

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alprazolam Krka 0,5 mg depottabletit  
Alprazolam Krka 1 mg depottabletit  
Alprazolam Krka 2 mg depottabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 0,5 mg alpratsolaamia.  
Yksi depottabletti sisältää 1 mg alpratsolaamia.  
Yksi depottabletti sisältää 2 mg alpratsolaamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

	0,5 mg tabletti	1 mg tabletti	2 mg tabletti
Laktoosi	183,74 mg	183,69 mg	182,93 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

*0,5 mg*: vihertävänkeltainen, pyöreä, jonkin verran kaksoiskupera.  
*1 mg*: valkoinen, pyöreä, jonkin verran kaksoiskupera.  
*2 mg*: vaaleansininen, pyöreä, jonkin verran kaksoiskupera.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Alpratsolaami on tarkoitettu aikuisille ahdistuneisuuden lyhytaikaiseen oireenmukaiseen hoitoon.

Alpratsolaami on tarkoitettu käytettäväksi vain silloin, kun häiriö on niin vaikea, että se tekee ihmisen toimintakyvyttömäksi tai äärimmäisen ahdistuneeksi.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Hoidon aloitus, seuranta ja lopetus tulisi mahdollisuuksien mukaan tapahtua saman lääkärin valvonnassa.

Ahdistuksen oireenmukainen hoito: Ahdistuneisuuden lääkehoidon tulisi aina olla liitännäishoitoa. Alkuannos on 0,5 mg kerran vuorokaudessa yksilöllisen tarpeen mukaan. Ylläpitoannos on 0,5–3 mg/vrk yhtenä tai kahtena annoksena.

Iäkkäiden potilaiden, maksan tai munuaisten vajaatoimintapotilaiden ja valmisteiden rauhoittavalle vaikutukselle herkistyneiden potilaiden alku- ja ylläpitoannokset ovat 0,5–1 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa suurentaa asteittain. Yli 3 mg:n vuorokausiannokset suositellaan jaettavan kahteen annokseen.

lääkällä potilailla voi esiintyä sekavuutta liian suurien annosten käytettäessä.

Hoidon kesto: Pienintä mahdollista tehoavaa alpratsolaamiannosta on käytettävä mahdollisimman lyhyen ajan, enintään 2–4 viikkoa. 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: Annosta on pienennettävä asteittain vieroitusoireiden välttämiseksi. Bentsodiatsepiinien äkillisen lopettamisen yhteydessä voi parastesioita, havaintohäiriöitä ja depersonalisaatiota ilmetä yhden tai kahden viikon kuluessa. Vieroitusoireita, kuten lievää dysforiaa ja unettomuutta, sekä lihas- ja mahakrampeja, oksentelua, hikoilua ja vapinaa on raportoitu tapauksissa, joissa bentsodiatsepiinien käyttö on lopetettu äkillisesti. Joissakin tapauksissa on raportoitu myös kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.8).

Pediatriset potilaat: Alpratsolaamin tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei ole osoitettu, joten alpratsolaamin käyttöä ei suositella.

### **Antotapa**

Alprazolam Krka -valmisteella on pitkittynyt imeytymisaika (5–11 tuntia) lääkemuo-  
dosta johtuen. Lääkemuo-  
don vuoksi tabletit on nieltävä kokonaisina, eikä niitä saa jakaa eikä murskata.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys alpratsolaamille, muille bentsodiatsepiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- *Myasthenia gravis*
- Vaikea hengitysvajaus
- Vaikea uniapneaoireyhtymä
- Vaikea maksan vajaatoiminta

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Hoidon kesto*

Hoidon on oltava kestoltaan mahdollisimman lyhyt, enintään 2–4 viikkoa (ks. kohta 4.2). Hoitoa ei saa jatkaa tätä pidempään arvioimatta tilannetta uudelleen.

Potilaalle on hyvä kertoa jo hoidon alkaessa, että lääkitys on vain tilapäistä, ja selittää yksityiskohtaisesti, kuinka annostusta pienennetään asteittain. Lyhytvaikutteisia bentsodiatsepiineja käytettäessä on havaittu merkkejä vieroitusoireiden ilmaantumisesta annosten välillä, etenkin jos annos on suuri. Pitkävaikutteisten bentsodiatsepiinien vaihtamista lyhytvaikutteisiin ei suositella, koska vieroitusoireiden kehittyminen on mahdollista.

#### *Toleranssi*

Bentsodiatsepiinien sedatiivinen vaikutus häviää jonkin verran, jos lääkettä käytetään toistuvasti useiden viikkojen ajan.

#### *Riippuvuus*

Bentsodiatsepiinien käyttö saattaa johtaa fyysiseen ja psyykkiseen riippuvuuteen näille valmisteille. Riippuvuusriski kasvaa annoksen ja hoidon keston myötä, ja se on suurempi potilailla, joilla on ollut alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä. Lääkeriippuvuutta voi esiintyä hoitoannoksilla ja/tai potilailla, joilla ei ole yksilöityjä riskitekijöitä. Lääkeriippuvuuden riski on suurentunut, jos potilas käyttää samanaikaisesti useita bentsodiatsepiineja riippumatta siitä, käytetäänkö niitä anksiolyyttinä vai hypnoottina.

#### *Väärinkäyttö*

Väärinkäyttö on tunnettu riski alpratsolaamilla ja muilla bentsodiatsepiineilla, ja potilaita tulee tarkkailla tämän varalta hoidon aikana. Alpratsolaamia voidaan käyttää päihdehoiduksi. On raportoitu yliannokseen liittyviä kuolemia, kun alpratsolaamia on väärinkäytetty muiden keskushermostoa lamaavien aineiden, kuten opioidien, muiden bentsodiatsepiinien ja alkoholin kanssa. Nämä riskit tulee ottaa huomioon määrättäessä tai annettaessa alpratsolaamia potilaalle. Riskien vähentämiseksi tulee käyttää pienintä mahdollista tehokasta annosta ja potilaita tulee neuvoa käyttämättömien lääkkeiden oikeasta säilytyksestä ja hävittämisestä (ks. kohta 4.2, 4.8 ja 4.9).

Bentsodiatsepiineja on annettava äärimmäistä varovaisuutta noudattaen sellaisille potilaille, joilla on esiintynyt alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä (ks. kohta 4.5).

#### *Vieroitusoireet*

Kun fyysinen riippuvuus on kehittynyt, hoidon äkillinen keskeyttäminen aiheuttaa vieroitusoireita. Näitä voivat olla päänsärky, lihassärky, äärimmäisen vaikea ahdistuneisuus, jännittyneisyys, levottomuus, sekavuus ja ärtyisyys. Vaikeissa tapauksissa voi ilmetä myös seuraavia oireita: derealisaatio, depersonalisaatio, kuulon herkistyminen, raajojen puutuneisuus ja kihelmöinti, valo-, melu- ja kosketusyliherkkyys, hallusinaatiot tai epileptiset kohtaukset. Vieroitusoireet voivat ilmaantua useita päiviä hoidon lopettamisen jälkeen.

