

13. marts 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Alprazolam "Krka d.d.", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

30757

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Alprazolam "Krka d.d."

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg eller 2 mg alprazolam.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Lactosemonohydrat, beregnet som lactose:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 0,25 mg tablet | 0,5 mg tablet | 1 mg tablet | 2 mg tablet |
| lactose | 85,98 mg | 87,31 mg | 89,97 mg | 179,94 mg |

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

0,25 mg tabletter: Hvide til råhvide, runde, bikonvekse tabletter med affasede kanter. Tabletten har en delekærv på den ene side og er præget med 0.25 på den anden side, 7 mm i diameter. Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge, ikke for at dele tabletten i to lige store doser.

0,5 mg tabletter: Svagt lyserøde, marmorerede, runde, bikonvekse tabletter med affasede kanter. Tabletten har en delekærv på den ene side og er præget med 0.5 på den anden side, 7 mm i diameter. Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge, ikke for at dele tabletten i to lige store doser.

1 mg tabletter: Svagt grønblå til lyseblå, marmorerede, runde, bikonvekse tabletter med affasede kanter. Tabletten har en delekærv på den ene side og er præget med 1 på den anden side, 7 mm i diameter. Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge, ikke for at dele tabletten i to lige store doser.

2 mg tabletter: Hvide til råhvide, runde, bikonvekse tabletter med affasede kanter og delekærv på begge sider. Tabletten er præget på med 2 på den ene side af delekærven på begge sider af tabletten, 9 mm i diameter. Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge, ikke for at dele tabletten i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Alprazolam er indiceret til symptomatisk korttidsbehandling af angst hos voksne.

Alprazolam er kun indiceret, når lidelsen er alvorlig eller invaliderende eller udsætter patienten for udtalte problemer.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Behandlingsvarighed*

Alprazolam bør anvendes i den lavest mulige effektive dosis, i kortest mulig tid og i højst 2-4 uger. Behovet for fortsat behandling bør regelmæssigt revurderes. Langtidsbehandling anbefales ikke. Risikoen for afhængighed kan stige med dosis og behandlingsvarighed (se pkt. 4.4).

Den optimale dosering bør fastsættes individuelt i overensstemmelse med symptomernes sværhedsgrad og den enkelte patients respons på behandlingen.

Det er vigtigt at udvise forsigtighed hos patienter, hvor dosisøgning er påkrævet, for at undgå bivirkninger.

Farmakologisk behandling af angst bør altid være adjuvant.

Hvis det er muligt, bør behandlingen initieres, overvåges og afsluttes af den samme læge.

**Angst**

Den initiale dosis er 0,25‑0,5 mg tre gange dagligt. Dosis bør tilpasses individuelt. Vedligeholdelsesdosis er 0,5-3 mg dagligt fordelt på flere doser.

*Ældre og patienter, som er følsomme over for alprazolams sederende virkning*

Den initiale dosis er 0,25 mg 2‑3 gange dagligt ved behandling af angst, og dosis kan, om nødvendigt, øges gradvist.

Hos ældre kan der opstå forvirring, hvis der anvendes for høje doser.

*Nedsat leverfunktion*

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4). Alprazolam er kontraindiceret ved svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

*Nedsat nyrefunktion*

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Alprazolams sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Derfor frarådes alprazolam til denne population.

*Seponering af behandling*

Dosis bør nedtrappes gradvist for at undgå abstinenssymptomer (se pkt. 4.4).

I tilfælde af pludselig seponering af behandlingen med benzodiazepiner kan der forekomme paræstesi, perceptuelle forstyrrelser og depersonalisation i løbet af en eller flere uger.

I tilfælde af pludselig seponering af benzodiazepiner er der også blevet rapporteret om abstinenssymptomer i form af let dysfori og søvnløshed, samt mave- og muskelkramper, opkastning, svedeture og tremor. I nogle tilfælde er der også blevet rapporteret om krampeanfald (se pkt. 4.8).

Administration

Til oral anvendelse.

