

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xanor Depot 0,5 mg depottabletter
Xanor Depot 3 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder alprazolam 0,5 mg og 3 mg.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Xanor Depot 0,5 mg inneholder 221,7 mg laktose.

Xanor Depot 3 mg inneholder 221,7 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett

0,5 mg: Blå, rund tablett merket "VLE 57"

3 mg: Hvit, trekantet tablett merket "VLE 68"

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Xanor Depot er indisert for symptomatisk korttidsbehandling av angst hos voksne.

Xanor Depot er kun indisert når lidelsen er alvorlig, hemmende eller utsetter personen for ekstremt ubehag.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Varighet av behandlingen: Xanor Depot skal brukes i lavest mulig effektive dose i kortest mulig tid og i maksimalt 2-4 uker. Behovet for fortsatt behandling bør revurderes jevnlig. Langtidsbehandling er ikke anbefalt. Risikoen for å bli avhengig øker med dose og varighet av behandlingen (se pkt. 4.4).

Dosering

Nødvendigheten av behandlingen med alprazolam og egnet dose bør revurderes jevnlig for hver pasient.

Angst

Normal startdose: 1 mg daglig fordelt på én eller to doser.

Normalt doseringsområde: 0,5 mg til 4 mg daglig fordelt på én eller to doser.

Depottabletten svelges hel, og skal ikke tygges, knuses eller deles.

Sikkerhet og effekt er ikke dokumentert for barn under 18 år.

Seponering av behandlingen:

Dosen må gradvis trappes ned for å unngå abstinenssymptomer.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor benzodiazepiner, alprazolam eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Benzodiazepiner er også kontraindisert hos pasienter med myastenia gravis, alvorlig nedsatt lungefunksjon og søvnapné syndrom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Varighet av behandlingen

Varighet av behandlingen skal være så kort som mulig og skal ikke overstige 2-4 uker (se pkt. 4.2). Behandling utover denne perioden må ikke forekomme uten at det er gjort en revurdering av pasientens tilstand.

Det kan være hensiktsmessig å informere pasienten ved start av behandlingen om at den er tidsbegrenset og forklare nøyaktig hvordan dosene vil trappes ned. Abstinenssymptomer kan forekomme innenfor doseringsintervallet når korttidsvirkende benzodiazepiner brukes, særlig ved høye doser. Når langtidsvirkende benzodiazepiner brukes er det viktig å informere pasienten om at han/hun ikke bør bytte til korttidsvirkende benzodiazepiner, siden abstinenssymptomer kan utvikles.

Risiko ved samtidig bruk av opioider

Samtidig bruk av benzodiazepiner og opioider kan føre til dyp sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død. Derfor bør slik kombinasjonsbehandling bare gis til pasienter som ikke har andre behandlingsalternativer. Dersom benzodiazepiner forskrives samtidig med opioider, bør dosering og behandlingsvarighet begrenses til et minimum. Pasienten må følges nøye opp med hensyn til tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon (se pkt 4.5).

Generelt bør forsiktighet utvises ved behandling av pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon eller nedsatt allmenntilstand.

Eldre pasienter

Benzodiazepiner og lignende legemidler må brukes med forsiktighet hos eldre på grunn av risiko for sedasjon og/eller svakheter i muskel- og skjelettsystemet som kan øke risiko for fall, ofte med alvorlige følger i denne pasientgruppen.

Det er anbefalt å bruke laveste effektive dose, spesielt hos eldre og/eller svekkede pasienter for å forhindre utvikling av ataksi eller for kraftig effekt.

Sikkerhet og effekt er ikke dokumentert hos barn og ungdom under 18 år, og alprazolam er derfor ikke anbefalt.

Kan gi additiv CNS-dempende effekt ved samtidig inntak av alkohol eller andre CNS-dempende midler.

Benzodiazepiner skal gis med stor forsiktighet til pasienter som tidligere har misbrukt alkohol eller legemidler (se pkt. 4.5). Det foreligger tilvenningsrisiko, pasienter med misbrukstendenser bør behandles under kontrollerte betingelser.

Benzodiazepiner eller benzodiazepin-lignende preparater bør ikke forskrives alene for behandling av depresjon, da det kan gi økt risiko for selvmord. Xanor Depot bør brukes med forsiktighet og forskrivingsmengden bør være begrenset hos pasienter med tegn og symptomer på en depressiv lidelse eller selvmordstendenser.