#### *Rebound ahdistuneisuus*

Ohimenevä oireyhtymä, jossa bentsodiatsepiinihoitoon johtaneet oireet palaavat hoidon päättyessä alkuperäistä voimakkaampina. Ilmiöön voi liittyä mielialan vaihtelua, ahdistuneisuutta tai unihäiriöitä ja levottomuutta. Koska vieroitusoireiden/rebound-ilmion todennäköisyys kasvaa, kun annoksia pienennetään nopeasti tai hoito lopetetaan äkillisesti, suositellaan annoksen pienentämistä vähitellen.

#### *Psyykkiset ja paradoksaaliset reaktiot*

Reaktioita, kuten rauhattomuutta, kiihtyneisyyttä, ärtyneisyyttä, aggressiivisuutta, harhaluuloa, raivoa, painajaisunia, hallusinaatioita, psykooseja, sopimatonta käyttäytymistä, ja muita käyttäytymiseen liittyviä haittavaikutuksia tiedetään esiintyvän bentsodiatsepiineja käytettäessä. Mikäli tällaista esiintyy, lääkkeen käyttö on keskeytettävä. Nämä reaktiot ovat todennäköisempiä lapsilla ja iäkkäillä potilailla.

#### *Amnesia*

Bentsodiatsepiinit saattavat aiheuttaa anterogradista amnesiaa, jota esiintyy useimmiten useita tunteja lääkkeen nauttimisen jälkeen (ks. myös kohta 4.8).

#### *Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit*

Alpratsolaamin ja opioidien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä, kuten bentsodiatsepiineja ja vastaavanlaisia lääkkeitä, kuten alpratsolaamia, voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä alpratsolaamia samanaikaisesti opioidien kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen (ks. myös yleiset annossuositukset kohdassa 4.2).

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

#### *Erityisryhmät*

##### Pediatriset potilaat

Alpratsolaamin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu lapsilla eikä alle 18-vuotiailla nuorilla, joten alpratsolaamin käyttöä ei suositella.

##### Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Varovaisuutta suositellaan, jos potilaalla on heikentynyt munuaistoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Bentsodiatsepiineja ei saa antaa vaikeita maksasairauksia sairastaville potilaille, koska bentsodiatsepiinit voivat edistää enkefalopatian kehittymistä.

### Läkkäät potilaat

Läkkäille tai heikkokuntoisille potilaille suositellaan yleisperiaatteena käytettäväksi pienintä tehokasta annosta ataksian ja ylisedaation estämiseksi (ks. kohta 4.2). Alpratsolaamia on käytettävä varoen läkkäälle potilaalle, koska bentsodiatsepiinien lihaksia relaksoivat vaikutukset aiheuttavat kaatumisriskin.

### Masennuspotilaat

Bentsodiatsepiineja tai bentsodiatsepiinien kaltaisia aineita ei saa käyttää ainoana lääkkeenä masennuksen hoitoon, koska ne voivat kiihdyttää tai suurentaa itsemurhariskiä. Alpratsolaamia on sen vuoksi käytettävä varoen ja lääkettä määrättävä kerralla vain vähän potilaille, joilla on masentuneisuushäiriön tai itsemurhataipumuksen oireita ja merkkejä.

Masennuspotilailla on ilmoitettu esiintyneen hypomania- ja maniajaksoja alpratsolaamihoidon aikana.

### Keuhkoinsuffisienssi

Kroonisessa keuhkoinsuffisienssissa suositellaan pienempiä annoksia hengityslamariskin vuoksi.

### Psykoosi

Bentsodiatsepiinit eivät sovellu psykoosin ensisijaiseen hoitoon.

### *Apuaineita koskeva erityisvaroit*

Alprazolam Krka sisältää laktoosia. Harvinaista perinnöllistä galaktoosi-intoleranssia, täydellistä laktaasinpuutosta tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriötä sairastavat eivät saa käyttää valmistetta.

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

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

#### *Psykoaktiiviset lääkevalmisteet:*

Muita psykoaktiivisia lääkeaineita on annettava varoen samaan aikaan alpratsolaamin kanssa. Keskushermostoa lamaannuttava vaikutus voi kasvaa, jos tabletteja käytetään samanaikaisesti psykoaktiivisten lääkevalmisteiden kuten esim. antipsykoottisten lääkkeiden (neuroleptien), unilääkkeiden, rauhoittavien lääkkeiden, joidenkin masennuslääkkeiden, opioidien, epilepsialääkkeiden ja väsyttävien H1-antihistamiinien kanssa.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava hengitystoimintaa lamaavien lääkeaineiden, kuten opioidien (analgeetit, antitussiväit, korvaushoidot) kanssa, varsinkin iäkkäillä. Tablettien ottaminen opioidien kanssa voi vahvistaa euforiaa, mikä saattaa johtaa pahempaan psyykkiseen riippuvuuteen.

#### *Opioidit:*

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

#### *Alkoholi:*

Alkoholi lisää alpratsolaamin rauhoittavaa vaikutusta, mikä vaikuttaa potilaan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Alpratsolaamihoidon aikana alkoholin käyttöä ei suositella.

#### *Klotsapiini:*

Klotsapiinin samanaikainen käyttö lisää hengitys- ja sydänpysähdyksen riskiä.

#### *Lihassetantit:*

Lisääntyneeseen lihaksia rentouttavaan vaikutukseen (kaatumisriskiin) on varauduttava erityisesti alpratsolaamihoidon alussa, jos alpratsolaamia annetaan samaan aikaan lihasrelaksanttien kanssa.

## Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia voi esiintyä, jos alpratsolaamia annetaan sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka estävät maksaentsyymi CYP3A4:n toimintaa suurentaen alpratsolaamin pitoisuuksia plasmassa.

### *CYP3A4:n estäjät:*

Antimykootit: samanaikaista itrakonatsolin, ketokonatsolin, posakonatsolin, vorikonatsolin ja muiden atsolisienilääkkeiden (voimakkaita CYP3A4:n estäjiä) käyttöä ei suositella.

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa ja annoksen huomattavaa pienentämistä harkita, jos samanaikaisesti käytetään CYP3A4:n estäjiä kuten HIV-proteaasin estäjiä (kuten rionaviiri), fluoksetiinia, dekstropropoksifeenia, ehkäisytabletteja, sertraliinia, diltiatseemia tai makrolidiantibiootteja kuten esim. erytromysiiniä, klaritromysiiniä, telitromysiiniä ja troleandomysiiniä.