Tabletterne kan tages med eller uden mad. Tabletterne bør sluges sammen med en lille mængde væske.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for alprazolam eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Myasthenia gravis.
* Svær respirationsinsufficiens.
* Søvnapnøsyndrom.
* Svær leverinsufficiens.
* Akut forgiftning fremkaldt af alkohol eller andre midler, der undertrykker centralnervesystemet.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Behandlingsvarighed*

Behandlingsvarigheden bør være så kort som mulig og højst 2-4 uger (se pkt. 4.2). Forlængelse af behandlingstiden herudover bør ikke ske uden en revurdering af situationen.

Ved behandlingens start kan det være hensigtsmæssigt at informere patienten om, at behandlingen vil være af begrænset varighed og at forklare præcist, hvordan dosis nedsættes gradvist. For kortvirkende benzodiazepiner er der tegn på, at abstinens­symptomer kan forekomme inden for doseringsintervallet, specielt når dosis er høj. Når der anvendes langtidsvirkende benzodiazepiner, er det vigtigt at informere patienten om ikke at skifte til korttidsvirkende benzodiazepiner, fordi der kan udvikles abstinenssymptomer.

Særlige patientgrupper

*Pædiatrisk population*

Alprazolams sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Derfor frarådes alprazolam til denne population.

*Nedsat nyre- og leverfunktion*

Forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion eller mild til moderat leverinsufficiens. Alprazolam er kontraindiceret til behandling af patienter med svær leverinsufficiens, idet benzodiazepiner kan fremskynde udviklingen af encephalopati.

*Ældre og svækkede patienter*

Benzodiazepiner og andre tilsvarende lægemidler bør anvendes med forsigtighed til ældre, da sedation og/eller muskelsvaghed kan øge risikoen for faldulykker, ofte med alvorlige konsekvenser i denne population. Det anbefales, at ældre og/eller svækkede patienter generelt behandles med den laveste effektive dosis for at undgå udvikling af ataksi eller oversedering (se pkt. 4.2).

*Respirationsinsufficiens*

Hos patienter med kronisk respirationsinsufficiens bør der også anvendes en lavere dosis på grund af risikoen for respirationsdepression.

*Alkohol- eller medicinmisbrug i anamnesen*

Benzodiazepiner bør anvendes med yderste forsigtighed hos patienter med alkohol- eller medicinmisbrug i anamnesen (se pkt. 4.5).

*Depression/selvmordsadfærd*

Benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende midler bør ikke anvendes som monoterapi til behandling af depression, da dette kan fremskynde eller øge risikoen for selvmord. Hos patienter med tegn og symptomer på depression eller suicidale tendenser, bør alprazolam derfor anvendes med forsigtighed, og mængden af udskrevet medicin bør begrænses.

Hos patienter med depression i alprazolam-behandling er der blevet rapporteret om tilfælde af hypomani og mani.

*Psykoser*

Benzodiazepiner bør ikke anvendes til primær behandling af psykoser.

Risiko ved samtidig anvendelse af opioider

Samtidig anvendelse af alprazolam og opioider kan medføre udtalt sedation, respirations­depression, koma og dødsfald. Grundet disse risici, bør samtidig ordination af sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller lignende lægemidler, som f.eks. alprazolam og opioider, kun gives til patienter, hos hvem der ikke er andre behandlingsmuligheder. Hvis det besluttes at ordinere alprazolam samtidig med opioider, skal den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingstiden skal være så kort som mulig (se også generelle dosisanbefalinger under pkt. 4.2).

Patienterne bør overvåges tæt for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I den forbindelse anbefales det på det kraftigste at informere patienterne og deres omsorgspersoner (når det er relevant) om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Tolerance

Den hypnotiske virkning af benzodiazepiner kan aftage i nogen grad ved gentagen anvendelse over en periode på nogle få uger.

Afhængighed

Anvendelse af benzodiazepiner kan føre til udvikling af fysisk og psykisk afhængighed.

Risikoen for afhængighed øges ved højere dosis og længerevarende behandling. Risikoen er også større for patienter med alkohol-, narkotika- eller medicinmisbrug i anamnesen. Medicinafhængighed kan forekomme ved terapeutiske doser og/eller hos patienter uden individualiseret risikofaktor. Der er en øget risiko for medicinafhængighed ved samtidig anvendelse af flere benzodiazepiner, uanset om indikationen er angstdæmpning eller sedering.

