Alprazolam Krka

KRKA

Depottablett 0,5 mg
(grön-gul, rund, lätt bikonvex. Diameter: 10,0 mm.)

Narkotikaklass: IV - Narkotika med medicinsk användning

Särskilt läkemedel

Ångestdämpande, lugnande medel

Aktiv substans:
Alprazolam

ATC-kod:
N05BA12

Läkemedel från KRKA omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:
Alprazolam Krka depottablett 0,5 mg, 1 mg och 2 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-06-28.

Indikationer

Alprazolam är indicerat för symtomatisk korttidsbehandling av ångest hos vuxna.

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

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet, andra bensodiazepiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- *Myastenia gravis*
- Svår respiratorisk insufficiens
- Svårt sömnapnésyndrom

- Svår leverinsufficiens

Dosering

Dosering

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

Symtomatisk behandling av ångest: Läkemedelsbehandling av ångest ska alltid vara ett adjuvans.
Initial dos är 0,5 mg en gång dagligen, individuellt anpassat. Som underhållsdos ges 0,5-3 mg per dag fördelat på 1-2 doser.

Till äldre patienter, patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion och patienter som är känsliga för den sedativa effekten av produkten, ges initial dos samt underhållsdos om 0,5-1 mg dagligen. Dosen kan gradvis ökas vid behov.
Dygnsdoser som överstiger 3 mg ska helst fördelas på 2 doseringstillfällen.
Hos äldre kan förvirringstillstånd uppträda vid för hög dosering.

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

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

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

Administreringssätt

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

Varningar och försiktighet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Risk vid samtidig användning av opioider
Samtidig användning av Alprazolam Krka och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Alprazolam Krka med opioider till patienter för vilka andra

behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva samtidigt med opioider, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se även allmänna dosrekommendationer i avsnitt Dosering).

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

Särskilda patientgrupper

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

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

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

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

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

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

Psykoser
Bensodiazepiner är inte effektiva vid primär behandling av psykoser.

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

Interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Psykofarmaka

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nefazodon hämmar den CYP3A4-medierade oxideringen av alprazolam, vilket fördubblar plasmakoncentrationen av alprazolam och en risk för ökade CNS-effekter. Vid kombinationsbehandling är det därför rekommenderat att alprazolamdosen halveras.
Behandling med fluvoxamin förlänger halveringstiden av alprazolam från 20 timmar till 34 timmar och fördubblar plasmakoncentrationen av alprazolam. Vid kombinationsbehandling är det därför rekommenderat att alprazolamdosen halveras.

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

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

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

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

Graviditet

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

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

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

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

Dessutom kan neonatala abstinensbesvär med hyperexitabilitet, oro och tremor observeras några dagar efter födseln även om ”*floppy infant sydrome*” inte har observerats. Uppkomsten av utsättningssymtom efter födseln beror på substansens halveringstid.
Sammanfattningsvis kan användande av alprazolam under graviditet övervägas, om terapeutisk indikation och dosering respekteras strikt.
Om behandling med alprazolam är nödvändig under graviditetens senare del bör höga doser undvikas och abstinensbesvär och/eller ”*floppy infant syndrome*” hos nyfödda monitoreras.

Amning

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

Trafik

Alprazolam har stor påverkan på förmågan att köra bil och använda maskiner. Sedering, amnesi, nedsatt koncentrationsförmåga och försämrad muskelfunktion kan påverka förmågan att köra bil och använda maskiner negativt. Vid otillräcklig sömnlängd ökar sannolikheten att uppmärksamhetsgraden sänks. Patienter ska varnas för dessa risker och rådas att inte köra bil eller använda maskiner under behandling. Dessa effekter potentieras av alkohol. Vid otillräcklig mängd sömn ökar risken att reaktionsförmågan försämras (se avsnitt Interaktioner).

