

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

XANOR 0,25 mg tabletti  
XANOR 0,5 mg tabletti  
XANOR 1 mg tabletti  
XANOR 2 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*0,25 mg tabletit:* Yksi tabletti sisältää 0,25 mg alpratsolaamia.

*0,5 mg tabletit:* Yksi tabletti sisältää 0,5 mg alpratsolaamia.

*1 mg tabletit:* Yksi tabletti sisältää 1 mg alpratsolaamia.

*2 mg tabletit:* Yksi tabletti sisältää 2 mg alpratsolaamia.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

*0,25 mg, 0,5 mg ja 1 mg tabletit:* Yksi tabletti sisältää 96 mg laktoosimonohydraattia ja 0,11 mg natriumbentsoaattia (E 211).

*2 mg tabletit:* Yksi tabletti sisältää 192 mg laktoosimonohydraattia ja 0,22 mg natriumbentsoaattia (E 211).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

*0,25 mg tabletti:* Valkoinen, jakourteellinen tabletti, jossa merkintä ”Upjohn 29”.

*0,5 mg tabletti:* Persikan värinen, jakourteellinen tabletti, jossa merkintä ”Upjohn 55”.

*1 mg tabletti:* Lilan värinen, jakourteellinen tabletti, jossa merkintä ”Upjohn 90”.

*2 mg tabletti:* Valkoinen tabletti, jossa kolme poikittaista jakouurretta ja merkintä ”U94”.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Xanor on tarkoitettu aikuisille ahdistuneisuuden lyhytaikaiseen, oireenmukaiseen hoitoon.

Xanor on tarkoitettu käytettäväksi vain, kun häiriö on vaikea-asteinen, toimintakykyä heikentävä tai aiheuttaa äärimmäistä psyykkistä kuormitusta.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

*Hoidon kesto:* Pienintä mahdollista tehoavaa Xanor-annosta on käytettävä mahdollisimman lyhyen ajan, enintään 2–4 viikkoa. Hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava usein. Pitkäaikaista hoitoa ei suositella. Riippuvuusriski voi suurentua annoksen kasvaessa ja hoidon keston pidentyessä (ks. kohta 4.4).

Ahdistuneisuuden lääkehoidon tulisi aina olla liitännäishoitoa. Hoidon aloitus, seuranta ja lopetus tulisi mahdollisuuksien mukaan tapahtua saman lääkärin valvonnassa. Hoidon kestosta on neuvoteltava potilaan kanssa ja hänelle on kerrottava hoidon alussa esiintyvistä haittavaikutuksista.

## Annostus

## Aikuiset

### *Ahdistuneisuus*

Aloitusannos on 0,25–0,5 mg kolme kertaa vuorokaudessa, annos sovitetaan yksilöllisesti. Ylläpitoannos on 0,5–4 mg/vrk useampaan antokertaan jaettuna.

## Erityiset potilasryhmät

### *Iäkkäät*

Jos potilas on iäkäs tai heikkokuntoinen, pienimpiä annoksia suositellaan käytettäväksi (ks. kohta 4.4).

### *Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta*

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

## Pediatriset potilaat

Alpratsolaamin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu ja siksi alpratsolaamin käyttöä ei suositella.

## Hoidon lopetus

Xanor-hoito on lopetettava pienentämällä annosta vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi (ks. kohta 4.4).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys bentsodiatsepiineille, alpratsolaamille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Bentsodiatsepiinien käyttö on vasta-aiheista myös henkilöille, joilla on myasthenia gravis, vakava hengitysvajaus, uniapnea-oireyhtymä tai vaikea maksan vajaatoiminta.

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

### Hoidon kesto

Hoidon on oltava kestoaltaan 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.

### Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Xanor-valmisteen ja opioidien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä, kuten bentsodiatsepiineja ja vastaavanlaisia lääkkeitä, kuten Xanor-valmistetta, voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi.

Jos potilaalle päätetään määrätä Xanor-valmistetta samanaikaisesti opioidien kanssa, on määrättävä pieniin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen (ks. kohta 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).

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

Bentsodiatsepiineja ja bentsodiatsepiinien kaltaisia lääkkeitä ei pidä yksinään määrätä masennuksen hoitoon, koska ne voivat aiheuttaa tai suurentaa itsemurhariskiä. Xanor-valmistetta 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.

#### Iäkkäät potilaat

Bentsodiatsepiineja ja niiden sukuisia valmisteita tulee määrätä varoen iäkkäille potilaille niihin liittyvän sedaation ja/tai lihasheikkouden riskin vuoksi. Nämä vaikutukset voivat lisätä kaatumisia, joilla on usein vakavia seurauksia tässä potilasryhmässä. Iäkkäitä tai heikkokuntoisia potilaita hoidettaessa suositellaan ataksian ja liiallisen sedaation välttämiseksi yleissääntönä pienimmän tehokkaan annoksen käyttämistä (ks. kohta 4.2).

#### Siedettävyyden

Bentsodiatsepiinien nukuttava vaikutus saattaa heikentyä, kun niitä käytetään muutaman viikon ajan toistuvasti.