Abstinenssymptomer

Ved fysisk afhængighed, vil pludselig seponering af behandlingen ledsages af abstinenssymptomer. Abstinenssymptomer kan omfatte hovedpine, muskelsmerter, svær angst, spænding, rastløshed, forvirring, søvnløshed, irritabilitet, dysfori. I svære tilfælde kan der forekomme derealisation, depersonalisation, lydoverfølsomhed, følelsesløshed og snurrende fornemmelse i ekstremiteterne, muskel- og mavekramper, opkastning, svedtendens, tremor, overfølsomhed over for lys, lyd og berøring, hallucinationer eller krampeanfald. Abstinenssymptomerne kan vise sig flere dage efter behandlingsophør. Dosis bør nedsættes gradvist ved ophør af behandling med alprazolam.

Misbrug

Medicinmisbrug er en kendt risiko ved alprazolam og andre benzodiazepiner, og patienterne bør derfor overvåges, når de får alprazolam. Alprazolam kan være genstand for misbrug. Der er rapporteret om dødsfald i forbindelse med overdosering, når alprazolam misbruges sammen med andre CNS-depressiva herunder opioider, andre benzodiazepiner og alkohol. Disse risici bør overvejes ved ordinering eller udlevering af alprazolam. Disse risici kan reduceres ved at give patienterne den lavest effektive dosis og rådgive dem om korrekt opbevaring og bortskaffelse af ubrugt lægemiddel (se pkt. 4.2, 4.8 og 4.9).

Recidiv, angst og søvnløshed

Efter behandlingsophør kan der forekomme et forbigående syndrom, hvor de symptomer, som oprindelig forårsagede behandling med benzodiazepiner, vender tilbage i stærkere grad end fra begyndelsen. Syndromet kan ledsages af andre reaktioner, inklusive humørsvingninger, angst eller søvnforstyrrelser og rastløshed. Da risikoen for abstinens-/recidivfænomenet er større ved pludseligt ophør med behandling, anbefales det, at dosis nedsættes gradvis.

Det er vigtigt, at patienten informeres om, at der kan forekomme recidivsymptomer ved behandlingsophør, for så vidt som muligt at mindske patientens følelse af ubehag. Ved pludseligt ophør med benzodiazepiner kan der forekomme paræstesi, perceptuelle ændringer og overfølsomhed i en eller flere uger. I nogle tilfælde er der rapporteret om krampeanfald.

Psykiatriske og paradoksale reaktioner

Reaktioner som rastløshed, agitation, irritabilitet, aggression, vrangforestillinger, raseri, mareridt, hallucinationer, psykoser, upassende opførsel og andre adfærdsmæssige bivirkninger kan forekomme ved brug af benzodiazepiner. Skulle nogle af disse bivirkninger opstå, bør behandling seponeres. Disse bivirkninger forekommer oftere hos børn og ældre. Der bør udvises forsigtighed ved ordination af benzodiazepiner til patienter med borderline eller asociale personlighedsforstyrrelser.

Amnesi

Benzodiazepiner kan fremkalde anterograd amnesi. Tilstanden opstår oftest flere timer efter indtagelse af præparatet, og det er derfor vigtigt, at patienten får 7‑8 timers uforstyrret søvn for at nedsætte risikoen (se pkt. 4.8).

Dextropropoxyfen

Samtidig behandling med dextropropoxyfen bør undgås på grund af risikoen for respirationsdepression.

*Særlige advarsler vedrørende hjælpestofferne*

Alprazolam "Krka d.d." indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakodynamiske interaktioner

*Psykotropiske lægemidler*

Da der kan forekomme øget CNS-depression, bør alprazolam anvendes med forsigtighed ved samtidig behandling med andre CNS-depressiva såsom antipsykotika (neuroleptika), hypnotika, sedativa, nogle antidepressiva, narkotiske analgetika, antiepileptika, anæstetika og sederende antihistaminer. Samtidig anvendelse med narkotiske analgetika, kan forstærke eufori, hvilket kan medføre øget psykisk afhængighed.

*Alkohol*

Samtidig indtagelse af alkohol anbefales ikke. Samtidig anvendelse med alkohol forstærker alprazolams sederende virkning.

