

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Alprazolam WH 0,25 mg töflur.  
Alprazolam WH 0,5 mg töflur.  
Alprazolam WH 1 mg töflur.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 0,25 mg, 0,5 mg eða 1 mg af alprazolami.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 0,25 mg tafla inniheldur 92,77 mg af laktósaeinhýdrati.  
Hver 0,5 mg tafla inniheldur 92,47 mg af laktósaeinhýdrati.  
Hver 1 mg tafla inniheldur 92,00 mg af laktósaeinhýdrati.

Hver 1 tafla inniheldur 0,1 mg af natríumbenzóati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Tafla.

0,25 mg töflurnar eru hvítar, sporöskjulaga og merktar „AL deiliskora 0.25“ á annarri hliðinni og „G“ á hinni.  
0,5 mg töflurnar eru bleikar, sporöskjulaga og merktar „AL deiliskora 0.5“ á annarri hliðinni og „G“ á hinni.  
1 mg töflurnar eru ljósbláar, sporöskjulaga og merktar „AL deiliskora 1.0“ á annarri hliðinni og „G“ á hinni.

Deiliskoran er eingöngu ætluð til þess að brjóta töflurnar svo auðveldara sé að kyngja þeim, ekki til þess að skipta töflunni í jafna skammta.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Skammtímameðferð við einkennum almennrar kvíðaröskunar.

Aðeins skal nota alprazolam þegar röskunin er alvarleg, veldur óvinnufærni eða verulegri vanlíðan hjá viðkomandi einstaklingi.

Eins og á við um öll benzodíazepín skulu læknar hafa í huga að langtímanotkun getur valdið ávanabindingu hjá sjúklingum.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

##### Fullorðnir (eldri en 18 ára)

Venjulegur skammtur við almennri kvíðaröskun er 0,25 mg til 0,5 mg þrisvar á dag, hækkaður (ef þörf krefur) með 3-4 daga millibili upp í að hámarki 3 mg á dag.

### Aldraðir sjúklingar

Úthreinsun lyfsins er skert og eins og á við um önnur benzodíazepín, eykst næmi fyrir lyfinu hjá öldruðum sjúklingum.

Hefja skal meðferð hjá öldruðum sjúklingum með lágum upphafsskömmtum, 0,25 mg tvisvar til þrisvar á dag. Skammtinn má síðan hækka smám saman, en ekki um meira en 0,5 mg þriðja hvern dag.

Hjá líkamlega hraustum öldruðum sjúklingum skal hámarksskammtur vera 1,5 mg á dag.

Hjá líkamlega veikburða öldruðum sjúklingum skal takmarka hámarksskammtinn við 0,75 mg á dag.

### Sjúklingar með sjúkdóm sem skerðir færni eða með skerta lifrar- og/eða nýrnastarfsemi

Nauðsynlegt er einnig að gæta varúðar við upphafsskömmtun hjá sjúklingum með sjúkdóm sem skerðir færni eða sjúklingum með skerta lifrar- og/eða nýrnastarfsemi og er mælt með svipaðri lækun hámarksskammta í 0,75 til 1,5 mg á dag miðað við umfang skerðingarinnar.

### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun alprazolams hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára og því er notkun alprazolams ekki ráðlögð hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

### Mikilvægar ráðleggingar um skömmtun

Kjörskömmtun skal miða við alvarleika einkenna og svörun einstaklingsins. Nota skal lægsta skammt sem hefur stjórn á einkennum. Gæta skal varúðar við skammtahækkun og ef þörf krefur skal hækka kvöldskammtinn á undan skammtinum sem tekinn er að degi til.

Yfirleitt þurfa þeir sjúklingar lægri skammta sem ekki hafa fengið geðlyf áður eða hafa sögu um áfengissýki.

### Meðferð hætt

Meðferð skal hætt smám saman. Þetta er sérlega mikilvægt þegar meðferð hefur staðið í langan tíma þegar hætta á fráhrarfseinkennum er meiri. Ráðlagt er að minnka daglega skammta af alprazolam um að hámarki 0,5 mg þriðja hvern dag. Hjá sumum sjúklingum getur verið nauðsynlegt að taka enn lengri tíma í að hætta meðferð.

### Meðferðarlengd

Meðferð skal hafa eins stutta og hægt er. Endurmeta skal sjúklinginn reglulega og meta þörf fyrir áframhaldandi meðferð, einkum ef sjúklingurinn er einkennalaus.

Meðferð skal yfirleit ekki vara lengur en í 8-12 vikur í allt, þ.m.t. skammtalækkunarferlið.

Í sumum tilvikum getur verið nauðsynlegt að framlengja meðferð fram yfir hámarkslengd; ef svo er skal það ekki gert án þess að ástand sjúklingsins sé endurmetið og samkvæmt ráðleggingum sérfræðings.