Biverkningar

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

Biverkningsfrekvensen anges enligt följande indelning:
Mycket vanliga (≥ 1/10)
Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)
Mindre vanliga (≥ 1/1000, < 1/100)
Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1000)
Mycket sällsynta (< 1/10 000)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Endokrina systemet				Hyper-prolaktinemi
Metabolism och nutrition		Minskad aptit, ökad aptit		
Psykiska störningar	Depression	Förvirringstillstånd, desorientering, nedsatt libido, oro, insomnia, nervositet, ökad libido*	Mani* (se avsnitt Varningar och försiktighet), hallucinationer*, ilska*, agitation, läkemedels-beroende	Hypomani*, aggressivitet*, fientlighet*, vanföreställningar*, psykomotorisk hyperaktivitet*, läkemedels-missbruk*
Centrala och perifera nervsystemet		Balansstörningar, koordinations-svårigheter,	Amnesi, berusningskänsla	Obalans i autonoma nervsystemet*, nedsatt

	Sedation, somnolens, ataxi, försämrat minne, dysartri, yrsel, huvudvärk	koncentrationssvårigheter, hypersomni, letargi, tremor		reaktionsförmåga, talsvårigheter, dystoni*
Ögon		Dimsyn		
Magtarmkanalen	Förstoppning, muntorrhet	Illamående, kräkningar		Gastrointestinal sjukdom*, dysfagi
Lever och gallvägar				Hepatit*, gulsot*, onormal leverfunktion*
Hud och subkutan vävnad		Dermatit*		Angioödem*, fotosensitivitetsreaktion*
Muskulo-skeletala systemet och bindväv			Muskelsvaghet	
Njurar och urinvägar			Inkontinens*	Urinretention*
Reproduktions-organ och bröstkörtel		Sexuell dysfunktion*	Oregelbunden menstruation*	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Utmattning, irritabilitet			Perifert ödem*
Undersökningar		Viktminskning, viktökning		Ökat intraokulärt tryck*

*Biverkningen identifierade efter marknadsintroduktion

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

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

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

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

I många fall av de rapporterade biverkningarna hade patienter tagit andra CNS-läkemedel tillsammans med alprazolam och/eller hade en underliggande psykisk sjukdom. Patienter med borderline

-personlighetsstörning, våld- eller aggressionsproblematik i anamnesen, eller alkohol- eller drogmissbruk kan ha en ökad risk för dessa biverkningar. Efter avslutad behandling med alprazolam har fall av irritabilitet, fientlighet och påträngande tankar rapporterats hos patienter som lider av posttraumatiskt stressyndrom.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Allmän information om toxicitet
Liksom med andra bensodiazepiner torde överdosering inte utgöra någon livsfara såvida det inte kombineras med andra CNS-dämpande läkemedel (inklusive alkohol). Vid hantering av överdosering med alla slags läkemedel ska man tänka på att flera preparat kan ha tagits. Behandling ska anpassas efter detta.

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

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

Flumazenil kan vara användbart som antidot.

Farmakodynamik

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

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

Farmakokinetik

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

Distribution

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

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

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

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

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

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

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

Prekliniska uppgifter

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

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

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

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

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

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning
Varje depottablett innehåller 0,5 mg alprazolam
Varje depottablett innehåller 1 mg alprazolam
Varje depottablett innehåller 2 mg alprazolam

Hjälpämne med känd effekt:

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

Förteckning över hjälpämnen
Varje depottablett 0,5 mg innehåller:
Laktosmonohydrat
Hypromellos
Magnesiumstearat
Indigokarmin E 132
Kinolingult E 104

Varje depottablett 1 mg innehåller:
Laktosmonohydrat
Hypromellos
Magnesiumstearat

Varje depottablett 2 mg innehåller:
Laktosmonohydrat
Hypromellos
Magnesiumstearat
Indigokarmin E 132

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
4 år.

Särskilda förvaringsanvisningar
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion
Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Depottablett.

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

2 mg: ljusblå, rund, lätt bikonvex.

Förpackningsinformation

Depottablett 0,5 mg grön-gul, rund, lätt bikonvex. Diameter: 10,0 mm.
20 tablett(er) blister, 89:22, F, Övriga förskrivare: tandläkare
100 tablett(er) blister, 165:64, F, Övriga förskrivare: tandläkare
Depottablett 1 mg vit, rund, lätt bikonvex. Diameter 10,0 mm.
20 tablett(er) blister, 105:57, F, Övriga förskrivare: tandläkare
100 tablett(er) blister, 248:44, F, Övriga förskrivare: tandläkare
Depottablett 2 mg ljusblå, rund, lätt bikonvex. Diameter 10,0 mm.
100 tablett(er) blister, 375:68, F, Övriga förskrivare: tandläkare
20 tablett(er) blister, *tillhandahålls ej*