*Opioider*

Samtidig anvendelse af sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller lignende lægemidler som f.eks. alprazolam, og opioider, øger risikoen for sedering, respirations­depression, koma og dødsfald pga. den additive CNS-deprimerende virkning. Det er nødvendigt at begrænse dosis og anvende den kortest mulige behandlingstid (se pkt. 4.4).

*Clozapin*

Samtidig anvendelse med clozapin kan øge risikoen for respiratorisk stop og/eller hjertestop.

Farmakokinetiske interaktioner

*CYP3A4-hæmmere*

Da alprazolam metaboliseres af CYP3A4‑leverenzym kan lægemidler, der hæmmer dette enzym, forstærke aktiviteten af alprazolam samt øge koncentrationen af alprazolam. Alprazolam bør anvendes med forsigtighed til patienter, som tager CYP3A4‑enzym­hæmmere, og det bør overvejes at reducere dosis.

Data fra kliniske studier med alprazolam, *in vitro*-studier og studier med lægemidler, der metaboliseres af de samme enzymer, viste forskellige grader af interaktion, og mulige interaktioner, som alprazolam har med mange lægemidler.

Itraconazol er en potent CYP 3A4-hæmmer, der øger biotilgængeligheden af alprazolam og forlænger alprazolams eliminationshalveringstiden. Data fra et klinisk studie, hvor raske frivillige forsøgspersoner fik itraconazol 200 mg/dag og 0,8 mg alprazolam, viste, at biotilgængeligheden blev forøget 2‑3 gange, og eliminationshalveringstiden blev forlænget til ca. 40 timer. Der er også set ændringer af den psykomotoriske funktion under påvirkning af alprazolam. Itraconazol kan forstærke den CNS-deprimerende virkning af alprazolam, så seponering af behandling med itraconazol kan svække alprazolams virkning.

Samtidig anvendelse af alprazolam og stærke CYP3A4-hæmmere, såsom itraconazol, ketoconazol, voriconazol og hiv-proteasehæmmere, anbefales ikke. Hvis samtidig anvendelse af alprazolam og en potent CYP3A4-hæmmer anses for nødvendigt, bør alprazolam-dosis nedsættes til det halve eller en tredjedel.

Behandling med fluvoxamin øger halveringstiden for alprazolam fra 20 timer til 34 timer og fordobler koncentrationen af alprazolam i plasma. Ved kombinationsbehandling anbefales det at halvere alprazolam-dosis.

Fluoxetin har en moderat virkning på metabolismen af alprazolam, hvilket medfører forhøjede plasmakoncentrationer. Ved kombinationsbehandling vil den psykomotoriske virkning af alprazolam blive forstærket. Justering af dosis kan derfor være nødvendig.

Erythromycin hæmmer metabolisering af alprazolam, og koncentrationen af alprazolam i plasma stiger med ca. 50 %. Justering af dosis kan derfor være nødvendig.

Andre CYP3A4-hæmmere, som kan øge koncentrationen af alprazolam i plasma, er: clarithromycin, telithromycin, diltiazem og fluconazol. Justering af dosis kan være nødvendig.

Cimetidin nedsætter clearance af alprozolam, hvilket kan forstærke virkningen af alprazolam. Den kliniske signifikans af denne interaktion er endnu ikke klarlagt.

*CYP3A4-inducere*

Da alprazolam metaboliseres af CYP3A4, kan inducere af dette enzym forstærke metabolismen af alprazolam.

Interaktioner mellem hiv-proteasehæmmere (ritonavir) og alprazolam er komplekse og tidsafhængige. Lave doser af ritonavir fører til stærkt nedsat alprazolam-clearance ved at forlænge eliminationshalveringstiden og forstærke den kliniske virkning, når ritonavir anvendes i kort tid. Imidlertid udligner CYP3A-induktion denne hæmning ved langvarig eksponering for ritonavir. Denne interaktion kræver dosisjustering eller seponering af alprazolam-behandlingen.

Patienter i samtidig behandling med alprazolam og theofyllin får en signifikant lavere koncentration af alprazolam i plasma end patienter, der kun behandles med alprazolam. Det skyldes muligvis forøget metabolisme. Den kliniske signifikans af denne interaktion er endnu ikke klarlagt.