Itrakonatsoli on potentti CYP3A4:n estäjä, joka lisää kokonaisaltistusta (AUC) ja pidentää alpratsolaamin eliminaation puoliintumisaikaa. Tutkimuksessa, jossa terveille vapaaehtoisille annettiin itrakonatsolia 200 mg/vrk ja alpratsolaamia 0,8 mg, AUC kohosi kaksin-kolminkertaiseksi, ja eliminaation puoliintumisaika piteni noin 40 tuntiin. Alpratsolaamin on myös havaittu muuttavan psykomotorisia toimintoja. Itrakonatsoli voi tehostaa alpratsolaamin keskushermostovaikutusta, ja itrakonatsolihoito lopettaminen voi heikentää alpratsolaamin tehoa.

Nefatsodoni, fluvoksamiini ja simetidiini: varovaisuutta on noudatettava, jos näitä lääkkeitä (CYP3A4:n estäjiä) käytetään yhtä aikaa alpratsolaamin kanssa, ja alpratsolaamiannoksen pienentämistä on syytä harkita.

Nefatsodoni estää CYP3A4:n välittämää alpratsolaamin hapettumista, mikä aiheuttaa plasman alpratsolaamipitoisuuden kaksinkertaistumisen sekä riskin keskushermostovaikutusten tehostumisesta. Sen vuoksi on suositeltavaa pienentää alpratsolaamiannos puoleen näitä valmisteita yhtä aikaa käytettäessä.

Fluvoksamiini-hoito pidentää alpratsolaamin puoliintumisaikaa 20 tunnista 34 tuntiin ja nostaa plasman alpratsolaamipitoisuuden kaksinkertaiseksi. Yhdessä käytettäessä suositellaan alpratsolaamiannoksen puolittamista.

Simetidiini pienentää alpratsolaamin puhdistumaa, mikä voi tehostaa sen vaikutusta. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei vielä ole määritetty.

### *CYP3A4:n induktorit:*

Alpratsolaamin teho voi heiketä, jos potilas käyttää CYP3A4:n induktoreita kuten rifampisiinia, fenytoiinia, karbamatsiiniä tai mäkikuismaa. Eliminoitumisvaiheessa plasman alpratsolaamipitoisuudet riippuvat aineenvaihdunnan tietyistä maksaentsyymeistä (erityisesti CYP3A4:stä), ja näitä entsyymejä indusoivat lääkkeet pienentävät pitoisuuksia. Jos mäkikuismahoito tai muu hoito CYP3A4:n induktorilla lopetetaan äkillisesti, alpratsolaamin yliannostusoireet ovat mahdollisia.

### *Alpratsolaamin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan:*

#### *Digoksiini:*

Plasman digoksiinipitoisuus nousee erityisesti iäkkäillä henkilöillä, kun digoksiiniä ja 1 mg alpratsolaamia käytettiin päivittäin samanaikaisesti. Näin ollen alpratsolaamia ja digoksiinia samaan aikaan käyttäviä potilaita on tarkkailtava tehostetusti digoksiinitoksisuuden merkkien ja oireiden varalta.

#### *Imipramiini ja desipramiini:*

On raportoitu, että alpratsolaamin käyttö (jopa 4 mg/vrk) samanaikaisesti imipramiinin ja desipramiinin kanssa nosti imipramiinin vakaan tilan plasmapitoisuutta 31 % ja desipramiinin vakaan tilan plasmapitoisuutta 20 %. Vielä ei ole tiedossa, onko näillä muutoksilla kliinistä merkitystä.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### *Raskaus*

Jos Alprazolam Krka -valmistetta määrätään hedelmällisessä iässä olevalle naiselle, häntä on kehoitettava olemaan yhteydessä lääkäriin hoidon lopettamisesta, jos hän suunnittelee raskautta tai epäilee sitä.

Kohorttitutkimusten laajojen tulosten perusteella raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana tapahtuneeseen bentsodiatsepiinialtistukseen ei liity huomattavien epämuodostumien riskiä. Joissakin aiemmissa epidemiologisissa tapaus-kontrollitutkimuksissa on kuitenkin ilmoitettu huuli- ja suulakihalkion ilmaantuvuuden lisääntymistä. Tutkimustietojen perusteella ilmaantuvuusriski lisääntyy siten, että jokaista tuhatta kohdussa bentsodiatsepiineille altistunutta sikiötä kohti syntyy alle kaksi vauvaa, jolla todetaan huuli-suulakihalkio, kun riski normaaliväestössä on noin yksi tuhannesta. Suuriannoksinen bentsodiatsepiinihoito raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana aiheuttaa sikiön liikkeen vähenemistä ja muutoksia sikiön sydämen rytmissä.

Kun hoitoa on lääketieteellisistä syistä johtuen annettava raskauden viimeisen kolmanneksen aikana, vaikka vain pienillä annoksilla, velton lapsen oireyhtymää, kuten aksiaalista hypotoniaa ja heikkoon painon nousuun johtavia imemisvaikeuksia, voi esiintyä. Nämä merkit ovat palautuvia, mutta voivat kestää yhdestä kolmeen viikkoon valmisteen puoliintumisajan mukaan. Suuria annoksia käytettäessä voi vastasyntyneellä esiintyä hengityslamaa tai apneaa ja hypotermiaa.

Lisäksi vastasyntyneellä voi muutaman päivän kuluttua syntymästä esiintyä vieroitusoireita oireinaan ylikiihtyneisyyttä, agitaatiota ja vapinaa, vaikka velton lapsen oireyhtymää ei todetakaan. Syntymän jälkeisten vieroitusoireiden esiintymiseen vaikuttaa lääkeaineen puoliintumisaika.

Nämä tiedot huomioiden alpratsolaamin käyttöä voidaan harkita raskauden aikana, jos käyttöaiheita ja annostusta noudatetaan tarkasti.

Jos alpratsolaamihoito on välttämätön raskauden viimeisen kolmanneksen aikana, suurten annosten käyttöä on vältettävä ja vastasyntyntä on tarkkailtava vieroitusoireiden ja velton lapsen oireyhtymän varalta.

##### *Imetys*

Alpratsolaami erittyy äidinmaitoon pieninä pitoisuuksina. Alpratsolaamin käyttöä imetyksen aikana ei kuitenkaan suositella.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Alpratsolaamilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Sedaatio, amnesia, keskittymiskyvyn heikentyminen ja lihastoiminnan heikentyminen saattavat vaikuttaa haitallisesti ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Jos unen pituus ei ole riittävä, valppauden heikentyminen on varsin todennäköistä.

Potilaita on varoitettava yllä mainituista vaaroista ja kehoitettava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita hoidon aikana. Alkoholi tehostaa vaikutuksia. Jos unen kesto on riittämätöntä, vireystason alenemisen todennäköisyys kasvaa (ks. kohta 4.5).