Tilfeller av hypomani og mani er rapportert ved bruk av alprazolam til pasienter med depresjon.

Avhengighet

Bruk av benzodiazepiner kan føre til utvikling av fysisk og psykisk avhengighet. Risikoen for avhengighet er større når dosen og behandlingens lengde økes. Det er også en økt risiko hos pasienter som misbruker eller tidligere har misbrukt legemidler og alkohol. Fysisk avhengighet kan oppstå ved terapeutiske doser og/eller hos pasienter uten kjente risikofaktorer. Det er en økt risiko for fysisk avhengighet ved bruk av flere benzodiazepiner uavhengig av om de brukes mot angst eller ved søvnvansker.

Legemiddelmisbruk er en kjent risiko ved bruk av alprazolam og andre benzodiazepiner, og pasienter bør derfor følges opp nøye når de får alprazolam. Det er også en risiko for at alprazolam misbrukes av andre som ikke har fått legemiddelet forskrevet av lege. Det har vært sett overdoserelaterte dødsfall ved misbruk av alprazolam sammen med andre legemidler som virker dempende på sentralnervesystemet, inkludert opioider, andre benzodiazepiner og alkohol. Disse risikoene må tas i betraktning både ved forskriving og utlevering av alprazolam og kan reduseres ved at minste passende mengde (dose/pakningsstørrelse) forskrives og utleveres. Pasienter må gis råd om riktig bruk, oppbevaring og destruksjon av ubrukt legemiddel (se pkt. 4.2, 4.8 og 4.9).

Dersom det er en fysisk avhengighet, vil seponering være ledsaget av abstinenssymptomer. Disse kan bestå av hodepine og muskelsmerter, alvorlig angst og spenninger, søvnforstyrrelser, uro, forvirring og irritabilitet. I alvorlige tilfeller kan følgende symptomer oppstå: depersonalisasjon, derealisasjon, hyperakusi, nummenhet og prikkende følelse i armer og ben, overfølsomhet for lys, lyd og berøring, hallusinasjoner og epileptiske anfall (se pkt. 4.2 og 4.8).

Abstinenssymptomer kan oppstå flere dager etter behandlingsstopp. For å redusere risikoen for abstinenssymptomer bør doseringen reduseres gradvis og rask seponering bør unngås.

Amnesi

Som andre benzodiazepiner, kan alprazolam forårsake anterograd amnesi. Dette opptrer vanligvis flere timer etter inntak av legemidlet (se også pkt. 4.8).

For å redusere risikoen bør pasientene sørge for å få tilstrekkelig uavbrutt nattesøvn (7-8 timer).

Psykiatriske og "paradoksale" reaksjoner

Reaksjoner som uro, agitasjon, irritabilitet, aggresjon, delusjon, raserianfall, mareritt om natten, hallusinasjoner, psykoser, upassende oppførsel og andre adferdsforandringer kan oppstå ved bruk av benzodiazepiner. Legemidlet skal seponeres ved slike reaksjoner. Slike paradoksale reaksjoner er mer sannsynlig hos barn og eldre pasienter.

Toleranse

Den sederende effekten av benzodiazepiner kan reduseres ved gjentatt bruk over noen uker.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig inntak av alkohol anbefales ikke.

Benzodiazepiner gir additiv dempende effekt på sentralnervesystemet, inkludert respirasjonsdepresjon,

når de tas samtidig med opioider, alkohol eller andre substanser med dempende effekt på sentralnervesystemet (se pkt. 4.4). Dette påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Samtidig bruk av benzodiazepiner og opioider øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død på grunn av additiv dempende effekt på sentralnervesystemet. Derfor bør dosering og varigheten av samtidig bruk begrenses (se pkt. 4.4).

Økt sentraldepressiv effekt kan oppstå i tilfeller med samtidig bruk av flere typer legemidler: antipsykotiske (nevroleptika), hypnotiske, anxiolytika/beroligende, antidepressiva, narkotiske smertestillende, antiepileptika, anestetika og sedative antihistaminer. Narkotiske medikamenter kan gi økt eufori, hvilket kan øke risiko for psykisk avhengighet.