Data viste, at carbamazepin inducerer metabolismen af alprazolam, hvilket medfører en nedsat virkning. Den kliniske signifikans af denne interaktion er endnu ikke klarlagt. Der kan forekomme en lignende påvirkning, når rifampicin eller prikbladet perikum anvendes.

*Alprazolams påvirkning af andre lægemidlers farmakokinetik*

Der er blevet rapporteret øgede plasmakoncentrationer af digoxin ved samtidig indtagelse af 1 mg alprazolam dagligt, især hos ældre patienter (> 65 år). Derfor bør patienter, der får alprazolam og digoxin, nøje overvåges for tegn og symptomer på digoxinforgiftning.

Det er nødvendigt at informere patienterne om, at de skal være forberedte på en øget muskelafslappende virkning (risiko for fald), når alprazolam anvendes samtidig med muskelrelaksantia, især i begyndelsen af behandlingen.

*Lægemiddelkombinationer, der bør undgås*

Dextropropoxyfen kan hæmme metabolismen og reducere clearance af alprazolam, der medfører en stigning i plasmakoncentrationen af alprazolam, hvilket kan forstærke virkningen af alprazolam. Samtidig anvendelse med dextropropoxyfen bør undgås.

*Lægemiddelkombinationer, som kan kræve dosisjustering*

I starten af behandlingen med alprazolam kan imipramin og dets metabolit desmethylimipramin nå plasmakoncentrationer, der er 30 % højere, på grund af hæmning af metabolismen.

Nefazodon hæmmer den CYP3A4‑medierede oxidation af alprazolam, hvilket medfører en fordobling af plasmakoncentrationen af alprazolam og forstærker virkningen. Det bør overvejes at halvere dosis af alprazolam.

*Interaktioner, der bør overvejes i forbindelse med dosisjustering*

*Kontraceptiva:* Kontraceptiva kan hæmme metabolismen af benzodiazepiner og oxidationen af alprazolam, hvilket medfører højere doser af alprazolam i plasma og forstærker virkningen.

Omeprazol kan hæmme metabolismen af alprazolam, hvilket øger plasmakoncentrationen af alprazolam og forstærker virkningen.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

En stor mængde data baseret på cohorte-studier indikerer, at eksponering for benzodiazepin i første trimester ikke er forbundet med en øget risiko for alvorlige misdannelser. Nogle epidemiologiske studier med en tidlig case-kontrol har dog vist en øget risiko for læbe-gane-spalte. Data indikerede, at risikoen for at få et barn med læbe-gane-spalte efter eksponering af moderen med benzodiazepiner er mindre end 2/1.000. Til sammenligning er den forventede rate for denne defekt 1/1.000 i befolkningen som helhed.

Behandling med høje doser benzodiazepiner under andet og/eller tredje trimester af graviditeten, har vist et fald i aktiv føtal bevægelse og forandring i føtal hjerterytme.

Hvis behandling er tvingende nødvendig af medicinske grunde i den sidste del af graviditeten, kan der, selv ved lave doser, observeres floppy infant syndrom, såsom axial hypotoni og sutteproblemer, som medfører ringe vægtøgning. Disse tegn er reversible, men kan vare fra 1 op til 3 uger afhængig af præparatets halveringstid. Ved høje doser kan der opstå respiratorisk depression eller apnø og hypotermi hos nyfødte. Derudover kan der observeres neonatale abstinenssymptomer med hypereksitabilitet, agitation og tremor få dage efter fødslen, selvom der ikke blev observeret et floppy infant syndrom. Forekomsten af abstinenssymptomer efter fødslen er afhængig af substansens halveringstid.

På baggrund af disse data, kan anvendelse af alprazolam i graviditeten overvejes, hvis de terapeutiske indikationer og dosering nøje overholdes, og behandlingen er nødvendig. Læger, der ordinerer alprazolam til kvinder i den fødedygtige alder, bør råde dem til at afbryde behandlingen, hvis de er gravide eller planlægger at blive gravide. I betragtning af denne farmakologiske virkning kan alprazolam medføre hypotermi, hypotoni og moderat respirationsdepression hos nyfødte. Derfor anbefales behandling med alprazolm under graviditet kun i tilfælde af kritisk indikation. Desuden kan børn af mødre, der anvendte alprazolam i den sidste del af graviditeten, udvise abstinenssymptomer under postpartum-perioden.