Áður en meðferð er hafin skal sjúklingum bent á að hún muni standa í takmarkaðan tíma, að skammturinn verði lækkaður smám saman við lok meðferðar og að endurkomueinkenni geti komið fram (sjá kafla 4.4).

Hætta á ávanabindingu getur aukist með skammtastærð og meðferðarlengd. Því á að nota eins litla skammta og í eins stuttan tíma og dugar til að ná tilætluðum áhrifum og endurmeta í sífelli þörf fyrir áframhaldandi meðferð (sjá kafla 4.4).

### Lyfjagjöf

Til inntöku.

## **4.3 Frábendingar**

Ekki má nota alprazolam hjá sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir virka efninu, benzodíazepínnum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Benzodíazepín má heldur ekki nota hjá sjúklingum með vöðvaslensfár, alvarlega öndunarskerðingu, kæfisvefn, alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Bráð eitrun af völdum áfengis eða annarra lyfja sem hafa áhrif á miðtaugakerfið.

Bráð þrönghornsgláka.

#### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

##### Hætta við samhliða notkun ópíóíða

Samhliða notkun alprazolams og ópíóíða getur valdið slævingu, öndunarbælingu, dái og dauða. Vegna þessa á ekki að ávísa slævandi lyfjum, eins og t.d. benzodíazepínlyfjum, eða svipuðum lyfjum, svo sem alprazolam samhliða ópíóíðum nema handa sjúklingum þar sem önnur meðferðarúrræði eru ekki tiltæk. Ef ákveðið er að ávísa alprazolam samhliða ópíóíðum á að nota minnsta skammt sem hefur tilætluð áhrif og í eins skamman tíma og unnt er (sjá einnig almennar skammtaráðleggingar í kafla 4.2).

Fylgjast á vandlega með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna öndunarbælingar og slævingar. Í því tilliti er eindregið ráðlagt að upplýsa sjúklinga og umönnunaraðila þeirra um að þeir þurfi að fylgjast með þessum einkennum (sjá kafla 4.5).

##### Þol

Svæfandi verkun benzodíazepína getur minnkað eftir endurtekna notkun í nokkrar vikur.

##### Ávanabinding

Notkun benzodíazepína getur leitt til líkamlegrar og andlegrar ávanabindingar. Hættan á ávanabindingu eykst með skammti og lengd meðferðar, hún er einnig meiri hjá sjúklingum með sögu um misnotkun áfengis eða lyfja eða greinilega persónuleikatruflun. Ávanabinding getur komið fram við notkun ráðlagðra skammta og/eða hjá sjúklingum sem ekki hafa neinn sérstakan áhættuþátt. Hætta á ávanabindingu eykst við samsetta notkun nokkurra benzodíazepína, óháð því hvort notkunin er til að stilla kvíða eða vegna svefnvandamála. Misnotkun er þekkt áhætta við notkun alprazolams og annarra benzodíazepínlyfja og á því að fylgjast með sjúklingum sem fá alprazolam. Alprazolam gæti verið misnotað. Tilkynt hefur verið um dauðsföll í tengslum við ofskömmun þegar alprazolam hefur verið misnotað samhliða öðrum lyfjum sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið, þ.m.t. ópíóíðar, önnur benzodíazepínlyf og áfengi. Hafa þarf þessa áhættu í huga við ávísun og afhendingu alprazolams. Draga má úr þessari áhættu með því að gefa sjúklingum minnstu skammta sem hafa tilætluð áhrif og ráðleggja þeim varðandi rétta geymslu og förgun ónotaðra lyfja (sjá kafla 4.2, 4.8 og 4.9).

Þegar líkamleg ávanabinding er komin fram munu fráhrarfseinkenni koma fram ef meðferð er hætt skyndilega. Þau geta verið m.a. truflun á vöðvaspennu, sveftruflanir, höfuðverkur, vöðvaverkur, verulegur kvíði, streita, eirðarleysi, rugl og pirringur. Eftirtalin einkenni geta komið fram í alvarlegum tilvikum: breytt raunveruleikaskyn, afsjálfgun, ofnæm heyrn, doði eða dofi útlimum, ofurnæmi fyrir ljósi, hávaða og líkamlegri snertingu, ofskynjanir og flog, krampar í maga og vöðvum, uppköst, svitatilhneiging, skjálfti og krampaflog (sjá kafla 4.2 og 4.8).