#### Riippuvuus

Bentsodiatsepiinien käyttö saattaa johtaa fyysiseen ja psyykkiseen riippuvuuteen näille valmisteille. Riippuvuusriski suurenee annoksen ja hoidon keston myötä. Se on myös suurempi potilailla, joilla on ollut alkoholin tai lääkkeen väärinkäyttöä. Lääkeriippuvuutta voi esiintyä hoitoannoksilla ja/tai potilailla, joilla ei ole mitään yksilöllistä riskitekijää. Lääkeriippuvuuden riski on suurempi, kun useita bentsodiatsepiineja käytetään samanaikaisesti riippumatta siitä, ovatko 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 päihdehakuksista. On raportoitu yliannokseen liittyviä kuolemia, kun alpratsolaamia on käytetty väärin muiden keskushermostoa lamaavien aineiden, kuten opioidien, muiden bentsodiatsepiinien ja alkoholin kanssa. Nämä riskit tulee ottaa huomioon määrättäessä alpratsolaamia potilaalle. Riskien vähentämiseksi tulee käyttää pienintä mahdollista tehokasta annosta ja potilaita tulee neuvoa käyttämättömien lääkkeiden oikeasta säilytyksestä ja hävittämisestä (ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa, kohta 4.8 Haittavaikutukset ja kohta 4.9 Yliannostus).

*Vieroitusoireet:* Kun fyysinen lääkeriippuvuus on kehittynyt, valmisteiden käytön äkillinen lopettaminen aiheuttaa vieroitusoireita (ks. kohta 4.2). Näitä voivat olla päänsäryt, lihassärky, äärimmäisen vaikea ahdistuneisuus, jännittyneisyys, levottomuus, sekavuus, ärtyvyys ja unettomuus. Vaikeissa tapauksissa voi ilmetä seuraavia oireita: derealisaatio, depersonalisaatio, kuulon herkistyminen, raajojen tunnottomuus ja kihelmöinti, valo-, melu- ja kosketusyliherkkyys, hallusinaatiot tai epileptiset kohtaukset (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset).

*Rebound-ilmiö:* Lääkehoidon lopettamisen yhteydessä potilaalla voi ilmetä ohimenevä tila, jossa oireet, jotka alun perin johtivat bentsodiatsepiinien käyttöön, palaavat entistä voimakkaampina. Siihen voi liittyä myös muita oireita, kuten mielialan vaihtelua, ahdistuneisuutta tai unihäiriöitä ja levottomuutta. Koska vieroitusoireiden/rebound-ilmiön todennäköisyys kasvaa, jos hoito lopetetaan äkillisesti, suositellaan annoksen pienentämistä vähitellen (ks. kohta 4.2). On tärkeää, että potilas tietää rebound-ilmiön mahdollisuudesta, jotta minimoitaisiin oireiden aiheuttama ahdistuneisuus, mikäli niitä ilmenee lääkkeen käytön loppuessa.

### Psyykkiset ja paradoksaaliset reaktiot

Bentsodiatsepiinien käyttöön tiedetään liittyvän seuraavia reaktioita: levottomuus, kiihtyneisyys, ärtyvyys, aggressiivisuus, harhaluulot, raivokohtaukset, painajaiset, hallusinaatiot, psykoosit, epätarkoituksenmukainen käyttäytyminen ja muut käyttäytymishäiriöt. Jos tällaisia reaktioita ilmenee, valmisteen käyttö on lopetettava. Reaktiot ovat todennäköisimpiä lapsilla ja iäkkäillä potilailla.

### Amnesia

Bentsodiatsepiinit saattavat aiheuttaa anterogradista amnesiaa. Sitä ilmenee useimmiten useiden tuntien kuluttua valmisteen ottamisesta ja riskin vähentämiseksi potilaan on sen vuoksi varmistettava, että hän voi nukkua keskeytyksettä 7–8 tunnin ajan.

### Apuaineet

Tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

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

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

### Opioidit:

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

Alpratsolaami hidastaa imipramiinin puhdistumaa. Samanaikaisesti käytetty alpratsolaami suurentaa imipramiinin ja desipramiinin pitoisuuksia plasmassa.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia voi ilmaantua sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka vaikuttavat alpratsolaamin metaboliaan. Lääkeaineet, jotka estävät eräitä maksaentsyymejä, erityisesti sytokromi P450 3A4:ää (CYP3A4), voivat suurentaa alpratsolaamin pitoisuutta plasmassa ja lisätä sen vaikutusta. Tulokset alpratsolaamilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista, *in vitro* -tutkimuksista ja samalla tavoin metaboloituvien lääkkeiden kliinisistä tutkimuksista viittaavat siihen, että alpratsolaamilla on eriasteisia yhteisvaikutuksia monien lääkkeiden kanssa. Yhteisvaikutusasteen ja olemassa olevan tiedon perusteella on annettu seuraavat suositukset:

- Alpratsolaamia ei pidä käyttää samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:ää salpaavien atsolytyyppisten sieni-infektiolääkkeiden, kuten ketokonatsolin, itrakonatsolin, posakonatsolin ja vorikonatsolin kanssa.
- Varovaisuutta on noudatettava ja alpratsolaamiannoksen pienentämistä tulee harkita, kun potilas saa alpratsolaamin kanssa samanaikaisesti nefatsodonia, fluvoksamiinia tai simetidiiniä.
- Varovaisuutta on noudatettava ja alpratsolaamiannoksen pienentämistä tulee harkita myös silloin, kun alpratsolaamia annetaan yhdessä fluoksetiin, dekstropropoksifeenin, ehkäisytablettien, sertraliinin, diltiatseemin ja makrolidiantibioottien, kuten erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin ja troleandomysiinin, kanssa.
- Yhteisvaikutukset HIV-proteaasin estäjien (kuten ritonaviiri) kanssa ovat monimutkaisia ja ajasta riippuvaisia. Pienet ritonaviiriannokset vähensivät huomattavasti alpratsolaamin puhdistumaa, pidensivät sen eliminaation puoliintumisaikaa ja muuttivat sen kliinistä tehoa. Pitkäaikaisessa altistuksessa CYP3A-induktio korvaa tämän estovaikutuksen. Tämä yhteisvaikutus edellyttää alpratsolaamiannoksen muuttamista tai alpratsolaamihoidon keskeyttämistä.