Farmakokinetiske interaksjoner kan oppstå når alprazolam gis sammen med legemidler som interfererer med dets metabolisme.

CYP3A hemmere

Forbindelser som hemmer spesifikke leverenzymmer (spesielt cytokrom P450 3A4) kan gi økt konsentrasjon av alprazolam. Data fra kliniske studier med alprazolam, in vitro studier med alprazolam, og kliniske studier med legemidler som metaboliseres tilsvarende som alprazolam viser varierende grad av interaksjon, og mulig interaksjon med alprazolam for en rekke legemidler.

Dekstropropoksyfen kan hemme metabolismen av alprazolam og dermed minske clearance av alprazolam. Kombinasjonen bør unngås.

Forsiktighet og eventuelt dosereduksjon anbefales ved samtidig administrasjon av nefazodon og fluvoksamin.

Forsiktighet anbefales ved samtidig bruk av cimetidin, fluoxetin, ketokonazol, itraconazol eller andre azol-type soppmidler, orale antikonsepsjonsmidler, diltiazem eller makrolidantibiotika som erytromycin og klaritromycin, da disse kan øke konsentrasjonen av alprazolam.

CYP3A4-indusere

Da alprazolam metaboliseres av CYP3A4 kan indusere av dette enzymet endre metabolismen av alprazolam.

Interaksjoner med hiv-proteasehemmere (f.eks. ritonavir) og alprazolam er komplekse og tidsavhengige. Et klinisk forsøk (n=10) viste at lave doser av ritonavir (4x200 mg) gav signifikant nedsatt clearance, forlenget eliminasjonstid og forsterkede kliniske effekter av alprazolam. Ved fortsatt eksponering overfor ritonavir vil likevel CYP3A induksjon utsette denne hemmingen. Denne interaksjonen vil kreve en dosejustering eller seponering av alprazolam.

Karbamazepin synes å indusere metabolismen av alprazolam, med redusert effekt som resultat.

For pasienter som behandles med imipramin, kan alprazolam hemme metabolismen av imipramin, slik at plasmakonsentrasjonen av imipramin og desmetylimipramin kan stige med ca. 30 %.

Økte konsentrasjoner av digoksin er blitt rapportert når det ble gitt alprazolam, spesielt hos eldre (>65 år). Pasienter som får alprazolam og digoksin bør derfor kontrolleres for tegn og symptomer relatert til digoksintoksisitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data vedrørende teratogenitet og effekt på postnatal utvikling og atferd etter behandling med benzodiazepiner er motsigende. En stor mengde data basert på en kohort-studie indikerer at eksponering for benzodiazepiner i første trimester ikke er assosiert med risiko for store misdannelser. Likevel er det i noen tidlige "case-control" epidemiologiske studier funnet en dobbel økning i risiko for ganespalte.

Behandling med benzodiazepiner i store doser i løpet av andre og/eller tredje trimester av graviditet har vist en redusert aktivitet i fosterbevegelse og en forandring i hjerterytmen til fosteret. Alprazolam akkumuleres i fosteret, hvor kontinuerlig tilførsel gjennom lengre tid kan fremkalle hypotoni, åndedrettsbesvær, hypotermi, sløvhets, ammebesvær og abstinenssymptomer (floppy infant syndrome) hos barnet. Enkelte tilfelle av dysmorfologi og neurologisk dysfunksjon har vært rapportert som følge av store alprazolamdosser under graviditeten.

Dersom behandling må starte under siste del av graviditeten er det selv ved lave doser sett "floppy infant syndrome" slik som aksial hypotoni og sugeproblemer som igjen kan føre til redusert vektøkning. Disse tegnene er reversible, men kan vare i fra 1 til 3 uker avhengig av preparatets halveringstid.

Ved høye doser kan det oppstå åndedrettsbesvær eller apné hos nyfødte. Dessuten kan det få dager etter fødselen også oppstå neurologisk dysfunksjon, agitasjon og tremor, selv om "floppy infant syndrome" ikke er observert. Forekomst av abstinenssymptomer etter fødsel avhenger av preparatets halveringstid.

Preparatet skal bare brukes ved graviditet hvis fordelene oppveier en mulig risiko. Hvis alprazolam blir brukt ved graviditet eller hvis pasienten blir gravid under behandling med alprazolam skal pasienten bli informert om potensielle skader for fosteret.