##### Endurkoma kvíða

Þegar meðferð er hætt geta einkennin sem ákveðið var að meðhöndla með benzodíazepínnum komið fram aftur, sem skammvinnt heilkenni og verið öflugri. Því geta fylgt önnur viðbrögð m.a. skapgerðarbreytingar, kvíði eða svefntruflanir og eirðarleysi. Þar sem hætta á fráhrarfseinkennum/endurkomu einkenna er meiri ef meðferð er hætt skyndilega er mælt með því að skammtar séu minnkaðir smám saman.

##### Minnisleysi

Benzodíazepín geta valdið framvirku minnisleysi. Ástandið kemur oftast fram nokkrum klukkustundum eftir að lyfið er tekið inn. Til að minnka áhættuna skulu sjúklingar tryggja að þeir geti sofið samfellt í 7-8 klst.

### Gedræn og „þverstæðukennd“ viðbrögð

Viðbrögð eins og eirðarleysi, æsingur, þirringur, árásargirni, ranghugmyndir, bræði, martraðir, ofskynjanir, geðrof, óviðeigandi hegðun og aðrar aukaverkanir tengdar hegðun eru þekkt við notkun benzodíazepína. Hætta skal notkun lyfsins í slíkum tilvikum. Meiri líkur eru á að þessi viðbrögð komi fram hjá börnum og öldruðum.

Gæta skal sérstakrar varúðar við ávísun benzodíazepína hjá sjúklingum með persónuleikaraskanir.

### **Sérstakir sjúklingahópar**

#### Sjúklingar með skerta lungnastarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun ef um langvinna skerðingu á lungnastarfsemi er að ræða. Lægri skammtur er ráðlagður vegna hættunnar á öndunarbælingu og öndunarstoppi.

#### Sjúklingar með skerta lifrar-/nýrnastarfsemi

Ráðlagt er að gæta varúðar við meðferð sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi eða væga til miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi. Skammta skal lækka. Benzodíazepín skal ekki nota við meðferð sjúklinga með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi þar sem þau geta valdið heilakvilla.

#### Aldraðir og/eða veiklaðir sjúklingar

Gæta skal varúðar við notkun benzodíazepína og skyldra lyfja hjá öldruðum, vegna hættu á slævingu og/eða máttleysi í vöðvum, sem geta aukið líkur á falli, sem oft getur haft alvarlegar afleiðingar hjá þessum sjúklingahóp. Mælt er með því að almennu reglunni um að nota lægsta virka skammtinn sé fylgt hjá öldruðum og/eða veikluðum sjúklingum til að fyrirbyggja hreyfiglöp eða ofslævingu (sjá kafla 4.2).

#### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun alprazolams hjá börnum yngri en 18 ára. Notkun alprazolams er því ekki ráðlögð.

#### Sjúklingar með geðrof

Ekki er mælt með notkun alprazolams sem aðalmeðferðar hjá sjúklingum með geðrof.

#### Þunglyndissjúklingar

Ekki skal nota benzodíazepín og benzodíazepínlík lyf ein sér við meðferð hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi eða kvíða tengdan þunglyndi, þar sem það getur aukið hættu á sjálfsvígum. Gæta skal varúðar við notkun alprazolams og takmarka magnið sem ávísað er hjá sjúklingum með einkenni þunglyndis eða sjálfsvígstilhneigingar. Tilkynt hefur verið um ólmhug og geðhæð hjá þunglyndissjúklingum meðan á meðferð með alprazolami stendur.

#### Áfengissýki/lyfjafíkn

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun benzodíazepína hjá sjúklingum með sögu um misnotkun áfengis eða fíkniefna (sjá kafla 4.5).

#### Slæving

Alprazolam getur valdið slævingu. Áfengi eykur þessi áhrif (sjá kafla 4.5 og 4.7).

#### Lengd meðferðar

Meðferðin skal vera eins stutt og hægt er (sjá kafla 4.2), en ætti ekki að vera lengri en 8 til 12 vikur, að meðtöldu skammtalækkunarferlinu. Ekki ætti að lengja þessi tímabil án þess að endurmeta ástandið.

Það getur verið gagnlegt að láta sjúklinginn vita þegar meðferð er hafin að hún muni standa í takmarkaðan tíma og útskýra nákvæmlega hvernig skammtar verða minnkaðir smám saman. Einnig er mikilvægt að sjúklingurinn viti af hugsanlegum endurkomueinkennum, þannig að kvíði tengdur slíkum einkennum verði í lágmarki ef þau koma fram þegar verið er að hætta notkun lyfsins. Vísbendingar eru um að þegar um er að ræða benzodíazepín með stuttan helingunartíma geti fráhrarfseinkenni komið fram á tímanum á milli töku skammta, einkum ef skammtar eru stórir.

Þegar notuð eru benzodíazepín með langan helmingunartíma er mikilvægt að vara við því að skipta yfir á benzodíazepín með stuttan helingunartíma, því fráhrarfseinkenni geta komið fram.