- Suurentuneita digoksiinipitoisuuksia plasmassa on havaittu samanaikaisen alpratsolaamin käytön aikana etenkin iäkkäillä, yli 65-vuotiailla potilailla. Tämän vuoksi potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti alpratsolaamia ja digoksiinia, tulee seurata mahdollisten digoksiinitoksisuuteen liittyvien oireiden havaitsemiseksi.

Alpratsolaamia on käytettävä varoen, kun sitä annetaan samanaikaisesti muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa. Keskushermostoa lamaava vaikutus saattaa voimistua, kun alpratsolaamia käytetään samanaikaisesti psykoosilääkkeiden (neuroleptien), unilääkkeiden, anksiolyyttien/sedatiivien, joidenkin masennuslääkkeiden, opioidien, epilepsialääkkeiden, anesteettien tai sedatiivisten H1-antihistamiinien kanssa. Opioidien käytön yhteydessä esiintyvä euforia voi voimistua ja voimistaa psyykkistä riippuvuutta.

Alkoholi voimistaa bentsodiatsepiinien vaikutusta. Siksi alpratsolaamia saavaa potilasta on varoitettava mahdollisesta additiivisesta vaikutuksesta, joka vaikuttaa tarkkuutta vaativista tehtävistä suoriutumiseen.

Sisapridi saattaa väliaikaisesti lisätä bentsodiatsepiinien vaikutusta nopeuttamalla niiden imeytymistä.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Kohorttitutkimuksista saadut laajat tiedot viittaavat siihen, että ensimmäisen raskauskolmanneksen aikainen altistuminen bentsodiatsepiinille ei lisää vakavan epämuodostuman riskiä. Eräissä varhaisissa epidemiologisissa tapaus-verrokkitutkimuksissa on kuitenkin todettu suurentunut huulisuu-lakihalkioiden riski. Tulokset osoittivat, että bentsodiatsepiinille altistuneen äidin riski saada huulisuu-lakihalkiolapsi oli alle 2/1000 verrattuna tällaisten epämuodostumien yleiseen odotettavissa olevaan riskiin väestössä, joka on suunnilleen 1/1000.

Kun suuria bentsodiatsepiiniannoksia on käytetty toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana, on todettu sikiön aktiivisten liikkeiden määrän vähentymistä ja sikiön sydänrytmien vaihtelua.

Jos hoitoa on lääketieteellisistä syistä jatkettava raskauden viimeisen kolmanneksen aikana, jopa pienillä annoksilla voidaan havaita velton lapsen oireyhtymää, kuten aksiaalista hypotoniaa, ja imemisvaikeuksia, jotka voivat hidastaa painonnousua. Nämä oireet ovat korjautuvia, mutta saattavat kestää 1–3 viikkoa valmisteen puoliintumisajasta riippuen. Käytettäessä suuria annoksia vastasyntyneellä voi esiintyä hengityslamaa tai apneaa ja hypotermiaa. Lisäksi vastasyntyneellä voidaan todeta vieroitusoireita, kuten ylikihtyvyyttä, kiihtyneisyyttä ja vapinaa muutama päivä synnytyksen jälkeen, vaikka velton lapsen oireyhtymää ei havaittaisikaan. Vieroitusoireiden ilmeneminen syntymän jälkeen riippuu lääkineen puoliintumisajasta.

Kun nämä seikat otetaan huomioon, alpratsolaamin käyttöä raskauden aikana voidaan harkita, jos käyttöaihetta ja annostusta noudatetaan tarkasti.

Jos alpratsolaamihoidon jatkaminen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana on tarpeen, suuria annoksia on vältettävä ja vastasyntyntä on tarkkailtava vieroitusoireiden ja/tai velton lapsen oireyhtymän varalta.

##### Imetys

Alpratsolaami erittyy pieninä määrinä äidinmaitoon. Alpratsolaamin käyttöä imetysaikana ei suositella.

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

Sedaatio, muistamattomuus, heikentynyt keskittymiskyky ja lihastoimintojen heikentyminen voivat vaikuttaa haitallisesti ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. 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.

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä käytössä raportoidut haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutusten yleisyys esitetään 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 esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Umpieritys				Hyperprolaktinemia*
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Vähentynyt ruokahalu		
Psyykkiset häiriöt	Masentuneisuus	Sekavuus, desorientaatio, alentunut sukupuoli-vietti, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus, lisääntynyt sukupuoli-vietti*	Mania* (ks. kohta 4.4), hallusinaatio*, raivonpuuskat*, kiihtyneisyys*, lääkeriippuvuus	Hypomania*, aggressiivisuus*, vihamielisyys*, ajatusharhat*, psykomotorinen yliaktiivisuus*, väärinkäyttö*
Hermosto	Sedaatio, uneliaisuus, ataksia, muistin huononeminen, puheen puuroutuminen, huimaus, päänsärky	Tasapainohäiriö, koordinaation häiriöt, keskittymisvaikeudet, liikaunisuus, letargia, vapina	Amnesia	Autonomisen hermoston oireet*, dystonia*
Silmät		Näön hämärtyminen		
Ruoansulatuselimistö	Ummetus, suun kuivuus	Pahoinvointi, oksentelu		Ruoansulatuselimistön häiriöt*
Maksa ja sappi				Hepatiitti*, maksan toimintahäiriö*, keltaisuus*
Iho ja ihonalainen kudos		Dermatiitti*		Angioedeema*, valoherkkyysoireet*
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihasteikkous	
Munuaiset ja virtsatiet			Pidätyskyvyttömyys*	Virtsaumpi*
Sukupuolielimet ja rinnat		Seksuaalinen toimintahäiriö*	Kuukautisten epäsäännöllisyys*	
Yleisoireet ja antopaikassa	Voimattomuus, ärtyvyys		Vieroitusoireyhtymä*	Ääreisturvotus*