#### 4.8 Haittavaikutukset

Mahdolliset haittavaikutukset ilmenevät yleensä hoidon alussa ja häviävät hoidon jatkuessa tai annosta pienennettäessä. Bentsodiatsepiinien tavallisimmat haittavaikutukset ovat rauhoittava vaikutus sekä uneliaisuus, joita esiintyy yli 10 %:lla hoidetuista.

Haittavaikutukset määritetään seuraavasti:

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 ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Umpieritys</b>				Hyperprolaktinemia*
<b>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</b>		Ruokahalun väheneminen, ruokahalun lisääntyminen		
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Masentuneisuus	Sekavuus, desorientaatio, alentunut sukupuoli-viikki, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus, lisääntynyt sukupuoli-viikki*	Mania* (ks. kohta 4.4), hallusinaatiot*, raivokohtaukset*, agitaatio, lääkeriippuvuus	Hypomania*, aggressiivisuus*, vihamielisyys*, ajatusharhat*, psykomotorinen yliaktiivisuus*, väärinkäyttö*
<b>Hermosto</b>	Sedaatio, uneliaisuus, ataksia, muistin huononeminen, puheen puuroutuminen, huimaus, päänsärky	Tasapainohäiriö, koordinaatiohäiriö, keskittymisvaikeudet, liikaunisuus, letargia, vapina	Muistinmenetys, humalan kaltainen tila	Autonomisen hermoston oireet*, viireystason lasku, puheen häiriöt, dystonia*
<b>Silmät</b>		Näön hämärtyminen		
<b>Ruuansulatuselimistö</b>	Ummetus, suun kuivuminen	Pahoinvointi, oksentelu		Ruuansulatuselimistön häiriöt*, nielemisvaikeudet
<b>Maksa ja sappi</b>				Maksatulehdus*, keltaisuus*, maksan toimintahäiriöt*
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>		Dermatiitti*		Angioedeema*, valoherkkyysreaktio*
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Luuston ja lihasten heikkous	
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>			Inkontinenssi*	Virtsaumpi*
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>		Sukupuolitoimintojen häiriöt*	Epäsäännölliset kuukautiset*	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Väsytys, ärtyvyys			Perifeerinen turvotus*
<b>Tutkimukset</b>		Painon lasku tai nousu		Kohonnut silmänpaine*

\*markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset

#### *Muistinmenetys:*

Anterogradinen muistinmenetys voi ilmaantua jopa terapeuttisilla annoksilla, ja riski kasvaa suuremmilla annoksilla. Muistinmenetykseen voi liittyä epäasiallista käytöstä (ks. myös kohta 4.4.).

#### *Masennus:*

Piilevä masennus voi herkillä ihmisillä puhjeta bentsodiatsepiinihoidon aikana.

### *Psyykkiset ja paradoksaaliset reaktiot:*

Bentsodiatsepiinien käyttöön tiedetään liittyvän seuraavia reaktioita: levottomuus, kiihtyneisyys, ärtyneisyys, tunteettomuus, harhaluulot, raivokohtaukset, painajaisunet, hallusinaatiot, psykoosit, epätarkoituksenmukainen käyttäytyminen ja muut käyttäytymishäiriöt. Reaktiot ovat todennäköisimpiä iäkkäillä potilailla.

### *Riippuvuus:*

Käyttö (jopa terapeutisissä annoksissa) saattaa johtaa fyysisen riippuvuuden kehittymiseen: hoidon keskeyttäminen voi aiheuttaa vieroitusoireita tai rebound-ilmion. Psyykkistä riippuvuutta voi esiintyä. Bentsodiatsepiinien väärinkäytöstä on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Monissa raportoiduissa haittavaikutustapauksissa potilaat olivat saaneet toista keskushermostoon vaikuttavaa lääkettä samanaikaisesti alpratsolaamin kanssa ja/tai heillä oli lisäksi psyykinen sairaus. Potilailla, joilla on rajatilapersoonallisuushäiriö, taustalla väkivaltaista tai aggressiivista käytöstä tai alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä, voi olla riski näille haittavaikutuksille. Alpratsolaamihoidon lopettamisen yhteydessä on raportoitu tapauksia, joissa on esiintynyt ärtyisyyttä, vihamielisyyttä ja häiritseviä ajatuksia potilailla, jotka kärsivät post-traumaattisesta stressihäiriöstä.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Yleistä toksisuustietoa

Bentsodiatsepiinien yliannostus ei yleensä ole hengenvaarallinen, jos yliannosta ei oteta yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkeaineiden (mukaan luettuna alkoholin) kanssa. Minkä tahansa lääkevalmisteen yliannostuksen hoidossa on syytä muistaa, että potilas on ehkä ottanut useita lääkeaineita. Hoitoa on annettava sen mukaisesti.

### Oireet

Bentsodiatsepiinien yliannostus ilmenee tavallisesti eriasteisena keskushermostolamana vaihdellen uneliaisuudesta koomaan. Lievissä tapauksissa oireisiin kuuluvat uneliaisuus, mentaalinen sekavuus ja horrostila. Vakavimmissa tapauksissa oireita voivat olla ataksia, hypotonia, hypotensio, hengityslama, harvoin kooma ja hyvin harvoin kuolema.

### Hoito

Oraalisten bentsodiatsepiinien yliannostuksen jälkeen (tunnin kuluessa) on yritettävä saada potilas oksentamaan, mikäli hän on tajuissaan tai on suoritettava mahahuuhtelu hengitystiet suojattuina, jos potilas on tajuton. Jos mahan tyhjennyksestä ei ole hyötyä, on annettava lääkeliikettä lääkkeen imeytymisen estämiseksi. Erityistä huomiota on kiinnitettävä hengitys- ja kardiovaskulaarisiin toimintoihin tehohoidossa. Pakotetulla virtsanerityksellä tai hemodialyysillä ei ole merkitystä.

Flumatseniili voi olla hyödyllinen vastalääke.



## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: bentsodiatsepiinijohdokset, ATC-koodi: N05BA12

Kuten kaikki bentsodiatsepiinit myös alpratsolaami sitoutuu aivojen bentsodiatsepiinireseptoreihin. Se vahvistaa inhibitorisen välittäjäaineen gamma-aminovoihapon (GABA) vaikutuksia, joka toimii keskushermostossa sekä pre- että postsynaptisesti.

Alpratsolaami on ahdistusta lievittävä lääkeaine. Kuten kaikilla bentsodiatsepiineilla myös alpratsolaamilla on ahdistusta lievittävien ominaisuuksien lisäksi myös rauhoittavia, unettavia, lihaksia heikentäviä ja kouristuksia estäviä ominaisuuksia.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen

Suun kautta otetun Alprazolam Krka -depottabletin biologinen hyötyosuus on vähintään 80 %. Suurimmat pitoisuudet plasmassa saavutetaan 5–11 tunnissa lääkkeen nieläisen jälkeen.

