LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

21. juni 2019

PRODUKTRESUMÉ

for

Tafil, tabletter

0. D.SP.NR.
6091

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Tafil.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Alprazolam 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg og 2 mg.

Hjælpestoffer:
Tafil 0,25 mg, 0,5 mg og 1 mg indeholder 96 mg lactose.
Tafil 2 mg indeholder 192 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM
Tabletter.
0,25 mg tabletten er hvid, ellipseformet, oval og forsynet med delekærv.
Mærket "Upjohn 29" på den ene side og med delekærv på den anden side.

0,5 mg tabletten er pink, ellipseformet, oval og forsynet med delekærv.
Mærket "Upjohn 55" på den ene side og med delekærv på den anden side.

1 mg tabletten er lavendelblå, ellipseformet, oval og forsynet med delekærv.
Mærket "Upjohn 90" på den ene side og med delekærv på den anden side.

2 mg tabletten er hvid, kapselformet og forsynet med triplekærv på begge sider.
Mærket "U94" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Forbigående angst-og urotilstande. Ikke-psykotiske tilstande præget af angst, uro og depression. Panikangst med eller uden fobisk betinget undvigelsesadfærd, supplerende til psykiatrisk terapi.

4.2 Dosering og administration

Voksne:

Forbigående angst- og urotilstande. Ikke psykotiske tilstande præget af angst, uro og depression: 0,5 - 1,5 mg 3 gange dagligt.

Panikangst - med eller uden fobisk betinget undvigelsesadfærd, additiv beroligende medicin ved psykotiske tilstande:
Initialt 0,5-1 mg ved sengetid eller 0,5 mg 3 gange dagligt. Dosis bør justeres efter patientens behov med maksimal dosisøgning på 1 mg/dag hver 3.-4. dag.
Vedligeholdelsesdosis er sædvanligvis 1-2 mg 3-4 gange dagligt.

Behandlingsvarighed:
Behandlingsvarigheden bør ikke overstige 8-12 uger i alt, inklusive nedtrapningsperioden. Behandling i længere perioder bør kun foretages efter en revurdering af tilstanden. Det kan være hensigtsmæssigt ved behandlingens start at informere patienten om, at behandling vil være af begrænset varighed, og hvordan dosis nedsættes gradvist. Risikoen for afhængighed kan stige med dosis og behandlingsvarighed. Den laveste effektive dosis og varighed bør derfor anvendes, og behovet for fortsat behandling bør regelmæssigt revurderes (se pkt. 4.4).

Kroniske alkoholikere samt patienter, som ikke tidligere har taget psykofarmaka, har generelt behov for lavere doser end patienter, der har været behandlet med beroligende midler, antidepressiva eller hypnotika. Det anbefales at anvende laveste effektive dosis for at undgå ataksi og oversedering.

Seponering af behandling:
Dosis bør nedtrappes gradvist. Det anbefales at reducere døgndosis af alprazolam med højst 0,5 mg hver 3. dag. Hos nogle patienter kan det dog være nødvendigt med endnu langsommere nedtrapning.

Børn:
Tafil bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år, da der ikke er dokumentation for sikkerhed og effekt hos denne patientgruppe.

***Æ*ldre:**
Dosis bør reduceres, f.eks. 0,5-0,75 mg/dag givet i afdelte doser. Dosis kan øges gradvist ved behov, og hvis patienten tåler det.

Nedsat nyrefunktion:
Forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion (se punkt 4.4.). Dosis bør reduceres.

Hæmodialyse og moderat nedsat nyrefunktion giver ikke anledning til betydelige ændringer i farmakokinetikken.

Nedsat leverfunktion:
Metaboliseringen af alprazolam er forlænget hos patienter med alkoholisk leversygdom. Forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter med nedsat leverfunktion (se punkt 4.4.). Dosis bør reduceres.

4.3 Kontraindikationer

Tafil er kontraindiceret ved:

- Overfølsomhed over for alprazolam, andre benzodiazepiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Myastenia gravis.
- Søvnapnø.
- Svær leverinsufficiens, da der er risiko for provokering af encephalopati.
- Akut respirationsinsufficiens.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Samtidig anvendelse af benzodiazepiner og opioider kan medføre udtalt sedation, respirationsdepression, koma og dødsfald. Det er nødvendigt at begrænse dosis og anvende den kortest mulige behandlingstid.