#### Laktósi

Alprazolam WH inniheldur laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2). Sjúklingar með arfgengt galaktósaþþol, algeran laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa eiga ekki að nota lyfið.

#### Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e. er nánast natríumsnautt.

#### Natríumbenzóat

Lyfið inniheldur 0,1 mg af natríumbenzóati í hverri töflu.

Natríumbenzóat getur aukið gulu (gullitun húðar og augna) hjá nýburum (í allt að 4 vikur).

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Áfengi og önnur lyf sem bæla miðtaugakerfið

Viðbótaráhrif koma fram þegar benzodíazepín eru gefin samhliða áfengi eða öðrum lyfjum sem bæla miðtaugakerfið. Inntaka samhliða áfengi er ekki ráðlögð.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun öndunarbælandi lyfja svo sem ópíóíða (verkjalyfja, hóstastillandi lyfja, uppbótarmeðferða), sérstaklega hjá öldruðum.

Gæta skal varúðar við notkun alprazolams ásamt öðrum lyfjum sem bæla miðtaugakerfið. Bælandi áhrif á miðtaugakerfið geta aukist við gjöf samhliða geðrofslyfjum, kvíðastillandi/róandi lyfjum, sumum þunglyndislyfjum, ópíóíðum, krampalosandi lyfjum, svæfingalyfjum og slævandi andhistamínunum. Slævandi áhrif lyfsins aukast einnig við samhliðanotkun svefnlyfja, flogaveikilyfja, deyfilyfja og clonidíns.

#### Ópíóíðar

Samhliða notkun róandi lyfja eins og benzodíazepína, eða skyldra lyfja eins og alprazolams, ásamt ópíóíðum eykur hættu á slævingu, öndunarbælingu, dái og dauða vegna samverkandi bælingar á miðtaugakerfið. Við samhliða notkun skal því takmarka skammta og lengd meðferðar (sjá kafla 4.4).

Hætta á öndunarstöðvun og/eða hjartastoppi eykst við notkun samhliða klózapíni vegna þess að það eykur þéttni alprazolams. Ekki er þekkt hvort hægt sé að koma í veg fyrir öndunarstöðvun og/eða hjartastopp með aðlögun skammta.

Við notkun ásamt sterkum verkjalyfjum getur sæluvíma aukist sem getur leitt til aukinnar andlegrar ávanabindingar.

#### Lyfjahvarfamilliverkanir

Lyfjahvarfamilliverkanir geta komið fram þegar alprazolam er gefið ásamt lyfjum sem hindra lifrarensímið CYP3A4 með aukinni þéttni alprazolams í plasma.

Gæta skal varúðar við gjöf alprazolams ásamt öflugum CYP3A4 hemlum eins og azól sveppalyfjum (ketókónazóli, ítrakónazóli, pósakónazóli, vorikónazóli), próteasahemlum eða sumum makrólíðum (erýtrómýcín, klaritrómýcín, telitrómýcín) og íhuga verulega skammtalækkun.

#### Flogaveikilyf

Karbamazepín, fenýtóín, rifampísín og önnur efnasambönd sem virkja CYP3A4 hraða umbrotum alprazolams. Samhliða gjöf slíkra efnasambanda getur minnkað meðferðaáhrif alprazolams.

Lyf sem hindra ákveðin lifrarensím (einkum CYP 3A4), svo sem címetidín, klaritrómýcín, klózapín, diltíazem, erytrómýcín, flúoxetín, flúvoxamín, itrakonazól, ketókonazól, nefazodón, ritonavír og greipaldinsafi, geta aukið þéttni alprazolams og aukið virkni þess. Upplýsingar úr klínískum

rannsóknnum með alprazolami, *in-vitro* rannsóknnum með alprazolami og klínískum rannsóknnum með lyfjum sem umbrotin eru á svipaðan hátt og alprazolam gefa vísbendingar um mismiklar milliverkanir og hugsanlegar milliverkanir við alprazolam fyrir mörg lyf. Samkvæmt umfangi milliverkunar og eðli upplýsinga sem liggja fyrir eru eftirfarandi ráðleggingar gefnar:

Greint hefur verið frá því að plasmabættni imipramíns og desipramíns við jafnvægi hafi hækkað við samhliða gjöf alprazolams.

Íhuga skal lækkun skammta alprazolams við notkun samhliða nefazodóni, flúvoxamíni, címetidíni og greipaldinsafa þar sem þessi efni lengja helmingunartíma alprazolams.

Gæta skal varúðar við gjöf alprazolams samhliða flúóxetíni, própoxýfeni, getnaðarvarnarlyfjum til inntöku, sertralíni, diltíazemi eða makrólíðsýklalyfjum svo sem erytrómýcíní og tróleandómýcíní.