Dersom behandling med alprazolam er nødvendig i løpet av siste del av graviditeten skal høye doser unngås og nyfødte skal kontrolleres for abstinenssymptomer og/eller "floppy infant syndrome".

Amming

Alprazolam skilles ut i morsmelk i små mengder. Preparatet bør likevel ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Beroligende effekt, hukommelsestap, svekket konsentrasjon og svekket muskelfunksjon kan negativt påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis mangel på søvn oppstår er det sannsynlighet for redusert årvåkenhet (se pkt.4.5).

Forsiktighet bør utvises inntil reaksjonen på preparatet er kjent.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger forekommer oftest initialt og ved doseøkning, men forsvinner vanligvis etter noen dager eller ved dosereduksjon. Rapporterte bivirkninger er listet nedenfor etter organklasser og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) inkludert isolerte tilfeller, ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Systemorgan- klasse	Svært vanlige $\geq 1/10$	Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Mindre vanlige $\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Systemorgan- klasse	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1 000 til < 1/100	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Endokrine sykdommer				Hyperprolaktinemi*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt, anoreksi, økt appetitt		
Psykiatriske lidelser	Depresjon	Desorientering, redusert libido, angst, insomni, nervøsitet, økt libido*	Mani* (se pkt. 4.4), hallusinasjoner*, sinne*, agitasjon*, stimulering, humørendringer, intellektuell påvirkning, legemiddelavhengighet*	Hypomani*, aggressivitet*, fiendtlighet*, unormal tankegang*, psykomotorisk hyperaktivitet*, legemiddelmisbruk*
Nevrologiske sykdommer	Sedasjon, døsighet, ataksi, svekket hukommelse, dysartri, svimmelhet, hodepine	Balanseforstyrrelse, koordinasjonsvansker, konsentrasjonsproblemer, hypersomni, apati, tremor	Amnesi	Ubalanse i det autonome nervesystemet (som økt spyttsekresjon, tett nese og takykardi)*, dystoni* Paradoksale reaksjoner, uheldig påvirkning av adferd
Øyesykdommer		Tåkesyn		
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse, munntørrrhet	Kvalme		Gastrointestinale symptomer*
Sykdommer i lever og galleveier				Hepatitt*, unormal leverfunksjon*, gulsott*
Hud- og underhuds-sykdommer		Dermatitt*		Angioødem*, fotosensitivitetsreaksjon*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Muskulær svakhet,	
Sykdommer i nyre og urinveier			Inkontinens*	Urinretensjon*
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Seksuell dysfunksjon*	Menstruasjonsforstyrrelser*	
Generelle lidelser	Utmattelse,		Seponerings-	Perifert ødem*

Systemorgan- klasse	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1 000 til < 1/100	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
og reaksjoner på administrasjons- stedet	irritabilitet		syndrom*	
Undersøkelser		Vektreduksjon, vektøkning		Økt intraokulært trykk*

*Bivirkninger identifisert etter markedsføring

Amnesi

Anterograd amnesi kan forekomme selv ved terapeutiske doser og risikoen øker ved høyere doser. Amnesi kan bli ledsaget av upassende oppførsel (se pkt. 4.4).

Depresjon

Tidligere skjulte depresjoner kan komme til syne hos mottakelige individer ved bruk av benzodiazepiner.

Psykiatriske og "paradoksale" reaksjoner

Reaksjoner som uro, agitasjon, irritabilitet, aggresjon, delusjon, raserianfall, mareritt om natten, hallusinasjoner, psykoser, upassende oppførsel og andre adferdsforandringer. Paradoksale reaksjoner er mer sannsynlig hos barn og eldre pasienter.

Avhengighet

Bruken av denne substansen (selv ved terapeutiske doser) kan føre til utvikling av fysisk avhengighet. Sponering av behandling kan derfor gi abstinenssymptomer og "rebound" symptomer. Det kan også oppstå tilfeller av psykisk avhengighet. Det har vært rapportert tilfeller av misbruk (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Som for andre benzodiazepiner skal ikke overdose være livstruende med mindre i kombinasjon med andre CNS depressiva (inkludert alkohol). Ved behandling av overdose av ethvert legemiddel må en ta i betraktning at det kan ha vært tatt flere stoffer.