#### Jakauma

Yhden lääkkeenottokerran jälkeen plasman pitoisuudet ovat suoraan suhteessa otetun annoksen kokoon. *In vitro* 70 % alpratsolaamista sitoutuu seerumin proteiineihin.

#### Biotransformaatio

Alpratsolaamin tärkeimmät metaboliitit virtsassa ovat  $\alpha$ -hydroksi-alpratsolaami ja bentsofenonin johdannainen. Plasman pääasialliset metaboliitit ovat  $\alpha$ -hydroksi-alpratsolaami ja 4-hydroksi-alpratsolaami. Alpratsolaami metaboloituu pääasiallisesti CYP3A4:n avulla.

Bentsofenonin johdannainen on käytännöllisesti katsoen tehoton.  $\alpha$ -hydroksi-alpratsolaamin biologinen aktiviteetti on verrannollinen alpratsolaamin biologiseen aktiviteettiin, kun taas 4-hydroksi-alpratsolaamin aktiivisuus on vain noin 1/10 alpratsolaamin aktiivisuudesta.

Näiden metaboliittien pitoisuus plasmassa on vähäinen. Niiden puoliintumisajat näyttävät olevan samaa suuruusluokkaa kuin alpratsolaamin. Metaboliitilla on sen vuoksi vain rajallinen merkitys alpratsolaamin biologisessa aktiivisuudessa.

#### Eliminoituminen

Alpratsolaamin keskimääräinen puoliintumisaika on 12–15 tuntia. Alpratsolaami ja sen metaboliitit erittyvät pääasiallisesti virtsaan.

#### lääkäät henkilöt

lääkäillä miehillä keskimääräinen puoliintumisaika voi pidentyä (noin 16 h).

#### Maksan vajaatoiminta

Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika pitenee maksan vajaatoimintapotilailla (noin 19 h).

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kun rotille annettiin alpratsolaamia 24 kuukauden ajan, naarailla ja uroksilla havaittiin kaihin ja sarveiskalvon vaskulaarisuuden lisääntyvän vastaavasti annoksen koon mukaan.

Toistuvien annosten toksisuustutkimuksessa (12 kuukautta) havaittiin suun kautta annettujen suurten annosten aiheuttavan koirilla kouristuksia, joista osa oli hengenvaarallisia. Tämän merkitys ihmiselle ei ole selvä.

Rotilla ja hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa ei havaittu karsinogeenisiä vaikutuksia. Rottien annokset olivat jopa 30 mg/kg/vrk (150 kertaa ihmisen vuorokautinen maksimiannos 10 mg/vrk) ja hiirien annokset 10 mg/kg/vrk (50 kertaa ihmisen vuorokautinen maksimiannos).

Suuret alpratsolaamiannokset lisäsivät epämuodostumia ja sikiökuolemia rotilla ja kaniineilla.

Alpratsolaami ei ollut mutageenien rotilla tehdyissä mikronukleus-testissä edes 100 mg/kg vuorokausiannoksella, joka on 500 kertaa ihmisen vuorokautinen maksimiannos 10 mg/vrk. Alpratsolaami ei myöskään ollut mutageeninen *in vitro*.

Edes 5 mg/kg/vrk -alpratsolaamiannokset eivät heikentäneet rottien hedelmällisyyttä. Nämä annokset ovat 25 kertaa suurempia kuin ihmiselle suositellut maksimiannokset.

Rottien ja hiirien sikiöiden altistuminen alpratsolaamille tai muille bentsodiatsepiineille on yhdistetty jälkeläisten käytösmuutoksiin. Näiden muutosten mahdollinen merkitys ihmisille on epäselvä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Depottabletti 0,5 mg:*

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi

Magnesiumstearaatti

Indigokarmiini (E132)

Kinoliinikehäinen (E104)

*Depottabletit 1 mg:*

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi

Magnesiumstearaatti

*Depottabletit 2 mg:*

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi

Magnesiumstearaatti

Indigokarmiini (E132)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaus (A1/A1): 20, 30, 60, 100 ja 100 x 1 depottablettia

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Alprazolam Krka 0,5 mg: MTnr 29761

Alprazolam Krka 1 mg: MTnr 29762

Alprazolam Krka 2 mg: MTnr 29763

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 01.11.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.12.2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.04.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alprazolam Krka 0,5 mg depottabletter

Alprazolam Krka 1 mg depottabletter

Alprazolam Krka 2 mg depottabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 0,5 mg alprazolam.

Varje depottablett innehåller 1 mg alprazolam.

Varje depottablett innehåller 2 mg alprazolam.

Hjälpämne med känd effekt:

	0,5 mg tablett	1 mg tablett	2 mg tablett
Laktos	183,74 mg	183,69 mg	182,93 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

*0,5 mg*: grön-gul, rund, lätt bikonvex.

*1 mg*: vit, rund, lätt bikonvex.

*2 mg*: ljusblå, rund, lätt bikonvex.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Alprazolam är indicerat för symtomatisk korttidsbehandling av ångest hos vuxna.

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

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

Symtomatisk behandling av ångest: Läkemedelsbehandling av ångest ska alltid vara ett adjuvans.

Initial dos är 0,5 mg en gång dagligen, individuellt anpassat. Som underhållsdos ges 0,5-3 mg per dag fördelat på 1-2 doser.

Till äldre patienter, patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion och patienter som är känsliga för den sedativa effekten av produkten, ges initial dos samt underhållsdos om 0,5-1 mg dagligen. Dosen

kan gradvis ökas vid behov. Dygnsdoser som överstiger 3 mg ska helst fördelas på 2 doseringstillfällen.

Hos äldre kan förvirringstillstånd uppträda vid för hög dosering.

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

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

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

### **Administreringssätt**

Alprazolam Krka har genom sin beredningsform en förlängd absorptionstid (5-11 timmar). Tabletten ska, på grund av beredningsformen, sväljas hel och får inte delas eller krossas.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet, andra bensodiazepiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- *Myastenia gravis*
- Svår respiratorisk insufficiens
- Svårt sömnapné syndrom
- Svår leverinsufficiens

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### *Behandlingstid*

Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt och inte längre än 2-4 veckor (se avsnitt 4.2). En förlängning av behandlingstiden utöver detta ska inte ske utan att situationen har omprövats.

Det kan vara lämpligt att informera patienten vid behandlingsstart att behandlingen är tidsbegränsad samt att förklara exakt hur dosen gradvis kommer att minskas. Det finns tecken som tyder på att utsättningssymtom kan uppkomma inom dosintervallet vid användning av kortverkande bensodiazepiner, särskilt vid höga doser. När långverkande bensodiazepiner används är det viktigt att upplysa patienten om att inte byta till en kortverkande bensodiazepin eftersom utsättningssymtom då kan utvecklas.