Hvis behandling med alprazolam er nødvendig under sidste del af graviditeten, bør høje doser undgås og nyfødte bør overvåges for abstinenssymptomer og/eller floppy infant syndrom.

Hvis alprazolam blev anvendt under graviditeten, eller patienten blev gravid under behandlingen med alprazolam, bør hun advares om mulige bivirkninger hos den nyfødte.

Amning

Alprazolam udskilles i modermælk i små mængder. Det anbefales dog ikke, at kvinder tager alprazolam, mens de ammer. Det skal besluttes, om amning eller behandling med alprazolam skal ophøre/fortsætte, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Alprazolam "Krka d.d." påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Sedation, amnesi, nedsat koncentrationsevne og nedsat muskelfunktion kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Ved utilstrækkelig søvnvarighed kan sandsynligheden for nedsat årvågenhed øges. Patienter skal advares om denne risiko og rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner under behandlingen. Disse virkninger forstærkes af alkohol (se pkt. 4.5).

**4.8 Bivirkninger**

Følgende bivirkninger er observeret og rapporteret under behandling med alprazolam med følgende hyppigheder:

- Meget almindelig (≥ 1/10)

- Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

- Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

- Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

- Meget sjælden (< 1/10.000)

- Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

| **MedDRA**  **systemorganklasser** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| --- | --- | --- |
| **Det endokrine system** | Ikke kendt | Hyperprolaktinæmi\* |
| **Metabolisme og ernæring** | Almindelig | Nedsat appetit |
| Ikke kendt | Anoreksi, øget appetit |
| **Psykiske forstyrrelser** | Meget almindelig | Depression |
| Almindelig | Forvirring, desorientering, nedsat libido, angst, insomni, nervøsitet, øget libido\* |
| Ikke almindelig | Mani\* (se pkt. 4.4), hallucinationer\*, vrede\*, agitation\*, afhængighed |
| Ikke kendt | Hypomani\*, aggression\*, fjendtlighed\*, vrangforestillinger\*, psykomotorisk hyperaktivitet\*, medicinmisbrug\* |
| **Nervesystemet** | Meget almindelig | Sedation, døsighed, ataksi, hukommelsesforstyrrelser, dysartri, svimmelhed, hovedpine, omtågethed |
| Almindelig | Balanceforstyrrelser, koordinationsforstyrrelser, koncentrationsbesvær, hypersomni, letargi, tremor, stupor |
| Ikke almindelig | Amnesi |
| Ikke kendt | Forstyrrelser i det autonome nervesystem\*, dystoni\* |
| **Øjne** | Almindelig | Sløret syn |
| **Mave-tarm-kanalen** | Meget almindelig | Obstipation, mundtørhed |
| Almindelig | Kvalme |
| Ikke almindelig | Opkastning, diarré |
| Ikke kendt | Forstyrrelser i mave-tarm-kanalen\*, dysfagi |
| **Lever og galdeveje** | Ikke kendt | Hepatitis\*, unormal leverfunktion\*, gulsot\* |
| **Hud og subkutane væv** | Almindelig | Dermatitis\* |
| Ikke kendt | Angioødem\*, fotosensitivitet\* |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Ikke almindelig | Muskelsvaghed |
| **Nyrer og urinveje** | Ikke almindelig | Inkontinens\* |
| Ikke kendt | Urinretention\* |
| **Det reproduktive system og mammae** | Almindelig | Seksuel dysfunktion\* |
| Ikke almindelig | Uregelmæssig menstruation\* |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Meget almindelig | Træthed, irritabilitet |
| Ikke kendt | Perifere ødemer\* |
| **Undersøgelser** | Almindelig | Vægttab, vægtøgning |
| Ikke kendt | Øget intraokulært tryk\* |

\*bivirkninger, som er set efter markedsføring

*Depression*

Allerede eksisterende depression kan komme til udtryk hos følsomme personer under anvendelse af benzodiazepiner.