Særlige patientgrupper:
Tafil bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år, da der ikke er dokumentation for sikkerhed og effekt hos denne patientgruppe.

Forsigtighed skal udvises ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion eller mild til moderat leverinsufficiens. Dosis bør nedsættes.

Især hos ældre og/eller svækkede patienter bør den laveste effektive dosis anvendes for at undgå udvikling af ataksi og oversedering. Vedrørende ældre, se pkt. 4.2.

Benzodiazepiner og andre tilsvarende lægemidler bør anvendes med forsigtighed hos ældre, da sedation og / eller muskelsvaghed kan øge risikoen for faldulykker, ofte med alvorlige konsekvenser for denne population.

Benzodiazepiner bør anvendes med yderste forsigtighed til patienter med tidligere stof- eller alkoholmisbrug (se pkt. 4.5).

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 alvorlig depression eller angst i forbindelse med depression. Hos patienter med tegn og symptomer på depression eller suicidale tendenser, bør alprazolam derfor anvendes med forsigtighed, og mængden af udskrevet medicin bør begrænses.

Panikangst er blevet forbundet med alvorlig primær og sekundær depressionslidelse og et øget antal indberetninger om selvmord blandt ubehandlede patienter. De samme forholdsregler bør derfor gælde, når der anvendes højere doser af Tafil til behandling af patienter med panikangst, som for andre antipsykotika, der anvendes til behandling af patienter med depression eller ved begrundet mistanke om selvmordstanker eller planer.

Patienter med kronisk lungeinsufficiens bør have nedsat dosis på grund af risiko for respirationsdepression og apnø.

Tolerance:
Den sedative effekt kan nedsættes i nogen grad efter gentagen anvendelse i nogle uger.

Afhængighed:
Anvendelse af benzodiazepiner kan føre til udvikling af fysisk og psykisk afhængighed. Som ved andre benzodiazepiner øges risikoen for afhængighed ved højere dosis og længerevarende brug. Patienter med en anamnese med medicin- eller alkoholmisbrug eller med udprægede personlighedsforstyrrelser er i en større risikogruppe end andre. Farmakoafhængighed kan forekomme ved terapeutiske doser og/eller hos patienter uden individuel risikofaktor. Der er en øget risiko for farmakoafhængighed ved samtidig brug af flere benzodiazepiner, uanset om indikationen er angstdæmpning eller sedering. 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).

Hvis psykisk afhængighed er udviklet vil pludselig seponering af benzodiazepiner inklusive alprazolam fremkalde abstinenssymptomer. Abstinenssymptomerne kan være let dystoni, søvnforstyrrelser, hovedpine, muskelsmerter, ekstrem angstfølelse, spænding, rastløshed, forvirring og irritabilitet. I svære tilfælde kan følgende symptomer forekomme: derealisation, svigtende selvopfattelse, overfølsomhed over for lyd, paræstesier i ekstremiteterne, overfølsomhed over for lys, støj og fysisk kontakt, hallucinationer, epileptiske anfald, mave- og muskelkramper, opkastning, svedtendens, tremor og krampeanfald (se pkt. 4.2 og 4.8).

Rediciv søvnløshed og angst: Et forbigående syndrom, hvor de symptomer, som førte til behandlingen med benzodiazepin, kommer igen i forværret form, kan forekomme ved behandlingsophør. Det kan forekomme sammen med andre reaktioner, herunder humørsvingninger, angst eller søvnforstyrrelser og rastløshed. Eftersom risikoen for recidivfænomenet er større ved pludselig behandlingsophør, anbefales det at dosis nedsættes gradvist.

Behandlingsvarighed
Behandlingens varighed bør være så kort som muligt (se pkt. 4.2), afhængig af indikationen, men bør ikke overstige 4 uger for søvnløshed og 8-12 uger for angst, inklusive nedtrapningsperiode. Behandling ud over denne periode bør ikke ske uden revurdering af patienten.

Det kan være hensigtsmæssigt ved behandlingens start, at informere patienten om, at behandlingen vil være af begrænset varighed og at forklare præcist, hvordan dosis nedsættes gradvist. Det er vigtigt, at patienten informeres om risikoen for recedivfænomenet for derved at minimere angsten for sådanne symptomer, hvis de skulle forekomme, mens behandlingen aftrappes. Der er for kortvirkende benzodiazipiner tegn på, at abstinenssymptomerne kan ses inden for doseringsintervallet, specielt når dosis er høj.

