

 23. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Alprazolam ”Krka”, depottabletter**

1. **D.SP.NR.**

 27827

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Alprazolam ”Krka”

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

0,5 mg

Hver depottablet indeholder 0,5 mg alprazolam.

1 mg

Hver depottablet indeholder 1 mg alprazolam.

2 mg

Hver depottablet indeholder 2 mg alprazolam.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 0,5 mg tabletter | 1 mg tabletter | 2 mg tabletter |
| Lactose  | 183,74 mg | 183,69 mg | 182,93 mg |

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Depottablet

*0,5 mg:* Grøn-gul, rund, let hvælvet.

*1 mg:* Hvid, rund, let hvælvet.

*2 mg:* Lyseblå, rund, let hvælvet.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

 Alprazolam er indiceret til symptomatisk korttidsbehandling af angst hos voksne

Alprazolam er kun indiceret, når lidelsen er alvorlig, invaliderende eller udsætter den enkelte patient for udtalte lidelser.

* 1. **Dosering og administration**

**Dosering**

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

Symptomatisk behandling af angst: Farmakologisk behandling af angst bør altid være adjuvant. Initialdosis 0,5 mg en gang daglig, individuelt tilpasset. Vedligeholdelsesdosis er 0,5-3 mg/dag fordelt på en eller to doser.

Til ældre patienter, patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion og til patienter, som er følsomme over for produktets sederende virkning er initial- og vedligeholdelsesdosis 0,5-1 mg daglig. Dosis kan om nødvendigt gradvist øges. Det anbefales, at daglige doser på mere end 3 mg indtages fordelt på to doser.

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

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).

Seponering af behandling: Dosis bør reduceres gradvist for at undgå abstinenssymptomer. Ved pludselig seponering af benzodiazepiner kan der forekomme paræstesier, perceptuelle forstyrrelser og depersonalisation inden for en til to uger. Der er blevet rapporteret om abstinenssymptomer i form af let dysfori eller insomni samt muskel- og mavekramper, opkastning, svedtendens og tremor i tilfælde af pludseligt behandlingsophør med benzodiazepiner. I nogle tilfælde er der også blevet rapporteret om krampeanfald (se pkt. 4.8).

Pædiatrisk population: Alprazolams sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Anvendelse af alprazolam frarådes derfor.

**Indgivelsesmåde**

Alprazolam "Krka" har en forlænget absorptionstid (5-11 timer) på grund af lægemiddelformen. På grund af lægemiddelformen skal tabletterne synkes hele og må ikke deles eller tygges.

* 1. **Kontraindikationer**
* Overfølsomhed over for alprazolam, andre benzodiazepiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Myasthenia gravis.
* Alvorlig respirationsinsufficiens.
* Alvorligt søvnapnøsyndrom.
* Alvorlig leverinsufficiens.
	1. **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 korttidsvirkende 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.

*Tolerance*

Den hypnotiske virkning af benzodiazepiner kan aftage noget ved gentagen brug over få uger.

*Afhængighed*

Anvendelse af benzodiazepiner kan medføre udvikling af fysisk og psykisk afhængighed af disse produkter. Risikoen for afhængighed stiger med dosis og behandlingsvarighed. Den er også større hos patienter med alkohol- og medicinmisbrug i anamnesen. Medicinafhængighed kan forekomme ved terapeutiske doser og/eller hos patienter uden individualiseret risikofaktor. Der er en øget risiko for medicinafhængighed ved kombineret anvendelse af flere benzodiazepiner uanset den anxiolytiske eller hypnotiske indikation.

*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).

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

*Abstinenssymptomer*

Når fysisk afhængighed er udviklet, vil brat seponering af behandlingen blive ledsaget af abstinenssymptomer. Disse symptomer kan være hovedpine, muskelsmerter, udtalt angst, spænding, rastløshed, konfusion, irritabilitet. I alvorlige tilfælde kan følgende symptomer forekomme: manglende realitetssans, depersonalisation, lydoverfølsomhed, følelsesløshed og snurrende fornemmelse i ekstremiteter, overfølsomhed overfor lys, lyd og fysisk kontakt, hallucinationer eller epileptiske krampeanfald. Abstinenssymptomer kan vise sig nogle dage efter behandlingsophør.

*Rebound angst*

Ved seponering af behandlingen kan der forekomme et forbigående syndrom, hvor de symptomer, som var årsagen til behandling med et benzodiazepin, vender tilbage i forstærket form. Syndromet kan ledsages af andre reaktioner herunder humørsvingninger, angst eller søvnforstyrrelser og rastløshed. Da risikoen for seponerings-/reboundsyndrom er større ved hurtig dosisreduktion eller pludselig afbrydelse af behandling, anbefales det, at dosis nedsættes gradvis (nedtrappes).