#### Milliverkanir við HIV próteasahemla

Milliverkanir HIV próteasahemla (t.d. rítónavírs) og alprazolams eru flóknar og háðar tíma. Lágir skammtar af rítónavíri leiddu til mikillar skerðingar á úthreinsun alprazolams, lengdu brotthvarfshelmingunartíma og juku klínísk áhrif. Við áframhaldandi útsetningu fyrir rítónavíri, vann CYP3A örvun hins vegar gegn þessari hindrun. Þessi milliverkun krefst skammtaaðlögunar eða þess að meðferð með alprazolami sé hætt.

#### Digoxín

Greint hefur verið frá aukinni plasmabættni digoxíns við samhliðanotkun 1 mg alprazolams á sólarhring, einkum hjá öldruðum (>65 ára). Því skal fylgjast vel með sjúklingum sem fá samhliða meðferð með alprazolami og digoxíni m.t.t. einkenna um digoxíneitrun.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

#### Meðganga

Ekki á að nota alprazolam á meðgöngu nema brýn þörf sé fyrir það.

Mikið af upplýsingum úr ferilrannsóknnum (cohort studies) benda til að útsetning fyrir benzodíazepíní á fyrsta þriðjungi meðgöngu tengist ekki aukinni hættu á alvarlegum fæðingargöllum. Hins vegar leikur grunur á um að alprazolam valdi alvarlegum meðfæddum vansköpunum ef lyfið er gefið á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Sumar nýlegar faraldsfræðilegar tilfella-viðmiðunarrannsóknir (case-control studies) hafa einnig fundið aukna hættu á klofnum góm og skarði í vör. Upplýsingarnar benda til að hættan á að eignast barn með klofinn góm og skarð í vör eftir útsetningu móður fyrir benzodíazepíninum sé innan við 2/1.000 samanborið við 1/1.000, þá tíðni slíkra galla sem búist er við almennt.

Meðferð með benzodíazepíní í stórum skömmtum á öðrum og/eða síðasta þriðjungi meðgöngu hefur reynst draga úr virkum hreyfingum fóstursins og breytileika í hjartsláttartíðni.

Þegar veita þarf meðferð af læknisfræðilegum ástæðum á síðasta hluta meðgöngu, jafnvel í litlum skömmtum geta ungbarnaslekja (floppy infant syndrome), svo sem trufluð vöðvaspenna (axial hypotonia) og sogvandamál sem valda lítilli þyngdaraukningu komið fram. Þessi einkenni ganga til baka en geta varað frá 1 upp í 3 vikur eftir helmingunartíma lyfsins. Við stóra skammta geta öndunarbæling eða öndunarstöðvun og lágur líkamshiti komið fram hjá nýburanum. Einnig geta fráhrarfseinkenni svo sem oförvun, æsingur og skjálfti komið fram hjá nýburanum fyrstu dagana eftir fæðingu, jafnvel þó engin ungbarnaslekja komi fram. Það ræðst af helmingunartíma lyfsins hvort fráhrarfseinkenni koma fram eftir fæðinguna.

Ef meðferð með alprazolami er nauðsynleg á síðasta hluta meðgöngu, skal forðast stóra skammta og hafa eftirlit með fráhrarfseinkennum og/eða ungbarnaslekju hjá nýburanum.

#### Brjóstagjöf

Alprazolam er skilið í lágru þéttni út í brjóstamjólk. Notkun alprazolams er ekki ráðlögð samhliða brjóstgjöf.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Alprazolam WH getur valdið slævingu, minnisleysi, skertri einbeitingarhæfni og skertri vöðvastarfsemi og þannig haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Sjúklinga skal vara við þessari hættu og þeim ráðlagt gegn því að aka eða stjórna vélum meðan á meðferð stendur. Áfengi eykur þessi áhrif. Ef svefn er ófullnægjandi geta líkur á skertri árvekni aukist (sjá kafla 4.5).