Behandling

Raskt etter inntak (innen en time) anbefales det å stimulere til oppkast dersom pasienten er ved bevissthet, eller alternativt, dersom pasienten er bevisstløs, å utføre magetømming mens en beskytter luftveien med intubering. Dersom magetømming ikke resulterer i en bedring av pasientens tilstand, bør aktivt kull gis for å redusere absorpsjon. Det må under intensiv overvåkning vises særlig oppmerksomhet for åndedretts- og hjertefunksjoner.

Symptomer

En overdose av benzodiazepiner arter seg vanligvis som hemming av aktiviteten i CNS, varierende fra døsighet til koma. I milde tilfeller av overdose består symptomene av tretthet, forvirring og letargi. I mer alvorlige tilfeller: ataksi, hypotoni, hypotensjon, respirasjonsdepresjon, i sjeldne tilfeller koma og i meget sjeldne tilfeller død.

Flumazenil kan bli brukt som antidot.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Triazolobenzodiazepin. ATC-kode N05B A12.

Virkningsmekanisme

Alprazolam bindes til benzodiazepinreseptorene, og forsterker effekten av GABA-systemet.

Farmakodynamiske effekter

Alprazolam gir en doseavhengig reduksjon av REM-søvn, og forlenget REM-latens.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ca. 90 %. Samtidig fødeinntak forlenger absorpsjonen, men uten å påvirke absorbert mengde.

Distribusjon

Maksimal plasmakonsentrasjon nås 5-11 timer etter inntak, og plasmanivåene er proporsjonale med den administrerte dose. Proteinbindingsgraden er ca. 70 %. "Steady state"-konsentrasjon oppnås etter ca. 3 døgns behandling.

Biotransformasjon

Gjennomgår en omfattende metabolisme i leveren, først og fremst ved hydroksylering til 4-hydroksy-alprazolam og a-hydroksy-alprazolam. Hovedmetabolittene er biologisk aktive med halveringstider av samme størrelsesorden som for alprazolam. De forekommer i lave konsentrasjoner og bidrar derfor i liten grad til effekten.

Eliminasjon

Halveringstid: Ca. 12 timer. Halveringstiden forlenges ved nedsatt leverfunksjon. Clearance: 1 ml/minutt/kg. Metabolittene glukuronideres og utskilles i urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Alprazolam var ikke mutagent i Ames test *in vitro*. Alprazolam ga ikke kromosomale avvik i mikronukleustesten *in vivo* hos rotter ved testdoser opptil 100 mg/kg, som er 500 ganger den maksimalt anbefalte humane døgndosen på 10 mg/døgn.

Alprazolam har ikke vist karsinogent potensiale i 2 års bioassay-studier hos rotter ved doser opptil 30 mg/kg/døgn (150 ganger maksimalt anbefalt human døgndose) og hos mus ved doser opptil 10 mg/kg/døgn (50 ganger maksimalt anbefalt human døgndose).

Alprazolam reduserte ikke fertiliteten hos rotter ved doser opptil 5 mg/kg/døgn (25 ganger maksimalt anbefalt human døgndose). Benzodiazepiner har i dyreforsøk gitt misdannelser, for eksempel ganespalte, CNS-misdannelser og varige adferdsforstyrrelser hos avkommet.

Da rotter ble behandlet peroralt med alprazolam 3, 10, og 30 mg/kg/døgn (15 til 150 ganger maksimalt anbefalt human døgndose) i 2 år, ble det observert en tendens til doserelatert økning i antall katarakter (hunner) og hornhinnevaskulariseringer (hanner). Disse skadene oppsto først etter 11 måneders behandling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Laktose 221,7 mg (begge styrker)
Hypromellose
Silika, vannfri kolloidal
Magnesiumstearat

Fargestoff: 0,5 mg:
Indigotin (E 132).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister endosepakning av PVC og aluminiumsfolie.
Pakning: 100 stk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Upjohn EESV,
Capelle aan den IJssel,
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Xanor Depot 0,5 mg: 95-2110
Xanor Depot 3 mg: 95-2113

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. mars 1997
Dato for siste fornyelse: 13. mars 2007

10. OPPDATERINGSDATO

04.11.2024