*Psykiatriske og paradoksale reaktioner*

Reaktioner som rastløshed, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vrangforestillinger, raseri, mareridt, hallucinationer, psykoser, upassende opførsel og andre adfærdsmæssige forstyrrelser kan forekomme ved anvendelse af benzodiazepiner. Hvis dette forekommer, bør lægemidlet seponeres. De forekommer med større sandsynlighed hos børn og ældre.

*Amnesi*

Benzodiazepiner kan inducere anterograd amnesi. Denne tilstand forekommer hyppigst flere timer efter indtagelse af præparatet (se også pkt. 4.8).

*Risici ved samtidig brug af opioider*

Samtidig brug af alprazolam og opioider kan resultere i sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig ordination af sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller lignende lægemidler, f.eks. alprazolam med opioider, forbeholdes patienter, for hvem alternative behandlingsmuligheder ikke er mulige. Hvis det besluttes at ordinere alprazolam samtidig med opioider, bør den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingsvarigheden bør være så kort som muligt (se også de generelle dosisanbefalinger under pkt. 4.2).

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

*Særlige patientgrupper*

Pædiatrisk population

Alprazolams sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Anvendelse af alprazolam frarådes derfor.

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion eller let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Benzodiazepiner er kontraindiceret til behandling af patienter med alvorlige leverlidelser, idet benzodiazepiner kan fremskynde udvikling af encephalopati.

Ældre

Hos ældre og/eller svækkede patienter anbefales det generelt at anvende den laveste effektive dosis for at udelukke udvikling af ataksi eller oversedering (se pkt. 4.2). Alprazolam skal anvendes med forsigtighed hos ældre patienter, da der er risiko for fald sekundært til den muskelafslappende virkning af benzodiazepiner.

Patienter med svær depression

Benzodiazepiner eller benzodiazepin-lignende stoffer bør ikke anvendes alene til behandling af depression, da de kan udløse eller øge risikoen for selvmord. Alprazolam bør derfor anvendes med forsigtighed og mængden af ordineret medicin bør begrænses hos patienter med tegn og symptomer på depressiv sygdom eller selvmordstendenser.

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

Respirationsinsufficiens

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

Psykoser

Benzodiazepiner er ikke egnede til primær behandling af psykoser.

*Særlige advarsler om hjælpestofferne*

Alprazolam "Krka" indeholder lactose.

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactose malabsorption.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakodynamiske interaktioner

*Psykofarmaka*

Forsigtighed bør udvises, hvis andre psykofarmaka anvendes samtidigt. Det kan medføre øget aktivitetssvækkelse af det centrale nervesystem, når tabletterne anvendes samtidigt med psykofarmaka såsom antipsykotika (neuroleptika), hypnotika, sedativa, visse antidepressive stoffer, opioider, antiepileptika, sedative H1-antihistaminer. Der skal udvises særlig forsigtighed med lægemidler, der undertrykker respirationsfunktioner, som f.eks. opioider (analgetika, antitussiva, substitutionsbehandling), især hos ældre. Når tabletterne tages samtidigt med opioider, kan der forekomme forstærket eufori, som kan medføre øget psykisk afhængighed.

*Opioider*

Samtidig brug af sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller lignende lægemidler, f.eks. alprazolam med opioider, øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død på grund af additiv CNS-undertrykkende virkning. Doseringen og varigheden ved samtidig anvendelse bør begrænses (se pkt. 4.4).

*Alkohol*

Kombinationen med alkohol forstærker den sedative virkning af alprazolam. Dette vil påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Indtagelse af alkohol frarådes under behandling med alprazolam.

*Clozapin*

I kombination med clozapin er der en forøget risiko for respirations- og/eller hjertestop.

*Muskelrelaksantia*

Når alprazolam anvendes under behandling med et muskelrelaksantium, kan der forventes øget muskelafslappende virkning (faldrisiko), især i begyndelsen af behandlingen med alprazolam.

Farmakokinetiske interaktioner

Der kan forekomme farmakokinetiske interaktioner, når alprazolam administreres sammen med lægemidler, der hæmmer leverenzymet CYP3A4 ved at øge plasmakoncentrationen af alprazolam.

*CYP3A4-hæmmere:*

Antimykotika: samtidig anvendelse af itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol og andre fungicide stoffer af azol-typen (potente CYP3A4-hæmmere) frarådes.