#### 4.8 Aukaverkanir

Algengasta aukaverkunin er svefnhöfgi, sem kemur fram hjá 10% þeirra sem fá meðferð en minnkar yfirleitt eftir nokkra daga eða ef skammtar eru minnkaðir.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram við meðferð með alprazolami og greint hefur verið frá þeim í eftirfarandi tíðni: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $\leq 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

MedDRA líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Sýkingar í efri hluta öndunarvegjar
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar	Aukin tilhneiging til marbletta
	Tíðni ekki þekkt	Kyrningahrap
Innkirtlar	Tíðni ekki þekkt	Hækkun prólaktíns í blóði
Efnaskipti og næring	Algengar	Aukin matarlyst, minnkuð matarlyst
Geðræn vandamál	Mjög algengar	Pirringur, þunglyndi <sup>1</sup> , svefntruflanir
	Algengar	Aukin eða minnkuð kynhvöt, sjálfshvarf, svefnleysi, taugaóstyrkur, rofin raunveruleikatengsl, hræðsla, rugl, vanáttun, þunglyndisástand, kvíði
	Sjaldgæfar	Röskun á draumum, æsingur, málgleði, hvatvísi, reiði, árásarhneigð, ofskynjanir, oflæti, hughreyfiþroskahefting (psychomotor retardation), martraðir, eirðarleysi, hæg hugsun (bradyphrenia), sælutilfinning, vansæld (anhedonia), skortur á fullnægingu (anorgasmia), lyndisraskanir, felmtursröskun, ávanabinding
	Tíðni ekki þekkt	Þversagnakennd viðbrögð við lyfinu <sup>2</sup> , árásgjörn hegðun, vægt oflæti (hypomania), óeðlilegar hugsanir, óhófleg árvekni, breytt kynlöngun, lyfjamisnotkun*

Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur, svefnhöfgi, skert minni, sundl, tormæli, hreyfiglöp, slæving
	Algengar	Náladofi, hreyfitruflun, óeðlileg samhæfing, skjálfti, jafnvægisörðugleikar, einbeitingarerfiðleikar, svefnsækni, svefnhöfgi
	Sjaldgæfar	Yfirlið, minnisleysi <sup>3</sup> , flog, klaufaskapur, bragðtruflanir, hlutflog, hálfvali (stupor)
	Tíðni ekki þekkt	Hvíldaróþol (akathisia), vitsmunatruflanir (cognitive disorders), truflun á æðastjórnun, ósjálfráð flog, vöðvaspennutruflun, ofvirkni
Augu	Algengar	Þokusýn
	Sjaldgæfar	Tvísýni, sjóntruflanir
Eyru og vöndarhús	Algengar	Eyrnasuð
Hjarta	Algengar	Hjartsláttarónot
	Tíðni ekki þekkt	Hraðtaktur
Æðar	Algengar	Hitapöt
	Tíðni ekki þekkt	Lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
	Algengar	Stíflur í nefi, oföndun
	Tíðni ekki þekkt	Öndunarteppa
Meltingarfæri	Mjög algengar	Munnþurrkur, hægðatregða (obstipation)
	Algengar	Aukin munnvatnsmyndun, uppköst, magaóþægindi, niðurgangur, ógleði, kviðverkur
	Tíðni ekki þekkt	Minnkuð munnvatnsmyndun
Lifur og gall	Tíðni ekki þekkt	Óeðlileg lifrarstarfsemi, gula, lifrabólga
Húð og undirhúð		
	Algengar	Ofsvitnun, húðbólga, kláði
	Sjaldgæfar	Útbrot
	Tíðni ekki þekkt	Ofnæmisviðbrögð í húð, ofsabjúgur, ljósnæmi
Stoðkerfi og stoðvefur	Algengar	Vöðvakippir, vöðvakrampar, bakverkur, liðverkur, vöðvaverkur



	Sjaldgæfar	Vöðvastífleiki, vöðvaslappleiki, verkur í útlimum
	Tíðni ekki þekkt	Óeðlileg vöðvaspenna
Nýru og þvagfæri		
	Sjaldgæfar	Þvagleki, undirmiga, tíð þvaglát
	Tíðni ekki þekkt	Þvagteppa, erfiðleikar við þvaglát
Æxlunarfæri og brjóst		
	Algengar	Kynlífstruflanir
	Sjaldgæfar	Röskun á sáðláti, stinningarvandamál, röskun á tíðablæðingum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta
	Algengar	Bjúgur, þróttleysi, brjóstverkur
	Sjaldgæfar	Óeðlileg tilfinning, gangtruflanir, ölvunartilfinning, taugaóstyrks/spennutilfinning, slökunartilfinning, timburmenn, flensulík einkenni, óraunveruleikatilfinning, tregða, þorsti, fráhrarfseinkenni*
	Tíðni ekki þekkt	Hitatilfinning, bjúgur í útlimum
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Þyngdaraukning, þyngdartap
	Sjaldgæfar	Hækkað gildi gallrauða í blóði
	Tíðni ekki þekkt	Aukinn augnþrýstingur
Áverkar og eitranir	Algengar	Hætta á umferðaróhöppum
	Sjaldgæfar	Fall, áverkar á útlimum, ofskömmun

\* Aukaverkanir sem hafa sést eftir markaðssetningu lyfsins

Notkun (jafnvel við ráðlagða skammta) getur leitt til líkamlegrar eða andlegrar ávanabindingar: Fráhrarfseinkenni eða endurkomueinkenni geta komið fram þegar meðferð er hætt. Andleg ávanabinding getur komið fram. Greint hefur verið frá misnotkun benzódíazepína (sjá kafla 4.4). Ef meðferð er hætt snögglega getur komið fram vægt eirðarleysi, svefntruflanir og krampar.