Det er vigtigt at advare om, at et skift fra langtidsvirkende benzodiazepiner til kortvirkende benzodiazepiner kan medføre, at der udvikles abstinenssymptomer.

Psykiatriske og "paradoksale" reaktioner:
Reaktioner som rastløshed, ophidselse, irritabilitet, aggressivitet, 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.

Amnesi:
Benzodiazepiner kan fremkalde anterograd amnesi. Tilstanden opstår oftest flere timer efter indtagelse af præparatet, og det er derfor vigtigt at patienten får uforstyrret søvn i 7-8 timer, for at nedsætte risikoen.

Tafil indeholder lactose. Tafil bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Benzodiazepiner har en CNS deprimerende additiv effekt, herunder respirationsdepression, når de administreres sammen med opioider, alkohol eller andre CNS-depressiva (se pkt. 4.4).

Samtidig indtagelse af alkohol anbefales ikke.
Lægemidler der påvirker den respiratoriske funktion, herunder opioider (analgetika, hostestillende midler, substitutionsbehandling) bør anvendes med særlig forsigtighed, især hos ældre patienter.
Hvis tabletterne indtages i kombination med opioidanalgetika, kan der også forekomme øgning af eufori, hvilket kan forstærke psykisk afhængighed.

Alprazolam bør anvendes med forsigtighed i kombination med andre CNS-depressiva. Den beroligende virkning på centralnervesystemet kan blive forstærket ved samtidig brug af antipsykotika (neuroleptika), anxiolytika/sedativa, visse antidepressive præparater, opioider, antikonvulsiva, beroligende H1-antihistaminer.

Den sederende virkning forstærkes ligeledes af hypnotika, antiepileptika, anæstetika, og clonidin.
Hvis alprazolam administreres sammen med lægemidler, der hæmmer leverenzymet CYP3A4, kan der forekomme farmakokinetiske interaktioner.
Samtidig anvendelse af Alprazolam og stærke CYP3A4-hæmmere, herunder svampemidler af azoltypen (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), proteasehæmmere og visse makrolider (erythromycin, clarithromycin og telithromycin) bør foretages med forsigtighed og en betydelig dosisreduktion bør overvejes.

Antiepileptika:
Alprazolams omsætningshastighed øges af carbamazepin, phenytoin, rifampicin, og andre stoffer som inducerer CYP3A4. Samtidig administration af sådanne stoffer kan resultere i nedsat terapeutisk effekt af alprazolam.

Alprazolams omsætningshastighed nedsættes af stoffer som hæmmer CYP3A4 som cimetidin, clarithromycin, clozapin, diltiazem, erythromycin, fluoxetin, fluvoxamin, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, ritonavir og grapefrugtjuice. Samtidig administration af sådanne stoffer kan resultere i øget farmakologisk effekt af alprazolam. Nedsættelse af alprazolamdosis kan blive nødvendigt.

Interaktioner mellem HIV-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir) og alprazolam er komplekse og tidsafhængige. Lave doser af ritonavir fører til stærkt nedsat alprazolamclearance, forlænger eliminationshalveringstiden og forstærker den kliniske effekt. Imidlertid udligner CYP3A-induktion denne hæmning ved langvarig eksponering for ritonavir. Denne interaktion kræver dosisjustering eller seponering af Tafil.

Der anbefales forsigtighed, hvis alprazolam anvendes samtidigt med propoxyphen eller orale antikontraceptiva.

Digoxin:
Der er rapporteret stigning i plasmakoncentrationer af digoxin ved samtidig brug af 1 mg alprazolam daglig, især hos ældre (> 65 år). Derfor skal patienter, som er i samtidig behandling med alprazolam og digoxin, observeres nøje for symptomer på digoxintoksicitet.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet:
Alprazolam bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet. Alprazolam mistænkes for at forårsage svære fosterskader, hvis det administreres i første trimester.