Der skal især udvises passende forsigtighed og en væsentlig dosisreduktion bør overvejes ved samtidig anvendelse af CYP3A4-hæmmere såsom HIV-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir), fluoxetin, dextropropoxyphen, orale kontraceptiva, sertralin, diltiazem eller makrolidantibiotika, såsom erythromycin, clarithromycin, telithromycin og troleandomycin.

Itraconazol, en potent CYP 3A4-hæmmer, øger AUC og forlænger eliminationshalveringstiden for alprazolam. I et studie, hvor raske frivillige forsøgspersoner fik itraconazol 200 mg/dag og 0,8 mg alprazolam, blev AUC 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-undertrykkende virkning af alprazolam og seponering af itraconazol kan svække alprazolams terapeutiske virkning.

Nefazodon, fluvoxamin og cimetidin: ved samtidig anvendelse af disse stoffer (CYP3A4-hæmmere) og alprazolam er forsigtighed påkrævet og en mulig reduktion af dosis af alprazolam bør overvejes.

Nefazodon hæmmer den CYP3A4-medierede oxidation af alprazolam, hvilket medfører en fordobling af plasmakoncentrationen af alprazolam og risiko for forstærket CNS-påvirkning. Ved kombinationsbehandling anbefales det derfor at nedsætte dosis af alprazolam til det halve af normaldosis.

Behandling med fluvoxamin forlænger halveringstiden for alprazolam fra 20 timer til 34 timer og fordobler plasmakoncentrationen af alprazolam. Ved kombinationsbehandling anbefales det at halvere dosis af alprazolam.

Cimetidin nedsætter clearance af alprazolam, hvilket muligvis kan forstærke virkningen. Den kliniske betydning af denne interaktion er ikke påvist.

*CYP3A4-inducere:*

Der kan forekomme en nedsat virkning af alprazolam hos patienter, der tager CYP3A4-inducere, som rifampicin, phenytoin, carbamazepin eller prikbladet perikum. I eliminationsfasen afhænger alprazolams plasmakoncentration af visse leverenzymers (især CYP3A4) metabolisering, og den nedsættes af lægemidler, der inducerer disse enzymer. Når behandling med prikbladet perikum eller behandling med andre CYP3A4-inducere pludselig stoppes, kan der opstå overdoseringssymptomer af alprazolam.

*Alprazolams påvirkning af andre lægemidlers farmakokinetik*

*Digoxin:*

Der er blevet rapporteret om stigning i digoxins plasmakoncentrationen ved samtidig indtagelse af 1 mg alprazolam daglig, især hos ældre. Derfor bør patienter, der behandles med alprazolam og digoxin samtidig, nøje overvåges for tegn og symptomer på digoxinforgiftning.

*Imipramin og desipramin:*

Det har været rapporteret, at samtidig administration af alprazolam (i doser på op til 4 mg/dag) og imipramin og desipramin medførte at steady-state plasmakoncentrationer for disse stoffer steg med henholdsvis 31 % og 20 %. Det vides endnu ikke om disse ændringer har klinisk betydning.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Hvis Alprazolam ”Krka” ordineres til en kvinde i den fødedygtige alder, bør kvinden informeres om at kontakte sin læge med henblik på seponering af lægemidlet, hvis kvinden har planer om at blive eller formoder at hun er gravid.

Store mængder data baseret på kohorte-studier indikerer, at eksponering for benzodiazepiner i tredje trimester ikke er associeret med en øget risiko for større misdannelser. Nogle tidlige *case-control*-studier har dog vist en øget incidens for læbe-gane-spalte. Data indikerer at risikoen for at få et barn med læbe-gane-spalte efter maternel eskponering for benzodiazepiner er mindre end 2/1000 i forhold til den forventede forekomst af sådanne misdannelser der er ca. 1/1000 hos den almindelige befolkning. Behandling med benzodiazepiner i høje doser i andet og/eller tredje trimester af graviditeten har vist en reduktion i fostrets aktive bevægelser og en forandring af hjerterytmen hos fosteret.

Hvis behandling er påkrævet af medicinske grunde i den sidste del af graviditeten, kan der selv ved lave doser ses floppy infant syndrom såsom aksial hypotoni, dårlig sutteevne resulterende i ringe vægtøgning. Disse tegn er reversible, men de kan vedvare fra 1 op til 3 uger i henhold til præparatets halveringstid. Ved høje doser kan der forekomme respirationsdepression eller apnø og hypotermi hos den nyfødte.

Der er endvidere set abstinenssymptomer hos den nyfødte med overekscitation, agitation og tremor få dage efter fødslen, selv om der ikke observeredes floppy infant syndrom. Forekomsten af abstinenssymptomer efter fødslen afhænger af substansens halveringstid.