### *Tolerans*

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

### *Beroende*

Användning av bensodiazepiner kan leda till utveckling av fysiskt och psykiskt beroende av dessa produkter. Beroenderisken ökar allteftersom dosen och behandlingstiden ökar; det finns också en större risk hos patienter som varit alkohol- eller läkemedelsmissbrukare. Läkemedelsberoende kan uppkomma vid terapeutiska doser och/eller hos patienter som inte har individuella riskfaktorer. Det

finns en ökad risk för läkemedelsberoende vid samtidig användning av flera bensodiazepiner oavsett ångestdämpande eller sömngivande indikation.

#### *Missbruk*

Läkemedelsmissbruk är en känd risk med alprazolam och andra bensodiazepiner och patienter ska följas noga under behandlingen med alprazolam. Alprazolam kan vara föremål för annat bruk. Rapporter om överdoseringsrelaterade dödsfall har förekommit när alprazolam missbrukas tillsammans med andra medel som har depressiva effekter på centrala nervsystemet (CNS), däribland opioder, andra bensodiazepiner och alkohol. Dessa risker ska beaktas vid förskrivning eller dispensering av alprazolam. För att minska riskerna ska lägsta möjliga effektiva dos och behandlingslängd användas och patienten informeras om korrekt förvaring och kassering av oanvänt läkemedel (se avsnitt 4.2, 4.8 och 4.9).

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

#### *Utsättningssymtom*

Då ett fysiskt beroende har utvecklats, kommer ett abrupt avslut av behandlingen åtföljas av abstinenssymptom. Dessa kan bestå av huvudvärk, muskelsmärta, mycket svår oro, spänning, rastlöshet, förvirring och irritation. I allvarliga fall kan följande symptom uppträda: överklighetskänsla, depersonalisation, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud och fysisk kontakt, hallucinationer eller epileptiska anfall. Abstinenssymptomen kan uppträda flera dagar efter avslutad behandling.

#### *Reboundfenomen såsom oro*

Ett övergående syndrom där de symptom som föranledde behandling med en bensodiazepin återkommer i förstärkt form kan inträffa vid utsättande av behandling. Det kan åtföljas av andra symptom såsom humörsvängningar, oro eller sömnstörningar och rastlöshet. Eftersom risken för utsättningsreaktioner/återfallssymptom är större efter snabb dosreduktion eller abrupt utsättning av behandlingen rekommenderas att dosen reduceras gradvis (nedtrappning).

#### *Psykiska och paradoxala reaktioner*

Reaktioner som rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, raseriutbrott, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och andra beteendestörningar är kända vid användning av bensodiazepiner. Om dessa uppkommer, ska behandlingen sättas ut. De uppkommer oftare hos barn och äldre patienter.

#### *Amnesi*

Bensodiazepiner kan framkalla anterograd amnesi. Detta tillstånd uppstår oftast flera timmar efter att läkemedlet har intagits. (Se även avsnitt 4.8).

#### *Risk vid samtidig användning av opioder*

Samtidig användning av Alprazolam Krka och opioder kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Alprazolam Krka med opioder till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva samtidigt med opioder, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se även allmänna dosrekommendationer i avsnitt 4.2).

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symptom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare (om relevant) om att vara uppmärksamma på dessa symptom (se avsnitt 4.5).

#### *Särskilda patientgrupper*

##### Pediatrik population

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

#### Nedsatt njur- eller leverfunktion

Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion eller mild till måttlig leverinsufficiens (se avsnitt 4.2). Bensodiazepiner är kontraindicerade för behandling av patienter med svåra leversjukdomar eftersom bensodiazepiner kan främja utveckling av encefalopati.

#### Äldre patienter

Det rekommenderas att principen att använda den lägsta effektiva dosen bör följas hos äldre och/eller försvagade patienter för att förhindra ataxi eller översedering (se avsnitt 4.2). Alprazolam bör användas med försiktighet hos äldre patienter på grund av risken för fall till följd av alprazolams muskelavslappande effekter.

#### Patienter med djup depression

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

Episoder av hypomani och mani har rapporterats hos patienter med depression som behandlats med alprazolam.

#### Respiratorisk insufficiens

Hos patienter med kronisk respiratorisk insufficiens ska lägre dos användas med tanke på risken för andningsdepression.

#### Psykos

Bensodiazepiner är inte effektiva vid primär behandling av psykos.

#### *Särskilda varningar rörande hjälpämnen*

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

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

### Farmakodynamiska interaktioner

#### *Psykofarmaka*

Försiktighet ska iakttas vid samtidig behandling med andra psykofarmaka. En förstärkt CNS-depressiv effekt kan uppträda vid samtidigt intag av psykofarmaka såsom antipsykotika (neuroleptika), hypnotika, sedativa, vissa antidepressiva substanser, opioider, antiepileptika och sedativa H1-antihistaminer.

Särskild försiktighet bör iakttas med läkemedel vilka kan ge upphov till andningsdepression såsom opioider (analgetika, antitussiva medel, substitutionsbehandling), särskilt hos äldre. Vid intag av tablettorna i kombination med opioider kan potentiering av eufori emellertid uppkomma, vilket kan leda till ökat psykiskt beroende.

#### *Opioider*

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

#### *Alkohol*

Kombination med alkohol potentierar den sedativa effekten av alprazolam. Detta kommer att påverka patienternas körförmåga och användning av maskiner. Intag av alkohol rekommenderas inte under behandling med alprazolam.

#### *Klozapin*

Det finns en ökad risk för andnings- och/eller hjärtstillestånd tillsammans med klozapin.

#### *Muskelrelaxantia*

När alprazolam används samtidigt med ett muskelavslappnande medel kan den muskelrelaxerande effekten (fallrisk) öka, särskilt i början av behandlingen med alprazolam.

#### Farmakokinetiska interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner kan förekomma då alprazolam administreras tillsammans med läkemedel som hämmar leverenzym CYP3A4 vilket gör att nivåerna av alprazolam i plasma ökar.

#### *CYP3A4-hämmare:*

Antimykotika: Samtidig användning av itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol och andra medel av azoltyp mot svampinfektioner (potenta CYP3A4-hämmare) rekommenderas inte.

Särskild försiktighet ska iaktas och en väsentlig dosreduktion bör övervägas vid samtidig användning med CYP3A4-hämmare såsom HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir), fluoxetin, dextropropoxifen, p-piller, sertralin, diltiazem eller makrolidantibiotika som erytromycin, klaritromycin, telitromycin och troleandomycin.

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

Nefazodon, fluvoxamin och cimetidin: Försiktighet ska iaktas vid samtidig användning av dessa läkemedel (CYP3A4-hämmare) och alprazolam, och en eventuell dosminskning av alprazolam bör övervägas.