En stor mængde data fra kohortestudier viser, at eksponering af benzodiazepiner i 1. trimester ikke udgør en øget risiko for alvorlige fostermisdannelser. Tidligere epidemiologiske case-kontrol studier har fundet, at der er øget risiko for læbeganespaltning.
Data antyder, at risikoen for at få et spædbarn med læbeganespaltning, efter at moderen har været eksponeret for benzodiazepiner, er mindre end 2/1.000 sammenlignet med en forventet hyppighed for sådanne defekter på cirka 1/1.000 hos den raske befolkning.
Behandling med benzodiazepiner i høje doser i 2. og 3. trimester af graviditeten har vist en nedsat bevægelse af fosteret samt en variation i hjerterytmen hos fosteret.
Hvis behandling af medicinske årsager skal administreres under den sidste halvdel af graviditeten, kan der selv ved lave doser observeres floppy infant syndrom, herunder aksial hypotoni og sutteproblemer, som medfører en nedsat vægtøgning hos spædbarnet. Disse symptomer er reversible, men kan vare i op til 1-3 uger alt efter benzodiazepinets halveringstid. Ved høje doser kan respiratorisk depression eller apnø og hypotermi forekomme hos nyfødte. Neonatale seponeringssymptomer som usædvanlig pirrelighed, uro og tremor kan observeres få dage efter fødslen, også selvom floppy infant syndrom ikke observeres. Seponeringssymptomerne kan genopstå efter fødslen afhængigt af produktets halveringstid.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker antikonception under behandlingen. I den forbindelse bør man være opmærksom på interaktion mellem p-piller og benzodiazepiner (jf. pkt. 4.5).

Hvis præparatet ordineres til en kvinde i fertil alder, bør hun tilskyndes til at kontakte sin læge vedrørende ophør med behandlingen, hvis hun ønsker at blive gravid eller mistænker graviditet.

Hvis behandling med alprazolam er nødvendig i den sidste del af graviditeten, bør høje doser undgås, og seponeringssymptomer og/eller floppy infant syndrom bør monitoreres hos den nyfødte.

Amning:
Tafil udskilles i human mælk i små mængder. Det anbefales ikke at Tafil anvendes i ammeperioden.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Mærkning.
Tafil kan på grund af bivirkninger (som sedation, amnesi, nedsat koncentration og nedsat muskelfunktion) påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i væsentlig grad. Disse virkninger kan forstærkes af alkohol. Hvis søvnperioden er utilstrækkelig, vil sandsynligheden for forringet opmærksomhed være større (se pkt. 4.5).

4.8 Bivirkninger

Den hyppigste bivirkning er døsighed, som forekommer hos flere end 10 % af de behandlede, men reduceres sædvanligvis efter nogle dage eller ved dosisreduktion.

Følgende bivirkninger er observeret og rapporteret under behandling med alprazolam med følgende frekvenser: 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 sjældne (<1/10.000), hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Infektioner og parasitære sygdomme Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Øvre luftvejsinfektioner
Blod og lymfesystem Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Øget tendens til blå mærker Agranulocytose
Det endokrine system Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra for-håndenværende data)	Hyperprolaktinæmi
Metabolisme og ernæring Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Øget appetit, nedsat appetit
Psykiske forstyrrelser Meget almindelig (≥1/10) Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Irritabilitet, depression, søvnforstyrrelser Øget eller nedsat libido, depersonalisation, søvnløshed, nervøsitet, derealisation, frygt, konfusion, desorientering, nedtrykt

	sindstilstand, angst
Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	Påvirkede drømme, agitation, snakkesaglighed, impulsivitet, vrede, aggression, hallucinationer, mani, psykomotorisk retardering, mareridt, rastløshed, bradyfreni, eufori, anhedoni, anorgasme, affektive forstyrrelser, panikangst, afhængighed
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Paradoksale lægemiddelreaktioner[2], fjendtlig opførsel, hypomani, abnorm tankegang, overdreven årvågenhed, ændret libido, medicinmisbrug*
Nervesystemet Meget almindelig (≥1/10)	Hovedpine, døsighed, nedsat hukommelse, svimmelhed, dysartri, ataksi, sedation
Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Paræstesi, dyskinesi, koordinationsbesvær, tremor, balanceforstyrrelser, koncentrationsbesvær, øget søvntrang, letargi
Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	Synkope, amnesi[3], kramper, klodsethed, smagsforstyrrelse, partielle krampeanfald, stupor
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Akatisi, kognitive forstyrrelser, vasomotoriske forstyrrelser, autonome anfald, dystoni, hyperaktivitet
Øjne Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Sløret syn
Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	Dobbeltsyn, synsforstyrrelse
Øre og labyrint Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Tinnitus
Hjerte Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Palpitationer
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Takykardi
Vaskulære sygdomme Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Hedeture