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
todettavat haitat				
Tutkimukset		Painon lasku tai nousu		Kohonnut silmänpaine*

\*Markkinoille tulon jälkeen raportoitu

Alpratsolaamin käyttö (myös hoitoannoksina) voi johtaa fyysisen riippuvuuden syntymiseen: hoidon lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita tai rebound-ilmion. Psykkistä riippuvuutta voi ilmetä. Bentsodiatsepiinien väärinkäyttöä on raportoitu (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon 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

Kuten muidenkin bentsodiatsepiinien kohdalla, yliannostuksen ei pitäisi olla hengenvaarallista ellei samanaikaisesti käytetä muita keskushermostoa lamaavia aineita (alkoholi mukaan lukien).

Minkä tahansa lääkkeen yliannostuksen hoidossa on pidettävä mielessä, että potilas on saattanut ottaa useita eri lääkeaineita.

Oraalisten bentsodiatsepiinien yliannostuksen jälkeen potilas on yritettävä saada oksentamaan (tunnin kuluessa), jos hän on tajuissaan. Jos potilas on tajuton, hänelle on suoritettava mahahuuhtelu hengitystiet suojattuina. Jos mahan tyhjennyksestä ei ole apua, potilaalle on annettava lääkehiiltä imeytymisen vähentämiseksi. Tehohoidossa on kiinnitettävä erityistä huomiota hengitykseen ja sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaan.

Bentsodiatsepiinien yliannostus ilmenee tavallisesti eriasteisena keskushermoston lamaantumisenä, ja oireet voivat vaihdella uneliaisuudesta koomaan. Lievissä tapauksissa oireita voivat olla uneliaisuus, sekavuus ja letargia. Vakavammissa tapauksissa oireita voivat olla ataksia, hypotonia, hypotensio, hengityslama, harvoin kooma ja hyvin harvoin kuolema.

Flumatseniili voi olla käyttökelpoinen vastalääkkeenä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: bentsodiatsepiinijohdokset, ATC-koodi: N05BA12

Alpratsolaami on bentsodiatsepiini, jonka rakenteeseen on lisätty triatsolirengas. Alpratsolaami sitoutuu GABA<sub>A</sub>-reseptoreihin ja vahvistaa siten GABA-järjestelmän vaikutuksia. Sen anksiolyyttinen vaikutus alkaa nopeasti ja lievittää yleisiä ahdistuneisuusoireita, kuten hermostuneisuutta, levottomuutta ja jännittyneisyyttä. Kuten muillakin bentsodiatsepiineilla, alpratsolaamilla on

anksiolyttisten ominaisuuksien lisäksi sedatiivisia, unta edistäviä, lihaksia relaksoivia ja antikonvulsivisia ominaisuuksia.

Alpratsolaami lyhentää REM-unta ja pidentää REM-latenssia suhteessa annoksen suuruuteen.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Alpratsolaamin biologinen hyötyosuus on noin 90 prosenttia. Alpratsolaamin imeytyminen hidastuu, jos se otetaan aterian yhteydessä, mutta tämä ei vaikuta imeytyvään lääkeainemäärään. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa annostuksesta, ja plasman lääkeainepitoisuus on suhteessa annetun annoksen suuruuteen. Noin 70 prosenttia annoksesta sitoutuu proteiiniin, puhdistuma on noin 1 ml/kg/min ja jakautumistilavuus noin 1 l/kg. Alpratsolaami ei aiheuta merkittävää entsyymi-induktiota.

Alpratsolaami metaboloituu tehokkaasti maksassa pääasiassa hapettumalla 4-hydroksialpratsolaamiksi ja alfahydroksialpratsolaamiksi. Nämä metaboliitit kulkeutuvat glukuronideina munuaisten kautta.

Alpratsolaamin puoliintumisaika eliminoitumisvaiheessa on noin 12 tuntia. Päämetaboliitit ovat biologisesti aktiivisia. Niiden puoliintumisaika on sama kuin alpratsolaamin ja niiden pitoisuudet pieniä, joten ne eivät vaikuta merkittävästi lääkkeen farmakologiseen tehoon. Maksan vajaatoiminta pidentää alpratsolaamin puoliintumisaikaa.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

### Mutageenisuus

Alpratsolaami ei ollut mutageeninen Ames-testissä *in vitro*. Alpratsolaami ei aiheuttanut kromosomipoikkeavuuksia *in vivo* rotan mikrotumatestissä suurimmallakaan testatulla annoksella 100 mg/kg, joka on 500-kertainen ihmisen suositeltuun enimmäisvuorokausiannokseen 10 mg/vrk verrattuna.

### Karsinogeenisuus

Alpratsolaamilla ei havaittu karsinogeenisia vaikutuksia kaksi vuotta kestäneissä tutkimuksissa, joissa rotille annettiin alpratsolaamia enintään 30 mg/kg/vrk (150-kertainen annos ihmisen enimmäisvuorokausiannokseen (10 mg/vrk) verrattuna) ja hiirille enintään 10 mg/kg/vrk (50-kertainen annos ihmisen enimmäisvuorokausiannokseen verrattuna).

### Hedelmällisyys

Alpratsolaami ei heikentänyt rotan hedelmöitymiskykyä suurimmallakaan tutkitulla annoksella 5 mg/kg/vrk, joka on 25 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositeltu enimmäisvuorokausiannos (10 mg/vrk).