Nefazodon hämmar den CYP3A4-medierade oxideringen av alprazolam, vilket fördubblar plasmakoncentrationen av alprazolam och en risk för ökade CNS-effekter. Vid kombinationsbehandling är det därför rekommenderat att alprazolamdoserna halveras.

Behandling med fluvoxamin förlänger halveringstiden av alprazolam från 20 timmar till 34 timmar och fördubblar plasmakoncentrationen av alprazolam. Vid kombinationsbehandling är det därför rekommenderat att alprazolamdoserna halveras.

Cimetidin minskar clearance av alprazolam vilket eventuellt kan förstärka effekten. Interaktionens kliniska betydelse är ännu inte fastställd.

#### *CYP3A4-inducerare:*

Patienter som tar CYP3A4-inducerare som rifampicin, fenytoin, karbamazepin eller Johannesört kan få minskad effekt av alprazolam. Plasmakoncentrationerna av alprazolam i elimineringsfasen är beroende av metabolisering av vissa leverenzym (särskilt CYP3A4) och minskar av läkemedel som inducerar dessa enzymer. När behandling med Johannesört eller annan behandling med CYP3A4-inducerare plötsligt avslutas, kan symtom på alprazolamöverdosering uppkomma.

*Effekten av alprazolam på farmakokinetiken av andra läkemedel*



### *Digoxin*

Ökade digoxinkoncentrationer i plasma har rapporterats vid samtidig användning av 1 mg alprazolam dagligen, särskilt hos äldre. Patienter som samtidigt får alprazolam och digoxin ska därför noggrant övervakas för tecken och symptom på digoxintoxicitet.

### *Imipramin och desipramin*

Samtidig administrering av alprazolam (i doser upp till 4 mg per dag) med imipramin och desipramin har rapporterats orsaka 31 % respektive 20 % högre plasmakoncentrationer av dessa substanser. Interaktionens kliniska betydelse är ännu inte fastställd.

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

### *Graviditet*

Om Alprazolam Krka förskrivs till en kvinna i barnafödande ålder bör kvinnan informeras att hon bör uppsöka sin läkare för eventuellt utsättande av läkemedlet om hon planerar att bli gravid eller misstänker att hon är gravid.

En stor mängd data, baserade på kohortstudier, indikerar att exponering för bensodiazepiner under första trimestern inte är associerat med någon riskökning för allvarliga missbildningar. Några tidiga epidemiologiska case-control studier har dock visat på en ökad risk för gomspalt. Data indikerade att risken att få ett barn med gomspalt efter att modern exponerats för bensodiazepiner är mindre än 2/1000 jämfört med förekomsten av sådana missbildningar på ungefär 1/1000 i den allmänna populationen.

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

Då behandling under graviditetens senare del behöver genomföras på grund av medicinska skäl kan ”floppy infant syndrome” såsom axial hypotoni och problem med sugförmågan, vilket kan leda till att en försämrad viktuppgång, observeras även vid låga doser. Dessa tecken är reversibla men kan vara från 1 upp till 3 veckor, beroende på produktens halveringstid. Vid höga doser kan respiratorisk depression eller apné och hypotermi förekomma hos nyfödda.

Dessutom kan neonatala abstinensbesvär med hyperexitabilitet, oro och tremor observeras några dagar efter födseln även om ”floppy infant syndrome” inte har observerats. Uppkomsten av utsättningssymtom efter födseln beror på substansens halveringstid.

Sammanfattningsvis kan användande av alprazolam under graviditet övervägas, om terapeutisk indikation och dosering respekteras strikt.

Om behandling med alprazolam är nödvändig under graviditetens senare del bör höga doser undvikas och abstinensbesvär och/eller ”floppy infant syndrome” hos nyfödda monitoreras.

### *Amning*

Alprazolam utsöndras i bröstmjolk i små mängder. Alprazolam rekommenderas emellertid inte under amning.

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

Alprazolam har stor påverkan på förmågan att köra bil och använda maskiner. Sederig, amnesi, nedsatt koncentrationsförmåga och försämrad muskelfunktion kan påverka förmågan att köra bil och använda maskiner negativt. Vid otillräcklig sömnlängd ökar sannolikheten att uppmärksamhetsgraden sänks.

Patienter ska varnas för dessa risker och rådas att inte köra bil eller använda maskiner under behandling. Dessa effekter potentiellas av alkohol. Vid otillräcklig mängd sömn ökar risken att reaktionsförmågan försämras (se avsnitt 4.5).

## **4.8 Biverkningar**

Biverkningar, om de inträffar, observeras generellt i början av behandlingen och försvinner vanligtvis vid fortsatt medicinering eller minskad dos. De vanligaste biverkningarna är sederig och sömnhet, vilka förekommer hos fler än 10 % av behandlade patienter.

Biverkningsfrekvensen anges enligt följande indelning:

*Mycket vanliga* ( $\geq 1/10$ )

*Vanliga* ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

*Mindre vanliga* ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )

*Sällsynta* ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ )

*Mycket sällsynta* ( $< 1/10\ 000$ )

*Ingen känd frekvens* (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
<b>Endokrina systemet</b>				Hyperprolaktinemi*
<b>Metabolism och nutrition</b>		Minskad aptit, ökad aptit		
<b>Psykiska störningar</b>	Depression	Förvirrings-tillstånd, desorientering, nedsatt libido, oro, insomni, nervositet, ökad libido*	Mani* (se avsnitt 4.4), hallucinationer*, ilska*, agitation, läkemedelsberoende	Hypomani*, aggressivitet*, fientlighet*, vanföreställningar*, psykomotorisk hyperaktivitet*, läkemedelsmissbruk*
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Sedation, somnolens, ataxi, försämrat minne, dysartri, yrsel, huvudvärk	Balansstörningar, koordinations-svårigheter, koncentrations-svårigheter, hypersomni, letargi, tremor	Amnesi, berusningskänsla,	Obalans i autonoma nervsystemet*, nedsatt reaktionsförmåga, talsvårigheter, dystoni*
<b>Ögon</b>		Dimsyn		
<b>Magtarmkanalen</b>	Förstoppning, muntorrhet	Illamående, kräkningar		Gastrointestinal sjukdom*, dysfagi
<b>Lever och gallvägar</b>				Hepatit*, gulsot*, onormal leverfunktion*
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Dermatit*		Angioödem*, fotosensitivitetsreaktion*
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			Muskelsvaghet	
<b>Njurar och urinvägar</b>			Inkontinens*	Urinretention*
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>		Sexuell dysfunktion*	Oregelbunden menstruation*	

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Utmattning, irritabilitet			Perifert ödem*
Undersökningar		Viktninskning, viktökning		Ökat intraokulärt tryck*

\*Biverkningen identifierade efter marknadsintroduktion

#### Amnesi:

Anterograd amnesi kan uppkomma även vid terapeutiska doser och risken ökar med högre doser. Amnesi kan följas av olämpligt beteende (se även avsnitt 4.4).