*Psykiatriske og "paradokse" reaktioner*

Reaktioner, såsom rastløshed, agitation, irritabilitet, ufølsomhed, vrangforestillinger, vrede, mareridt, hallucinationer, psykose, upassende opførsel og andre adfærdslidelser, kan forekomme under behandling med benzodiazepiner; især hos ældre patienter.

*Afhængighed*

Anvendelse (selv i terapeutiske doser) kan medføre udvikling af fysisk afhængighed. Afbrydelse af behandlingen kan medføre abstinens- eller recidivfænomen (se pkt. 4.4). Psykisk afhængighed kan forekomme. Misbrug af benzodiazepiner er rapporteret.

*Amnesi*

Anterograd amnesi kan forekomme selv ved terapeutiske doser, og risikoen stiger ved højere doser. Amnesi kan være ledsaget af upassende opførsel (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Som for andre benzodiazepiner skulle overdosering ikke være livstruende, medmindre de kombineres med andre CNS-depressiva (inklusive alkohol).

Ved behandling af overdosering med ethvert lægemiddel, skal man være opmærksom på, at flere stoffer kan være indtaget.

Symptomer

Overdosering af benzodiazepiner viser sig normalt ved forskellige grader af depression af centralnervesystemet, varierende fra sløvhed til koma. I lettere tilfælde omfatter symptomerne sløvhed, mental forvirring og letargi. I alvorligere tilfælde kan symptomerne omfatte ataksi, svimmelhed, dysartri, muskelsvaghed, hypotoni, hypotension, respirationsdepression, paradoksale reaktioner såsom agitation, aggression og hallucinationer. Mydriase og miose kan forekomme. Koma kan forekomme i sjældne tilfælde, og udfaldet kan i meget sjældne tilfælde være letalt.

Angst og hallucinationer er mere almindelige under behandlingen med alprazolam end for andre benzodiazepiner. Høje doser af alprazolam kan forårsage respirationsdepression og hypotension. Alprazolam kan forårsage krampeanfald og påvirkning af hjertet såsom takykardi. Hypotermi, kvalme og opkastning kan også forekomme.

Toksicitet

En dosis på 25‑50 mg i kombination med alkohol (2 ‰ i blodet) forårsagede letal forgiftning hos voksne. 0,3 mg/kg til et 8‑årigt barn forårsagede moderat forgiftning. Ligeledes forårsagede 10 mg alprazolam til et 13‑årigt barn moderat forgiftning. Hos voksne forsagede en dosis på 15 mg (med alkohol) alvorlig forgiftning, mens en dosis på 20‑40 mg forårsagede moderat forgiftning.

Behandling

Patienter med lette symptomer på forgiftning bør sove ud under lægelig observation. Ved alvorlig forgiftning med orale benzodiazepiner, bør der foretage maveskylning under beskyttelse af luftvejene, hvis patienten er bevidstløs. Hvis patienten er ved bevidsthed, bør der fremkaldes opkastning (inden for en time). Der bør gives aktivt kul for at reducere absorption, samt initieres understøttende tiltag i forhold til respiratoriske og kardiovaskulære funktioner.

Behandling med benzodiazepin‑antagonister (flumazenil) kan overvejes ved alvorlig forgiftning, og på grund af den længerevarende virkning af benzodiazepiner, anbefales uafbrudt infusion (se produktresuméet for flumazenin for oplysninger vedrørende dosering). Flumazenil kan øge risikoen for kramper. Igangsættelse af diurese eller hæmodialyse har ingen virkning.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anxiolytika, benzodiazepinderivat, ATC-kode: N05BA12.

Virkningsmekanisme

Alprazolam er en benzodiazepin med en triazolring føjet til strukturen. Alprazolam binder sig til benzodiazepin-receptorerne og forårsager således potensering af GABA-systemet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Alprazolam har en hurtig virkning på almindelige angstsymptomer såsom agitation, rastløshed og spænding. Døsighed er usædvanligt, når alprazolam anvendes ved terapeutiske doser. I angstdæmpende doser giver alprazolam normalt ingen eller kun lettere muskelsvaghed.

Alprazolam medfører en dosisafhængig reduktion af REM søvn og en forlængelse af REM latenstid.