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum Almindelig (≥1/100 til <1/10) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra for-håndenværende data)	 Nasal kongestion, hyperventilation Luftvejsobstruktion
Mave-tarmkanalen Meget almindelig (≥1/10) Almindelig (≥1/100 til <1/10) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	 Mundtørhed, obstipation Øget spytsekretion, opkastning, abdominalt ubehag, diaré, kvalme, abdominalsmerter Nedsat spytsekretion
Lever og galdeveje Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	 Abnorm leverfunktion, gulsot, hepatitis
Hud og subkutant væv Almindelig (≥1/100 til <1/10) Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	 Hyperhidrose, dermatitis, kløe Udslæt Allergiske hudreaktioner, angioødem, fotosensibilitet
Knogler, led, muskler og bindevæv Almindelig (≥1/100 til <1/10) Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	 Muskeltrækninger, muskelspasmer, rygsmerter, artralgi, myalgi Muskuloskeletal stivhed, muskelsvaghed, ekstremitetssmerter Muskeltonusforstyrrelser
Nyrer og urinveje Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	 Inkontinens, enuresis, pollakisuri Urinretention, vandladningsbesvær
Det reproduktive system og mammae Almindelig (≥1/100 til <1/10)	 Seksuel dysfunktion Ejakulations-forstyrrelser, erektil

Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	dysfunktion, menstruationsforstyrrelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Meget almindelig (≥1/10) Almindelig (≥1/100 til <1/10) Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	 Træthed Ødem, asteni, brystsmerter Følelse af at være unormal, gangforstyrrelser, følelse af at være beruset, følelse af at være nervøs/anspændt, følelse af afslappethed, tømmermænd, influenzalignende symptomer, uvirkelighedsfølelse, træghed, tørst, abstinenssyndrom* Varmefølelse, perifert ødem
Undersøgelser Almindelig (≥1/100 til <1/10) Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	 Vægtøgning, vægttab Forhøjet bilirubin Forhøjet intraokulært tryk
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer Almindelig (≥1/100 til <1/10) Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	 Risiko for trafikulykker Fald, ekstremitetsskader, overdosis

*Bivirkning er set efter markedsføring

Brug (selv ved terapeutiske doser) kan føre til udvikling af fysisk afhængighed: Behandlingsophør kan medføre abstinens- eller recidivfænomener. Psykisk afhængighed kan forekomme. Der har været rapporteret misbrug af benzodiazepiner (se pkt. 4.4).
Ved brat ophør af behandlingen kan der optræde let dysfori, søvnforstyrrelser og kramper.

I mange af de spontane bivirkningsrapporter havde patienterne fået anden CNS medicin samtidig med alprazolam og/eller havde en underliggende psykisk sygdom. Patienter med borderline lidelse, tidligere voldelig eller aggressiv opførelse, eller alkohol- eller medicinmisbrugere kan have risiko for at få disse bivirkninger. Tilfælde af irritation, fjendtlighed og uønskede tanker er set i forbindelse med seponering af alprazolam hos patienter med posttraumatisk stress.

[1]Depression:
Allerede eksisterende depression kan afsløres under anvendelse af benzodiazepiner (se også pkt.4.4).

[2]Paradoksale lægemiddelreaktioner:

Reaktioner som rastløshed, ophidselse, irritabilitet, aggressivitet, vrangforestillinger, raseri, mareridt, hallucinationer, psykoser, upassende opførsel og andre adfærdsmæssige bivirkninger kan forekomme ved brug af benzodiazepiner. De kan være meget alvorlige med dette produkt. Disse bivirkninger ses oftere hos ældre.

[3]Amnesi:
Der kan optræde anterograd amnesi efter terapeutiske doser. Risikoen tiltager med stigende doser. Amnesien kan ledsages af uhensigtsmæssig adfærd (se også 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. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Ligesom for andre benzodiazepiner er overdosering ikke livstruende, medmindre de kombineres med andre CNS-depressiva (herunder alkohol).