<sup>1</sup>Þunglyndi: Undirliggjandi þunglyndi getur komið fram meðan á notkun benzódíazepína stendur.

<sup>2</sup>„Þverstæðukennd“ viðbrögð við lyfinu: Viðbrögð eins og eirðarleysi, æsingur, þirringur, árásargirni, ranghugmyndir, bræði, martraðir, ofskynjanir, geðrof, óviðeigandi hegðun og aðrar aukaverkanir tengdar hegðun eru þekktar við notkun benzódíazepína eða benzódíazepínlíkra lyfja. Þau geta verið nokkuð slæm við notkun þessa lyfs. Meiri líkur eru á slíkum viðbrögðum hjá öldruðum.

<sup>3</sup>Minnisleysi: Framvirkt minnisleysi getur komið fram við notkun ráðlagðra skammta en hætta eykst með hærri skömmum. Minnisleysi getur tengst óviðeigandi hegðun (sjá einnig kafla 4.4).

Aukaverkanir Í mörgum tilkynningum um sjálfsprottnar aukaverkanir, fengu sjúklingar önnur lyf sem hafa áhrif á miðtaugakerfið samhliða og/eða var lýst með undirliggjandi geðsjúkdóma. Sjúklingar sem höfðu jaðarpersónuleikaröskun, með sögu um ofbeldishneigð eða árásargjarna hegðun, eða misnotkun

áfengis eða lyfja, geta átt slíkar aukaverkanir á hættu. Greint hefur verið frá pirringi, óvild og ágengum hugsunum þegar notkun alprazolams var hætt hjá sjúklingum með áfallastreituröskun.

Fráhrarfseinkenni: Fráhrarfseinkenni hafa komið fram í kjölfar skyndilegrar skammtalækkunar eða ef notkun benzodíazepína, þ.m.t. alprazolams, er hætt skyndilega. Þessi einkenni geta verið frá vægri vanlíðan og svefnleysi til öflugs heilkennis sem getur falið í sér kvið- og vöðvakrampa, uppköst, svitamyndun, skjálfta og krampa. Auk þess hafa fráhrarfsflog komið fram við skyndilega skammtalækkun eða ef meðferð með alprazolami er hætt skyndilega.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## **4.9 Ofskömmun**

Eins og á við um önnur benzodíazepín ætti ofskömmun ekki að vera lífshættuleg nema í tengslum við önnur lyf með bælandi áhrif á miðtaugakerfið (þ.m.t. áfengi).

Við meðferð ofskömmunar allra lyfja skal hafa í huga að hugsanlega hafi mörg lyf verið tekin.

Í öllum tilvikum ofskömmunar skal hafa eftirlit með öndun, púlsi og blóðþrýstingi og veita stuðningsmeðferð þegar þörf krefur. Gefa má vökva í bláæð og viðhalda opnum öndunarvegi.

Eftir ofskömmun benzodíazepína til inntöku skal framkalla uppköst (innan klukkustundar) ef sjúklingur er með meðvitund eða framkvæma magaskolun með öndunarveg varinn ef sjúklingur er meðvitundarlaus. Ef enginn ávinningur er af magatæmingu skal gefa lyfjakol til að draga úr frásogi og ef nauðsynlegt er að hafa þau áfram í maganum. Ekki skal framkalla uppköst og ekki á að gefa hægðalyf.

Sérstaklega skal fylgst með öndun og starfsemi hjarta og æða á gjörgæslu.

Dýratilraunir benda til að öflug þvagræsing (forced diuresis) eða blóðskilun hafi sennilega litla þýðingu við meðferð ofskömmunar og því á ekki að nota slíkar aðferðir.

Ofskömmun benzodíazepína kemur yfirleitt fram sem mismikil bæling miðtaugakerfis, allt frá syfju að dái. Í vægum tilvikum eru einkenni m.a. syfja, andlegt rugl og svefnhöfgi; í alvarlegri tilvikum eru einkennin m.a. hreyfiglöp, trufluð vöðvaspenna, lágþrýstingur, öndunarbæling, mjög sjaldan dá og örsjaldan dauðsfall.

Flúmazeníl getur komið að gagni sem mótlyf. Flumazenil má nota til viðbótar gegn áhrifum á öndunarfæri og blóðrás vegna ofskömmunar, en hindrun áhrifa benzodíazepína með flúmazeníli getur hins vegar valdið taugatruflunum (krömpum).