Udviklingen af tolerance over for alprazolam er set for den sederende virkning, men ikke for den anxiolytiske virkning.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Biotilgængeligheden for alprazolam er ca. 90 %. Samtidig indtagelse af alprazolam og føde forsinker absorptionen af alprazolam, men det har ingen indflydelse på den absorberede mængde. Den maksimale plasmakoncentration efter fødeindtagelse er 1‑2 timer. Plasmakoncentrationen af alprazolam er proportional med den indgivne dosis.

Fordeling

70 % af alprazolam er bundet til serumproteiner. Clearance er ca. 1 ml/min./kg og fordelingsvolumet er ca. 1 l/kg.

Biotransformation

Alprazolam giver ingen eller lettere enzyminduktion. Alprazolam undergår betydelig metabolisme i leveren, hovedsagelig ved hydroxylering til metabolitterne alfa‑hydroxy‑alprazolam og 4‑hydroxy‑alprazolam. Disse metabolitter er glukuroniserede før elimination via urinen.

Elimination

Halveringstiden for alprazolam er ca. 12 timer. Metabolitter af alprazolam er biologisk aktive. Deres halveringstid for elimination er sammenlignelig med alprazolams, men på grund af deres lave koncentrationer i plasma, har de ikke indflydelse på den farmakologiske virkning.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Genotoksicitet og mutagenese

Alprazolam blev ikke fundet mutagent i Ames *in vitro* test. Alprazolam forårsagede ikke kromosomafvigelser hos rotter i *in vivo* mikronukleustesten ved den højest testede dosis på 100 mg/kg, som er 500 gange større end den maksimalt anbefalede daglige dosis til mennesker på 10 mg/dag.

Kronisk toksicitet og karcinogent potentiale

I et bioassay-studie med alprazolam, der forløb over 2 år, blev der ikke påvist karcinogent potentiale hos rotter, der fik doser på op til 30 mg/kg/dag (150 gange den maksimalt anbefalede daglige dosis til mennesker på 10 mg/dag) og hos mus, der fik doser på op til 10 mg/kg/dagligt (50 gange den maksimalt anbefalede daglige dosis til mennesker på 10 mg/dag).

Når rotter blev behandlet oralt med alprazolam med 3, 10 og 30 mg/kg/dag (15‑150 gange den maksimalt anbefalede daglige dosis til mennesker på 10 mg/dag) i 2 år, udviste de en tendens til dosisrelateret stigning i forekomsten af grå stær (hunrotter) og vaskularisering af cornea (hanrotter). Disse læsioner opstod først efter 11 måneders behandling.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Alprazolam påvirkede ikke fertiliteten i rotter ved de højest testede doser på 5 mg/kg/dag, som er 25 gange den maksimalt anbefalede daglige dosis til mennesker på 10 mg/dag. Der blev observeret en lille påvirkning i afkommets overlevelse efter fødslen, når hunrotter blev eksponeret for den samme dosis.

Alprazolam administreret i meget høje doser til drægtige rotter og kaniner medførte en øgning i føtal død, skeletale misdannelser og udviklingsproblemer hos afkommet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Hver 0,25 mg tablet indeholder:*

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Crospovidon (type A)

Povidon K 25

Magnesiumstearat (E470b)

Polysorbat 80

*Hver 0,5 mg tablet indeholder:*

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Crospovidon (type A)

Povidon K 25

Karmin (E120)

Magnesiumstearat (E470b)

Polysorbat 80

*Hver 1 mg tablet indeholder:*

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Crospovidon (type A)

Povidon K 25

Patentblå V (E131)

Magnesiumstearat (E470b)

Polysorbat 80

*Hver 2 mg tablet indeholder:*

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Crospovidon (type A)

Povidon K 25

Magnesiumstearat (E470b)

Polysorbat 80

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister (PVC/PE/PVDC//Alufolie).

Pakningsstørrelser: 10, 20, 30, 50, 60, 100 tabletter i en æske.

Perforeret enkeltdosisblister (PVC/PE/PVDC//Alufolie).

Pakningsstørrelser: 10×1, 20×1, 30×1, 50×1, 60×1, 100×1 tabletter i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

0,25 mg: 59475

0,5 mg: 59476

1 mg: 59477

2 mg: 59478

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

15. august 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

13. marts 2024