### Vaikutukset silmiin

Kun rotille annettiin alpratsolaamia suun kautta 3, 10 tai 30 mg/kg/vrk (15–150-kertainen annos ihmiselle suositeltuun enimmäisvuorokausiannokseen 10 mg/vrk verrattuna) kahden vuoden ajan, havaittiin merkkejä kaihin (naarasrotat) ja sarveiskalvon verisuonittumisen (urosrotat) annoksesta riippuvasta lisääntymisestä. Näitä vauriota havaittiin vasta 11 kuukauden hoidon jälkeen.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Vedetön kolloidinen piidioksidi



Maissitärkkelys  
Magnesiumstearaatti  
Dokusaattinatrium  
Natriumbentsoaatti (E 211)  
Erytrosiini (E 127) (0,5 mg ja 1 mg tabletit)  
Indigokarmiini (E 132) (1 mg tabletti)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

## **6.5 Pakkaustyytit ja pakkaus koot**

*0,25 mg, 0,5 mg ja 1 mg tabletit:* 30 ja 100 tabletin läpipainopakkaus  
*2 mg tabletit:* 100 tabletin lasipurkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

*0,25 mg tabletit:* 9384  
*0,5 mg tabletit:* 9385  
*1 mg tabletit:* 9657  
*2 mg tabletit:* 10729

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

*Myyntiluvan myöntämisen päivämäärät:*

*0,25 mg ja 0,5 mg:* 3.12.1986

*1 mg:* 4.5.1988

*2 mg:* 12.6.1992

*Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:* 4.12.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.12.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

XANOR 0,25 mg tablett  
XANOR 0,5 mg tablett  
XANOR 1 mg tablett  
XANOR 2 mg tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

*0,25 mg tabletter:* En tablett innehåller 0,25 mg alprazolam.

*0,5 mg tabletter:* En tablett innehåller 0,5 mg alprazolam.

*1 mg tabletter:* En tablett innehåller 1 mg alprazolam.

*2 mg tabletter:* En tablett innehåller 2 mg alprazolam.

#### Hjälpämnen med känd effekt

*0,25 mg, 0,5 mg och 1 mg tabletter:* En tablett innehåller 96 mg laktosmonohydrat och 0,11 mg natriumbensoat (E 211).

*2 mg tabletter:* En tablett innehåller 192 mg laktosmonohydrat och 0,22 mg natriumbensoat (E 211).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

*0,25 mg tablett:* Vit, skårad tablett, märkt med ”Upjohn 29”.

*0,5 mg tablett:* Persikofärgad, skårad tablett, märkt med ”Upjohn 55”.

*1 mg tablett:* Violet, skårad tablett, märkt med ”Upjohn 90”.

*2 mg tablett:* Vit tablett med tre tvärgående skårar märkt med ”U94”.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Xanor är indicerat för symtomatisk korttidsbehandling av ångest hos vuxna.

Xanor är endast indicerat om ångesten är svår, funktionsnedsättande eller orsakar patienten mycket stora obehag.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

*Behandlingens längd:* Den lägsta möjliga effektiva dosen Xanor ska användas så kort tid som möjligt, högst i 2–4 veckor. Behovet för fortsatt behandling ska utvärderas ofta. Långvarig behandling rekommenderas inte. Risken för beroende kan öka med dosen och behandlingens längd (se avsnitt 4.4).

Läkemedelsbehandling av ångest ska alltid vara tilläggsterapi. Behandlingen ska i möjligaste mån inledas, uppföljas och avslutas av en och samma läkare. Man bör komma överens med patienten om behandlingens längd samt uppmärksamma patienten på de initiala biverkningarna.

## Dosering

### Vuxna

#### *Ångest*

Initialt ges 0,25–0,5 mg tre gånger dagligen, dosen ska individualiseras.  
Som underhållsdos ges 0,5–4 mg dagligen i delade doser.

### Särskilda patientgrupper

#### *Äldre*

Om patienten är äldre eller har nedsatt allmäntillstånd rekommenderas lägre doser (se avsnitt 4.4).

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

Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion eller med mild till måttligt nedsatt leverfunktion. Behandlingen är kontraindicerad hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3.).

### Pediatrik population

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

### Behandlingens avslutande

Xanor ska sättas ut genom att dosen gradvis minskas för undvikande av abstinenssymtom (se avsnitt 4.4).

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot bensodiazepiner, alprazolam eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Användningen av bensodiazepiner är också kontraindicerad hos personer som lider av myastenia gravis, allvarlig andningssvikt, sömnapné syndrom eller svårt nedsatt leverfunktion.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Behandlingens längd

Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt, högst 2–4 veckor (se avsnitt 4.2). En förlängning av behandlingstiden utöver detta ska inte ske utan att tillståndet 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 inte rekommendabelt att byta till en kortverkande bensodiazepin eftersom utsättningssymtom då kan utvecklas.

### Risk vid samtidig användning av opioider

Samtidig användning av Xanor och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker får sedativa som bensodiazepiner och liknande, såsom Xanor, endast förskrivas samtidigt till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är lämpliga.

Om det beslutas att förskriva Xanor samtidigt med opioider ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden vara så kort som möjligt (se avsnitt 4.2).

Patienterna ska följas noga för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Det

rekommenderas starkt att råda patienten och hans närstående att övervaka dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Särskild försiktighet bör iakttas vid förskrivning av bensodiazepiner till patienter som tidigare varit alkohol- eller läkemedelsmissbrukare (se avsnitt 4.5).