På baggrund af disse data kan anvendelse af alprazolam under graviditet overvejes, hvis de terapeutiske indikationer og dosering nøje overholdes.

Hvis behandling med alprazolam er nødvendig i graviditetens sidste del, skal høje doser undgås og abstinenssymptomer og/eller floppy infant syndrom skal monitoreres hos den nyfødte.

Amning

Alprazolam udskilles i modermælk i lave koncentrationer. Alprazolam frarådes dog under amning.

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Alprazolam påvirker i væsentlig grad evnen til føre motorkøretøjer 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. Hvis søvnvarigheden er utilstrækkelig, vil sandsynligheden for forringet opmærksomhed være større (se pkt. 4.5).

* 1. **Bivirkninger**

Hvis der forekommer bivirkninger, observeres de som regel ved behandlingens start og forsvinder sædvanligvis ved fortsat behandling eller dosisreduktion. Den hyppigste bivirkning er sedation og søvnighed, som forekommer hos mere end 10 % af de behandlede.

Hyppigheden af bivirkninger defineres svarende til følgende konvention:

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)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** |  | **Ikke kendt** |
| **Det endokrine system** |  |  |  |  | Hyperpro-laktinæmi\* |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Nedsat appetit, øget appetit |  |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** | Depression | Konfusion, desorientering, nedsat libido, angst, insomni, nervøsitet, øget libido\*  | Mani\* (se pkt. 4.4), hallucinationer\*, raseri\*, agitation, afhængighed  |  | Hypomani\*, aggression\*, fjendtlig opførsel\*, vrangforestillinger\*, psykomotorisk hyperaktivitet\*, medicinmisbrug\* |
| **Nervesystemet** | Sedation, døsighed, ataksi, nedsat hukommelse, dysartri, svimmelhed, hovedpine  | Balance-forstyrrelser, koordinations-forstyrrelser, koncentrations­besvær, øget søvntrang, letargi, tremor | Amnesi, beruselsestilstand  |  | Forstyrrelser i det autonome nervesystem\*, nedsat årvågenhed, talevanskeligheder, dystoni\* |
| **Øjne** |  | Sløret syn |  |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Obstipation, mundtørhed  | Kvalme, opkastning  |  |  | Forstyrrelser i mave-tarm-kanalen\*, dysfagi |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  |  | Hepatitis\*, gulsot\*, unormal leverfunktion\* |
| **Hud og subkutane væv** |  | Dermatitis\* |  |  | Angioødem\*, fotosensibilitet\* |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  | Skeletmuskel-svaghed |  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Inkontinens\* |  | Urinretention\* |
| **Det reproduktive system og mammae** |  | Seksuel dysfunktion\* | Uregelmæssig menstruation\* |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administra-tionsstedet** | Træthed, irritabilitet |  |  |  | Perifert ødem\* |
| **Undersøgelser** |  | Vægtøgning, vægttab |  |  | Øget intraokulært tryk\* |

\*Bivirkninger er set efter markedsføring

*Amnesi*

Der kan opstå anterograd amnesi selv efter terapeutiske doser. Risikoen tiltager med stigende doser. Amnesien kan ledsages af uhensigtsmæssig adfærd (se også pkt.4.4).

*Depression*

Allerede eksisterende ubemærket depression kan, hos følsomme personer, afsløres under anvendelse af benzodiazepiner.

*Psykiske og paradoksale lægemiddelreaktioner*

Reaktioner, såsom rastløshed, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vrangforestillinger, raseri, mareridt, hallucinationer, psykoser, upassende opførsel og andre adfærdsmæssige bivirkninger, kan forekomme ved brug af benzodiazepiner. Disse bivirkninger ses oftere hos ældre.

*Afhængighed*

Anvendelse (selv i terapeutiske doser) kan medføre udvikling af fysisk afhængighed: afbrydelse af behandlingen kan medføre seponerings- eller rebound syndrom. Psykisk afhængighed kan forekomme. Der er rapporteret om misbrug af benzodiazepiner (se pkt. 4.4).

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 opførsel, eller alkohol- eller medicinmisbrugere kan have risiko for at få disse bivirkninger. Tilfælde af irritabilitet, fjendtlighed og uønskede tanker er set i forbindelse med seponering af alprazolam hos patienter med posttraumatisk stresslidelse.

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)

* 1. **Overdosering**

Almen information om toksicitet

Som for andre benzodiazepiner skulle overdosering ikke være livstruende, medmindre de kombineres med andre CNS-depressiva (inkl. alkohol). Ved behandling af overdosering med ethvert lægemiddel, skal man være opmærksom på, at flere stoffer kan være indtaget. Behandlingen skal tilpasses herefter.

