 80 %.

#### Jakautuminen

Alpratsolaamista 70–80 % sitoutuu plasman proteiineihin.

Keskimääräinen jakautumistilavuus on 1,0–1,2 l/kg, ja se on huomattavasti suurempi lihavilla potilailla.

#### Biotransformaatio

Metaboloitumattoman alpratsolaamin (noin 20 %) ohella alpratsolaamin tärkeimmät metaboliitit ovat alfa-hydroksialpratsolaami (noin 17 %) ja bentsofenonijohdos. Myös muita metaboliitteja on tunnistettu. Alfa-hydroksi-alpratsolaamin farmakologinen aktiiviteetti on noin 50 % alpratsolaamin farmakologisesta aktiiviteetista. Bentsofenonijohdos on farmakologisesti tehoton. Metaboliittien pienten pitoisuuksien vuoksi niillä on todennäköisesti vain vähäinen merkitys alpratsolaamin hoitovaikutuksessa.

Alpratsolaami läpäisee istukan ja erittyy äidinmaitoon.

#### Eliminaatio

Alpratsolaamin puoliintumisaika yhden annoksen jälkeen on 12–15 tuntia. Päämetaboliittien puoliintumisaika on suunnilleen sama kuin alpratsolaamin. Noin 20 % annoksesta erittyy muuttumattomana munuaisten kautta.

#### *Farmakokinetiikka erityisryhmissä*

##### Iäkkäät

Keskimääräinen puoliintumisaika voi olla iäkkäillä pidentynyt.

##### Heikentynyt munuaistoiminta

Koska munuaiset ovat pääasiallinen erittävä elin, eliminaation puoliintumisajan voidaan odottaa pidentyvän, jos munuaisten toiminta on heikentynyt.

##### Heikentynyt maksan toiminta

Heikentynyt maksan toiminta odotettavasti hidastaa vaikuttavan aineen metaboliaa ja pidentää eliminaation puoliintumisaikaa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kun rotille annettiin alpratsolaamia 24 kuukauden ajan, naarailla havaittiin kaihien lisääntymistä ja uroksilla sarveiskalvon vaskulaarisuuden lisääntymistä annoksen koon mukaan. Toistuvien annosten pitkäkestoisessa toksisuustutkimuksessa (12 kuukautta) havaittiin suun kautta annettujen suurten annosten aiheuttavan koirilla kouristuksia, joista osa oli kuolemaan johtavia. Tämän merkitys ihmiselle ei ole selvä.

Alpratsolaamin mutageenisuustutkimusten tulokset olivat negatiivisia. Pitkäkestoisissa tutkimuksissa rotilla ja hiirillä ei löydetty viitteitä siitä, että alpratsolaamilla olisi tuumorigeenistä potentiaalia.

Alpratsolaami ei heikentänyt naaras- ja urospuolisten koe-eläinten hedelmällisyyttä, vaikkakin alpratsolaamin kyky läpäistä istukka osoitettiin eläinkokeissa. Rotilla ja kaneilla tehdyissä tutkimuksissa hyvin suuret alpratsolaamiannokset lisäsivät alkiokuolemia ja luuston epämuodostumia. Tietoja ei ole saatavilla alpratsolaamin annon vaikutuksesta peri- ja postnataaliseen kehitykseen. Jyrsijöiden sikiöiden altistuminen alpratsolaamille on kuitenkin yhdistetty jälkeläisten käytösmuutoksiin.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa (E460)  
Esigelatinoitu maissitärkkelys  
Dokusaatti natrium  
Natriumbentsoaatti (E211)  
Magnesiumstearaatti (E572)  
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)  
Rautaoksidi, punainen (E172) (vain 0,5 mg tabletit)  
Indigokarmiini (E132) (vain 1 mg tabletit)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

0,25 mg tabletit: 18 kuukautta

0,5 mg tabletit: 2 vuotta

1 mg tabletit: 2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

OPA-/alumiini-/PVC-/alumiiniläpipo inopakkaukset, jotka sisältävät 10, 20, 30, 50, 60 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AS GRINDEKS.  
Krustpils iela 53  
Rīga, LV-1057  
Latvia  
Puhelin: +371 67083205  
Sähköposti: grindeks@grindeks.com

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

0,25 mg tabletit: 40191

0,5 mg tabletit: 40192

1 mg tabletit: 40193

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.06.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 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 störningen är allvarlig, invalidiserande eller orsakar patienten extrem ångest.

## 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).

#### *Avbrytande av behandlingen*

Avbrytande 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 iaktas 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.

### Pediatrisk 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
- Om ett beslut fattas att sömnapné syndrom,
- 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. Risken 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. Olaglig handel 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 symptomatisk psykos (t.ex. abstinensdelirium).

Eftersom risken för abstinenssymtom eller reboundfenomen är högre efter plötsligt avslutad behandling rekommenderas att behandlingen avbryts 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), sömnmedel, anxiolytika/sedativa, antidepressiva medel, 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 sederig, 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 alprazolamdosens 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 hämmad 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. Sederig, 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 avtrubbning, 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 upprepade användning.

I sällsynta fall kan andningsdepression förekomma, särskilt under natten.

Följande kategorier används för att uttrycka frekvensen av biverkningar:

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

<b>Mycket vanliga</b> (≥1/10)	<b>Vanliga</b> (≥1/100 till <1/10)	<b>Mindre vanliga</b> (≥1/1 000 till <1/100)	<b>Sällsynta</b> (≥1/10 000 till <1/1 000)	<b>Mycket sällsynta</b> (<1/10 000)	<b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Depression	Förvirring, desorientering, minskad libido, ångest, sömnlöshet, nervositet, ökad libido*	Mani* (se avsnitt 4.4), hallucinationer*, ilska*, agitation*, drogerberoende			Hypomani*, aggression*, fientlighet*, tankestörningar*, psykomotorisk rastlöshet*, drogmisbruk*
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>					
Sedering, somnolens, ataxi, minnesstörning, dysartri, yrsel, huvudvärk	Försämrad koordination, försämrad balans, bristande uppmärksamhet, hypersomni, letargi, tremor	Amnesi			Störningar i det autonoma nervsystemet*, dystoni*
<i>Ögon</i>					
	Dimsyn				
<i>Magtarmkanalen</i>					
Förstoppning, muntorrhet	Illamående	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>					
		Urininkontinens*			Urinretention*
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>					
	Sexuell dysfunktion*	Menstruationsstörningar*			
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>					

<b>Mycket vanliga</b> (≥1/10)	<b>Vanliga</b> (≥1/100 till <1/10)	<b>Mindre vanliga</b> (≥1/1 000 till <1/100)	<b>Sällsynta</b> (≥1/10 000 till <1/1 000)	<b>Mycket sällsynta</b> (<1/10 000)	<b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
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 muskelkramp, kräkningar, svettning, tremor och kramp.

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 via det nationella rapporteringssystemet

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

#### Symtom

Överdoser 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 drogövergiftning). Överdoser 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 allvarigare fall kan symtomen inkludera ataxi, hypotoni, lågt blodtryck, andningsdepression, i sällsynta fall koma och i mycket sällsynta fall dödsfall.

### Toxicitet

Bloodnivåerna 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 bensodiazepin antagonist) 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 alfa-hydroxialprazolam 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 placentabariären och utsöndras med bröstmjölk.

#### 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 skelettmisbildningar 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: 40191

0,5 mg tabletter: 40192

1 mg tabletter: 40193

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

Datum för det första godkännandet:

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

10.06.2024