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande läkemedel ska inte förskrivas som enda behandling av depression då de kan orsaka eller öka risken för suicid. Xanor ska användas med försiktighet och ordineras endast i små mängder till patienter med tecken och symtom på depressivt tillstånd eller suicidala tendenser.

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

#### Äldre patienter

Bensodiazepiner och relaterade produkter ska ges med försiktighet till äldre patienter på grund av risken för sederande och/eller muskuloskeletal svaghet. Dessa effekter kan leda till fall, ofta med allvarliga konsekvenser i denna population. Generellt rekommenderas den lägsta effektiva dosen särskilt till äldre patienter eller patienter med nedsatt allmäntillstånd för att förhindra utvecklingen av ataxi eller översederande (se avsnitt 4.2).

#### Tolerans

Den sederande effekten av bensodiazepiner kan avta efter flera veckors upprepad användning.

#### Beroende

Användning av bensodiazepiner kan leda till utveckling av fysiskt och psykiskt beroende. Beroenderisken ökar allteftersom dosen och behandlingstiden ökar. Det finns också en ökad risk hos patienter som varit alkohol- eller läkemedelsmissbrukare. Läkemedelsberoende kan även uppstå vid terapeutiska doser och/eller hos patienter utan individuella riskfaktorer. Risken för läkemedelsberoende är högre när flera bensodiazepiner används samtidigt oavsett om de är avsedda att behandla ångest eller som sömnmedel.

Läkemedelsmissbruk är en känd risk med alprazolam och andra bensodiazepiner och patienterna ska följas noga under behandlingen för detta. Alprazolam kan användas för missbruk. Rapporter om överdoseringsrelaterade dödsfall har förekommit när alprazolam missbrukas tillsammans med andra medel som har depressiva effekter på centrala nervsystemet, såsom opioider, andra bensodiazepiner och alkohol. Dessa risker ska beaktas vid förskrivning av alprazolam till patienten. För att minska riskerna ska lägsta möjliga effektiva dos användas och patienten rådas om korrekt förvaring och kassering av oanvänt läkemedel (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt, 4.8 Biverkningar och 4.9 Överdoserings).

*Abstinenssymtom:* När fysiskt läkemedelsberoende har utvecklats kan abrupt utsättande orsaka abstinenssymtom (se avsnitt 4.2). Dessa kan vara huvudvärk, muskelsmärta, mycket svår ångest, spänning, rastlöshet, förvirring, irritation och sömnlöshet. I allvarliga fall kan följande symtom uppträda: derealisation, depersonalisation, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud och beröring, hallucinationer och epileptiska anfall (se avsnitt 4.8 Biverkningar).

*Reboundfenomen:* Vid utsättande av behandlingen kan ett övergående tillstånd inträffa där de symtom som ursprungligen föranlett behandling med bensodiazepiner återkommer i förstärkt form. Även andra symtom kan inträffa såsom humörsvängningar, ångest, sömnstörningar och rastlöshet. Eftersom risken för abstinenssymtom/reboundfenomen är större efter abrupt utsättning av behandlingen rekommenderas att dosen reduceras gradvis (se avsnitt 4.2). Det är viktigt att patienten känner till reboundfenomenet så att ångestinducerade symtom minimeras, om de uppkommer då användningen av läkemedlet avslutas.

### Psykiatriska och paradoxala reaktioner

Det är känt att användningen av bensodiazepiner är förknippad med följande reaktioner: rastlöshet, agitation, irritation, aggression, vanföreställningar, raseriutbrott, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och andra beteendestörningar. Om sådana reaktioner inträffas ska produkten sättas ut. Reaktionerna är vanligare hos barn och äldre patienter.

### Amnesi

Bensodiazepiner kan orsaka anterograd amnesi. Detta uppträder vanligtvis flera timmar efter att läkemedlet tagits och för att minska risken ska patienten därför se till att hen kan sova oavbrutet i 7–8 timmar.

### Hjälpämnen

Tabletterna innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

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

Särskild försiktighet bör iaktas vid behandling med läkemedel som hämmar andningsfunktionen såsom opioider (smärtstillande läkemedel, hostmediciner, substitutmedicinering) främst hos äldre patienter.

### Opioider:

På grund av den additiva depressiva effekten på centrala nervsystemet ökar samtidigt intag av opioider och sedativa som bensodiazepiner och liknande, såsom Xanor, risken för sedering, andningsdepression, koma och död. Dosering och den samtidiga behandlingens längd bör begränsas (se avsnitt 4.4).

Alprazolam minskar clearance av imipramin. Samtidig användning av alprazolam ökar koncentrationerna av imipramin och desipramin i plasma.

Farmakokinetiska interaktioner kan förekomma med sådana läkemedel som påverkar alprazolams metabolism. Läkemedel som hämmar vissa leverenzym, särskilt cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) kan öka koncentrationen av alprazolam i plasma och öka dess effekt. Resultat från kliniska studier med alprazolam, *in vitro*-studier och kliniska studier med läkemedel som metaboliseras på liknande sätt tyder på att alprazolam har interaktioner av varierande grad med många läkemedel. Baserat på graden av interaktioner och tillgängliga data har följande rekommendationer getts:

- Alprazolam ska inte användas samtidigt med potenta CYP3A4-hämmande läkemedel mot svampinfektioner av azoltyp, såsom ketokonazol, itraconazol, posakonazol och vorikonazol.
- Försiktighet ska iaktas och en dosreduktion ska övervägas då patienten samtidigt behandlas med alprazolam och nefazodon, fluvoxamin eller cimetidin.
- Försiktighet ska iaktas och en dosreduktion av alprazolam ska övervägas även då alprazolam ges tillsammans med fluoxetin, dextropropoxifen, p-piller, sertralin, diltiazem och makrolidantibiotika, som erytromycin, klaritromycin, telitromycin och troleandomycin.
- Interaktioner med HIV-proteashämmare (som ritonavir) är komplexa och tidsberoende. Låga doser ritonavir resulterade i en stor minskning av clearance av alprazolam, förlängde elimineringshalveringstiden och förändrade dess kliniska effekt. Vid lång exponering kompenserade CYP3A induktionen denna hämning. Denna interaktion förutsätter en justering av alprazolamdosen eller att alprazolambehandlingen avbryts.
- Ökade digoxinkoncentrationer i plasma har observerats vid samtidig användning av alprazolam, särskilt hos äldre patienter i åldern över 65 år. Patienter som samtidigt får alprazolam och digoxin

ska därför noggrant övervakas för att upptäcka symtom förknippade med digoxintoxicitet.

Alprazolam ska användas med försiktighet då det används samtidigt med andra CNS-dämpande medel. En sådan CNS-dämpande effekt kan förstärkas då alprazolam används samtidigt med antipsykotika (neuroleptika), sömnmedel, anxiolytika/sedativa läkemedel, vissa antidepressiva, opioider, antiepileptika, anestetika eller sedativa H1-antihistaminer. Eufori i samband med användning av opioider kan förvärras och förstärka det psykiska beroendet.

Alkohol förstärker effekten av bensodiazepiner. Därför ska patienter som får alprazolam varnas för den additiva effekten som kan påverka förmågan att klara av uppgifter som kräver precision.

Cisaprid kan övergående öka effekten av bensodiazepiner genom att öka dess absorption.

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

##### Graviditet

En stor mängd data baserade på kohortstudier visar att exponering av bensodiazepiner under första trimestern inte är associerad med en ökad risk för grava missbildningar. Dock har man i vissa tidiga epidemiologiska fall-kontrollstudier funnit en ökad risk för gomsfalt. Data indikerade att risken att få ett barn med gomsfalt efter att modern exponerats för bensodiazepiner är mindre än 2/1 000 jämfört med förekomsten av sådana missbildningar på ungefär 1/1 000 i den allmänna populationen.

Behandling med bensodiazepiner vid höga doser under den andra och/eller tredje trimestern av graviditeten har visat på en minskning av aktiva rörelser och oregelbunden hjärtrytm hos fostret.

Om behandlingen under den sista trimestern av graviditeten är nödvändig av medicinska skäl, kan även vid låga doser observera "floppy infant syndrome" med axial hypotoni och sugproblem vilket kan leda till en försämrad viktökning. Dessa symtom är reversibla men kan bestå i 1–3 veckor, beroende på hur lång halveringstid läkemedlet har. Vid höga doser kan andningsdepression eller apné och hypotermi hos nyfödda uppträda. Dessutom kan neonatala utsättningsymtom med hyperexcitabilitet, agitation och tremor observeras några dagar efter födseln även om "floppy infant syndrome" inte har observerats. Uppträdande av utsättningsymtom efter födseln är beroende av halveringstiden för läkemedlet.

Med tanke på dessa överväganden kan användning av alprazolam under graviditet övervägas om indikationen och doseringen följs strikt.

Om fortsatt behandling med alprazolam är nödvändig under sista trimestern av graviditeten ska höga doser undvikas och det nyfödda barnet övervakas för symtom på utsättningsymtom och/eller "floppy infant syndrome".

##### Amning

Alprazolam utsöndras i bröstmjölk i små mängder. Användning av alprazolam rekommenderas inte under amning.

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

Sedering, amnesi, nedsatt koncentrationsförmåga och försvagad muskelförmåga kan negativt påverka förmågan att köra bil och använda maskiner. Vid otillräcklig mängd sömn kan sannolikheten för försämrad uppmärksamhet vara större (se avsnitt 4.5).

## 4.8 Biverkningar

Eventuella biverkningar förekommer vanligtvis i början av behandlingen och försvinner vid fortsatt behandling eller dosreduktion.

Biverkningar som rapporterats i kliniska studier och erfarenhet efter marknadsintroduktion listas nedan efter organsystem och frekvens. Biverkningarnas frekvens anges enligt följande: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Endokrina systemet				Hyperprolaktinemi*
Metabolism och nutrition		Minskad aptit		
Psykiska störningar	Depression	Förvirringstillstånd, desorientering, nedsatt libido, ångest, insomni, nervositet, ökad libido*	Mani* (se avsnitt 4.4), hallucinationer*, raserianfall*, agitation*, läkemedelsberoende	Hypomani*, aggressivitet*, fiendlighet*, vanföreställningar*, psykomotorisk hyperaktivitet*, läkemedelsmissbruk*
Centrala och perifera nervsystemet	Sedering, somnolens, ataxi, försämrat minne, dysartri, yrsel, huvudvärk	Balansstörningar, koordinationssvårigheter, koncentrationssvårigheter, hypersomni, letargi, tremor	Amnesi	Obalans i autonoma nervsystemet*, dystoni*
Ögon		Dimsyn		
Magtarmkanalen	Förstoppning, muntorrhet	Illamående, kräkningar		Gastrointestinal sjukdom*
Lever och gallvägar				Hepatit*, onormal leverfunktion*, gulsot*
Hud och subkutan vävnad		Dermatit*		Angioödem*, fotosensitivitetsreaktion*
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelsvaghet	
Njurar och urinvägar			Inkontinens*	Urinretention*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Sexuell funktionsstörning*	Oregelbunden menstruation*	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Utmattning, irritabilitet		Utsättnings syndrom*	Perifert ödem*
Undersökningar		Viktminskning, viktökning		Ökat intraokulärt tryck*



\*Biverkningen rapporterade efter marknadsintroduktion

Användning av alprazolam (även vid terapeutiska doser) kan leda till utvecklande av ett fysiskt beroende: avslutande av behandlingen kan orsaka abstinenssymtom eller reboundfenomen. Psykiskt beroende kan uppstå. Missbruk av bensodiazepiner har rapporterats (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Som med andra bensodiazepiner bör överdosering inte vara livshotande om inte andra CNS-dämpande medel (inklusive alkohol) används samtidigt.