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 konfusion og letargi. I alvorligere tilfælde kan symptomerne omfatte ataksi, hypotoni, hypotension, respirationsdepression, sjældent koma og meget sjældent død.

Behandling

Efter en overdosis af benzodiazepiner bør opkastning fremprovokeres (inden for 1 time), hvis patienten er ved bevidsthed eller ventrikelskylning under beskyttelse af luftvejene med intubation, hvis patienten er bevidstløs. Hvis der ikke er fordele ved ventrikeltømning, bør der administreres aktivt kul for at reducere absorptionen. Særlig opmærksomhed skal henledes på respirationsfunktion og kardiovaskulære funktioner på intensivafdeling. Forceret diurese og hæmodialyse over længere tid er uden virkning.

Flumazenil kan anvendes som antidot.

* 1. **Udlevering**

 A

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
	1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Benzodiazepinderivater,

ATC-kode: N 05 BA 12.

Som andre benzodiazepiner har alprazolam høj affinitet til benzodiazepins bindingssted i hjernen. Det fremmer den hæmmende virkning af gammaaminobutylsyre, som forårsager både præ- og postsynaptisk hæmning i det centrale nervesystem (CNS).

Alprazolam er et angstdæmpende lægemiddel. Ligesom andre benzodiazepiner har alprazolam, udover dets angstdæmpende egenskaber, sedative, hypnotiske, muskelsvækkende og antikonvulsive egenskaber.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter absorptionen er biotilgængeligheden 80 % eller mere. Maksimal plasmakoncentration opnås 5-11 timer efter peroral administration af Alprazolam "Krka" depottabletter.

Distribution

Efter en enkelt administration er plasmakoncentrationen direkte proportional med den administrerede dosis. *In vitro* bindes 70 % af alprazolam til serumproteiner.

Biotransformation

De vigtigste metabolitter af alprazolam, som genfindes i urin, er alfa-hydroxy-alprazolam og et benzophenonderivat. De vigtigste metabolitter i plasma er alfa-hydroxy-alprazolam og 4-hydroxy-alprazolam. Alprazolam metaboliseres hovedsageligt via CYP3A4.

Benzodiazepinderivatet er stort set inaktivt. Den biologiske aktivitet af alfa-hydroxy-alprazolam er sammenlignelig med alprazolams, mens 4-hydroxy-alprazolam udviser omtrent 10 gange mindre aktivitet.

Plasmakoncentrationerne af disse metabolitter er lave. Deres halveringstid synes at være af samme størrelsesorden som alprazolams. Derfor yder metabolitterne kun et begrænset bidrag til alprazolams biologiske aktivitet.

Elimination

Alprazolams gennemsnitlige halveringstid er mellem 12 og 15 timer. Alprazolam og dets metabolitter udskilles hovedsageligt med urinen.

Ældre

Hos ældre mænd kan den gennemsnitlige halveringstid være forlænget (ca. 16 t).

Nedsat leverfunktion

Den gennemsnitlige halveringstid er øget ved nedsat leverfunktion (ca. 19 t).

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Hos rotter, der havde fået alprazolam i 24 måneder, sås en tendens til dosisrelateret stigning i forekomsten af katarakt og vaskularisering af cornea hos hhv. hunner og hanner.

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

I karcinogenicitetsforsøg på rotter ved doser på op til 30 mg/kg/dag (150 gange den maksimale daglige dosis til mennesker på 10 mg/dag) og mus ved doser på op til 10 mg/kg/dag (50 gange den maksimale daglig dosis til mennesker) blev der ikke påvist potentiel karcinogenicitet.

Alprazolam administreret i høje doser til rotter og kaniner medførte en øgning i fødselsdefekter og føtal død.

Alprazolam var ikke mutagent i mikronucleustests hos rotter ved doser på op til 100 mg/kg, hvilket er 500 gange den maksimale anbefalede daglige dosis til mennesker på 10 mg/kg/dag. Alprazolam var heller ikke mutagent *in vitro*.

Alprazolam medførte ingen reduktion i fertilitet hos rotter ved doser på op til 5 mg/kg/dag, hvilket er 25 gange den maksimale anbefalede daglige dosis til mennesker.

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

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

0,5 mg

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Magnesiumstearat

Indigocarmin (E132)

Quinolingult (E104)

1 mg

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Magnesiumstearat

2 mg

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Magnesiumstearat

Indigocarmin (E132)

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

4 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakning (Al/Al)

Pakningsstørrelser: 20, 30, 60, 100 og 100 x 1 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**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)**

 0,5 mg: 48798

 1 mg: 48799

 2 mg: 48800

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 10. august 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 23. december 2024