#### Depression:

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

#### Psykiatriska och "paradoxala" reaktioner:

Reaktioner som rastlöshet, agitation, irritation, okänslighet, vanföreställningar, raseriutbrott, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och andra beteendestörningar kan förekomma under behandling med bensodiazepiner, dessa uppstår främst hos äldre patienter.

#### Beroende:

Användning (även vid terapeutiska doser) kan leda till utveckling av fysiskt beroende: utsättning av behandlingen kan leda till utsättningssymtom eller reboundfenomen. Psykiskt beroende kan uppkomma. Fall av missbruk har rapporterats (se även avsnitt 4.4).

I många fall av de rapporterade biverkningarna hade patienter tagit andra CNS-läkemedel tillsammans med alprazolam och/eller hade en underliggande psykisk sjukdom. Patienter med borderline-personlighetsstörning, våld- eller aggressionsproblematik i anamnesen, eller alkohol- eller drogmissbruk kan ha en ökad risk för dessa biverkningar. Efter avslutad behandling med alprazolam har fall av irritabilitet, fientlighet och påträngande tankar rapporterats hos patienter som lider av posttraumatiskt stressyndrom.

#### 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.

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Allmän information om toxicitet

Liksom med andra bensodiazepiner torde överdosering inte utgöra någon livsfara såvida det inte kombineras med andra CNS-dämpande läkemedel (inklusive alkohol). Vid hantering av överdosering

med alla slags läkemedel ska man tänka på att flera preparat kan ha tagits. Behandling ska anpassas efter detta.

### Symptom

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

### Behandling

Efter en överdos av bensodiazepiner via oral administrering bör kräkning framkallas (inom en timme) om patienten är vid medvetande, eller via ventrikelsköljning samtidigt som man skyddar luftvägarna om patienten är medvetslös. Om tömning av magsäcken inte ger någon förbättring bör aktivt kol tillföras för att reducera absorptionen. Särskild uppmärksamhet bör ges åt respiratoriska och kardiovaskulära funktioner vid intensivvård. Forcerad diures eller hemodialys under lång tid har inget värde.

Flumazenil kan vara användbart som antidot.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Bensodiazepinderivat, ATC-kod: N05BA12

Liksom andra bensodiazepiner har alprazolam hög affinitet till bindningsstället för bensodiazepin i hjärnan. Det underlättar gamma-aminobutyrsyrans neurotransmittorhämmande verkan, vilken medierar både pre- och postsynaptisk hämning i det centrala nervsystemet (CNS).

Alprazolam är ett anxiolytiskt läkemedel. Liksom andra bensodiazepiner har alprazolam sedativa, hypnotiska, muskelförsvagande och antikonvulsiva egenskaper förutom de anxiolytiska egenskaperna.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Efter oral tillförel är biotillgängligheten 80 % eller högre. Maximala plasmanivåer nås efter 5-11 timmar efter oral tillförel av Alprazolam Krka depottabletter.

#### Distribution

Efter tillförel av en enkeldos är plasmanivåerna direkt proportionella till den administrerade dosen. *In vitro* är 70 % av alprazolam bundet till serumproteiner.

#### Biotransformation

De viktigaste metaboliterna av alprazolam som återfinns i urinen är alfahydroxi-alprazolam och ett bensofenonderivat. De huvudsakliga metaboliterna i plasma är alfahydroxi-alprazolam och 4-hydroxi-alprazolam. Alprazolam är till största delen metaboliserat av CYP3A4.

Bensodiazepinderivatet är praktiskt taget inaktivt. Den biologiska aktiviteten av alfahydroxi-alprazolam är jämförbar med den för alprazolam, medan 4-hydroxi-alprazolam är cirka 10 gånger mindre aktiv.

Plasmanivåerna av dessa metaboliter är låg. Deras halveringstid verkar vara av samma storleksgrad som den för alprazolam. Därför utgör metaboliterna endast ett begränsat bidrag till den biologiska aktiviteten av alprazolam.

#### Elimination

Den genomsnittliga halveringstiden för alprazolam är mellan 12 och 15 timmar. Alprazolam och dess metaboliter utsöndras främst via urinen.

#### Äldre

Hos äldre män kan den genomsnittliga elimineringshalveringstiden bli förlängd (cirka 16 timmar).

#### Nedsatt leverfunktion

Den genomsnittliga elimineringshalveringstiden ökar vid nedsatt leverfunktion (cirka 19 timmar).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Hos råttor som gavs alprazolam under 24 månader sågs en tydlig tendens till dosrelaterad ökning i antalet katarakter och vaskularisering i hornhinnan hos honor respektive hanar.

I en upprepad dostoxicitetsstudie (12 månader) med höga doser peroralt observerades kramper hos hundar, där vissa var dödliga. Relevansen för människa är inte klarlagd.

Det fanns inga bevis för karcinogen risk i karcinogenicitetsstudier som utförts på råttor i doser om upp till 30 mg/kg/dag (150 gånger den maximala dagliga dosen för människa på 10 mg/dag) och på möss i doser om upp till 10 mg/kg/dag (50 gånger den maximala dagliga dosen för människa).

Alprazolam givet till råttor och kanin i höga doser orsakade förlossningsskador och fosterdöd.

Alprazolam var inte mutagen i mikronukleus test på råttor i doser om upp till 100 mg/kg, vilket är 500 gånger den maximala rekommenderade dagliga dosen för människa på 10 mg/dag. Alprazolam var inte heller mutagen *in vitro*.

Alprazolam orsakade ingen försämring i fertilitet hos råttor i doser om upp till 5 mg/kg/dag, vilket är 25 gånger den maximala rekommenderade dagliga dosen för människa.

Prenatal exponering av bensodiazepiner hos mus och råttor, däribland alprazolam, har förknippats med beteendeförändringar hos avkomman. Den möjliga signifikansen av dessa förändringar för människa är oklar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*Varje depottablett 0,5 mg innehåller:*

Laktosmonohydrat  
Hypromellos  
Magnesiumstearat  
Indigokarmin (E132)  
Kinolingult (E104)

*Varje depottablett 1 mg innehåller:*

Laktosmonohydrat  
Hypromellos  
Magnesiumstearat

*Varje depottablett 2 mg innehåller:*

Laktosmonohydrat  
Hypromellos  
Magnesiumstearat  
Indigokarmin (E132)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

4 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister (A/A): 20, 30, 60, 100 och 100 x 1 depottabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

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

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

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

Alprazolam Krka 0,5 mg: MTnr 29761

Alprazolam Krka 1 mg: MTnr 29762

Alprazolam Krka 2 mg: MTnr 29763

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

Datum för det första godkännandet: 01.11.2011

Datum för den senaste förnyelsen: 16.12.2014

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

12.04.2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).