Vid behandling av överdosering av vilket läkemedel som helst bör man beakta att patienten kan ha tagit flera olika läkemedel.

Efter överdosering av orala bensodiazepiner ska patienten förmås framkalla kräkning (inom en timme), om hen är vid medvetande. Om patienten är medvetslös bör magsköljning utföras medan man skyddar luftvägarna. Om magsköljning inte hjälper ska aktivt kol ges för att minska absorptionen. Inom intensivvård ska särskild uppmärksamhet ägnas åt andning och kardiovaskulär funktion.

Överdoser av bensodiazepiner yttrar sig vanligtvis som CNS-depression i varierande grad, och symtomen kan variera från dåsighet till koma. I lindriga fall är symtomen dåsighet, förvirring och letargi. I mer allvarliga fall kan symtomen inkludera ataxi, hypotoni, hypotension, andningsdepression, i sällsynta fall koma och i mycket sällsynta fall död.

Flumazenil kan vara användbart som antidot.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Bensodiazepinderivat, ATC-kod: N05BA12

Alprazolam är en bensodiazepin med en triazolring kopplad till strukturen. Alprazolam binds till GABA<sub>A</sub>-receptorerna och ger därmed en potentiering av effekten av GABA-systemet. Dess anxiolytiska effekt sätter in snabbt och lindrar vanliga ångestsymtom såsom nervositet, rastlöshet och spänning. Liksom andra bensodiazepiner har alprazolam förutom anxiolytiska egenskaper även sedativa, sömnbefrämjande, muskelavslappande och antikonvulsiva egenskaper.

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

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den biologiska tillgängligheten av alprazolam är cirka 90 %. Samtidigt födointag fördröjer

absorptionen av alprazolam utan att påverka den absorberade mängden läkemedel. Maximal plasmakoncentration erhålls efter 1–2 timmar efter doseringen och läkemedelskoncentrationen är proportionell mot den givna dosen. Proteinbindningsgraden är cirka 70 %, clearance cirka 1 ml/min/kg och distributionsvolymen cirka 1 liter/kg. Alprazolam orsakar ingen påtaglig enzyminduktion.

Alprazolam metaboliseras effektivt i levern, främst genom hydroxylering till 4-hydroxi-alprazolam och alfa-hydroxi-alprazolam. Dessa metaboliter utsöndras i urinen som glukuronider.

Halveringstiden för alprazolam är i eliminationsfasen cirka 12 timmar. Huvudmetaboliterna är biologiskt aktiva. De har samma halveringstider som alprazolam och förekommer i låga koncentrationer, varför de inte nämnvärt bidrar till den farmakologiska effekten. Halveringstiden för alprazolam är förlängd vid nedsatt leverfunktion.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### Mutagenicitet

Alprazolam visade sig inte mutagent i *in vitro* Ames test. Alprazolam orsakade inte kromosomala avvikelser i *in vitro* mikronukleär analys hos råttor vid doser upp till den högsta testdosen på 100 mg/kg vilket är 500 gånger högre än maximalt rekommenderad human dygnsdos på 10 mg/dag.

#### Karcinogenicitet

Inga tecken på karcinogenicitet observerades under 2 år långa studier, där högst 30 mg/kg/dag alprazolam (150 gånger högre dos jämfört med den högsta humana dygnsdosen (10 mg/dag)) gavs till råttor och högst 10 mg/kg/dag (50 gånger högre dos jämfört med den högsta humana dygnsdosen) till mus.

#### Fertilitet

Alprazolam försämrade inte fertiliteten hos råttor med den högsta testdosen på 5 mg/kg/dag vilket är 25 gånger högre än den maximalt rekommenderade dagliga humana dygnsdosen (10 mg/dag).

#### Effekter på ögonen

När råttor behandlades med 3, 10 eller 30 mg/kg/dag oralt alprazolam (15–150 gånger högre än den maximalt rekommenderade humana dygnsdosen på 10 mg/dag) under två år så observerades en tendens till en dosrelaterad ökning av antalet katarakt (honor) och vaskularisering i hornhinnan (hanar). Dessa skador observeras först efter en behandling på 11 månader.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Hjälpämnen

Laktosmonohydrat  
Mikrokristallin cellulosa  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid  
Majsstärkelse  
Magnesiumstearat  
Dokusatnatrium  
Natriumbensoat (E 211)  
Erytrosin (E 127) (0,5 mg och 1 mg tabletter)  
Indigokarmin (E 132) (1 mg tabletter)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

*0,25 mg, 0,5 mg och 1 mg tabletter:* Tryckförpackningar med 30 och 100 tabletter  
*2 mg tabletter:* Glasburk med 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Nederländerna

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

*0,25 mg tabletter:* 9384  
*0,5 mg tabletter:* 9385  
*1 mg tabletter:* 9657  
*2 mg tabletter:* 10729

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

*Datum för det första godkännandet:*  
*0,25 mg och 0,5 mg:* 3 december 1986  
*1 mg:* 4 maj 1988  
*2 mg:* 12 juni 1992  
*Datum för den senaste förnyelsen:* 4 december 2008

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

28.12.2021