Ved håndtering af overdosering af ethvert lægemiddel, bør man tage under overvejelse, at der kan være blevet indtaget flere forskellige midler.
Ved overdosering med benzodiazepiner oralt, anbefales det at fremkalde opkastning umiddelbart efter indtagelsen (inden for 1 time), hvis patienten er ved bevidsthed. Hvis patienten er bevidstløs, udføres i stedet tømning af mavesækken med sikring af frie luftveje gennem intubation. Hvis tømning af mavesækken ikke fører til en forbedring af patientens tilstand, skal der gives aktivt kul for at reducere absorptionen, som om nødvendigt efterlades i mavesækken sammen med laksans. Hvis den indtagne mængde vides at være stor, kan den stadig være virksom efter længere tid. Forceret diurese eller hæmodialyse kan ikke anvendes. Opmærksomheden skal specielt rettes mod åndedræts- og hjertekarfunktioner under intensiv behandling.

Overdosering med benzodiazepiner manifesterer sig almindeligvis ved grader af undertrykkelse af centralnervesystemet lige fra døsighed til koma. I milde tilfælde omfatter symptomerne døsighed, mental forvirring og letargi. I mere alvorlige tilfælde kan symptomerne omfatte ataksi, hypotoni, hypotension, nedsættelse af åndedrættet, i sjældne tilfælde koma og i meget sjældne tilfælde død.

Flumazenil kan være nyttig som antidot. Flumazenil kan anvendes som supplement til behandling af de respiratoriske og kardiovaskulære påvirkninger, der måtte være forbundet med overdosering.

4.10 Udlevering

A.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation
N 05 BA 12 – Anxiolytica, benzodiazepin-derivat.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber
Alprazolam er et triazolobenzodiazepin, der binder sig til specifikke benzodiazepinreceptorer i hjernen, lokaliseret til GABA-receptor-chloridkanal-komplekset. Herved forstærkes GABA-systemet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber
Absorption:
Absorberes hurtigt efter oral indgift.

Fordeling:
Maksimal plasmakoncentration opnås efter 1-2 timer og plasmakoncentrationen er proportional med den indgivne dosis. Proteinbindingsgraden er 70-80%.

Biotransformation:
Metaboliseres i leveren primært til de aktive metabolitter alfa-hydroxy-alprazolam og dimethyl-alprazolam. Metabolitterne findes i så lave plasmakoncentrationer, at de ikke har klinisk betydning.

Elimination:
Udskilles primært i urinen efter glucuronidering. Eliminationshalveringstiden er omkring 12 timer. Halveringstiden er forlænget ved nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata
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/dagligt.

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

Alprazolam påvirkede ikke fertiliteten i rotter ved de højest testede doser på 5 mg/kg/dagligt, som er 25 gange den maksimalt anbefalede daglige dosis til mennesker på 10 mg/dagligt.

Når rotter blev behandlet oralt med alprazolam med 3, 10, og 30 mg/kg/dagligt (15 til 150 gange den maksimalt anbefalede daglige dosis til mennesker på 10 mg/dagligt) 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.

I et toksicitetsforsøg med gentagen dosering hos hunde (12 måneder) og høj oral dosering blev der observeret kramper, som var dødelige i nogle tilfælde. Relevansen heraf for mennesker er uklar.

Prænatal eksponering af mus og rotter for benzodiazepiner, herunder alprazolam, er sat i forbindelse med adfærdsændringer senere i livet. Det er uvist, om disse forandringer har nogen betydning for mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Cellulose, mikrokrystallinsk; lactose; magnesiumstearat; majsstivelse; natriumbenzoat (E211); natriumdocusat; silica, kolloid vandfri.

0,5 mg: Erythrosin E127.
1 mg: Indigotin I E132, Erythrosin E127.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevante.

6.3 Opbevaringstid

0,25 mg: 2 år.
0,5 mg, 1 mg, 2 mg: 3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blister.

Pakningsstørrelser:
0,25 mg: 20, 50 og 100 stk.
0,5 mg: 20, 50 og 100 stk.
1 mg: 20, 50 og 100 stk.
2 mg: 20, 50 og 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

0,25 mg: 10403
0,50 mg: 10404

1 mg: 10405
2 mg: 13776

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

23. december 1983

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

21. juni 2019