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Kvíðastillandi lyf – benzodíazepínafléiður,  
ATC flokkur: N05BA12

Alprazolam er tríazolóbenzodíazepín.  
Benzodíazepín auka virkni GABA viðtaka sem hindra taugastarfsemi.  
Alprazolam hefur róandi, svæfandi og kvíðastillandi eiginleika.  
Auk þess sýnir það krampalosandi og vöðvaslakandi eiginleika.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog

Alprazolam frásogast hratt úr meltingarvegi eftir inntöku. Hámarksþéttni í plasma næst eftir 1-2 klst.

### Dreifing

Um 70 til 80% alprazolams eru próteinbundin í plasma. Það er umbrotið aðallega í lifrinni í  $\alpha$ -hýdroxýalprazolam og benzófenónafleiðu.

### Umbrot

Hýdroxýumbrotsefni hafa einhverja lyfjafræðilega virkni, en greint hefur verið frá því að  $\alpha$ -hýdroxýalprazolam hafi a.m.k. helming af virkni alprazolams. Þéttni í plasma er hins vegar lág.

### Brotthvarf

Alprazolam er skilið út aðallega í þvagini sem óbreytt lyf og umbrotsefni.

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Alprazolam reyndist ekki valda stökkbreytingum í Ames *in vitro* prófi. Í *in vivo* örkjarnaprófi hjá rottum olli alprazolam ekki litningabreytingum við stærsta skammt sem prófaður var, 100 mg/kg, sem er 500 sinnum stærri en hámarks ráðlagður dagskammtur handa mönnum, 10 mg/dag.

Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum alprazolams, sem stóð í 2 ár, var ekki sýnt fram á hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum sem fengu skammta allt að 30 mg/kg/dag (150 sinnum stærri en hámarks ráðlagður dagskammtur handa mönnum, 10 mg/dag) eða músum sem fengu skammta allt að 10 mg/kg/dag (50 sinnum stærri en hámarks ráðlagður dagskammtur handa mönnum, 10 mg/dag).

Alprazolam hefur engar aukaverkanir á frjósemi hjá hvorki karl- né kvenrottum við stærsta skammt sem prófaður var, 5 mg/kg/dag, sem er 25 sinnum stærri en hámarks ráðlagður dagskammtur handa mönnum, 10 mg/dag, en getur við gjöf í tiltölulega háum skömmtum á meðgöngu tafið fósturþroska. Þegar rottum var gefið alprazolam til inntöku í skömmtunum 3, 10 og 30 mg/kg/dag (15 til 150 sinnum stærri en hámarks ráðlagður dagskammtur handa mönnum, 10 mg/dag) í 2 ár, kom fram tilhneiging til skammtaháðrar aukningar á tíðni skýs á augasteini (kvenrottur) og æðamyndun í hornhimnu (karlrottur). Þessar breytingar komu ekki fram fyrr en eftir 11 mánaða meðferð.

Í rannsókn á eitrunaráhrifum eftir endurtekna skammta hjá hundum (12 mánuði) og við háa skammta um munn komu fram krampar sem leiddu til dauða í nokkrum tilfellum. Hvort þetta hafi þýðingu fyrir menn er óljóst.

Útsetning fyrir benzodíazepínunum, þ.m.t. alprazolami, á meðgöngu hjá músum og rottum hefur verið tengd hegðunarbreytingum síðar á ævinni. Hugsanleg þýðing þessara breytinga á aðstæður hjá mönnum er ekki ljós.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat  
Sellulósi, örkristallaður  
Maíssterkja  
Natríumbenzóat  
Dókusatnatríum  
Pólývídón  
Vatnsfrí kísilkvoða

Natríumsterkjuglýkólat  
Magnesíumsterat  
Indígókarmín (E132) – 0,5 mg og 1 mg  
Erytrósín (E127) – 0,5 mg

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

## 6.3 Geymsluþol

0,25 mg: 2 ár.

0,5 mg: 3 ár.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

0,25 mg:

20x1 og 50x1 tafla í þynnupakkningu, PVC/ál þynnur.

50 og 100 töflur í HDPE plastglasi með pólýetýlen skrúfloki.

0,5 mg:

20x1 og 50x1 tafla í þynnupakkningu, PVC/ál þynnur.

50 og 100 töflur í pólýprópýlen plastglasi með pólýetýlen loki.

1 mg:

20x1 tafla í þynnupakkningu, PVC/ál þynnur.

100 töflur í pólýprópýlen plastglasi með pólýetýlen loki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Williams & Halls ehf.  
Reykjavíkurvegi 62  
220 Hafnarfjörður  
Ísland

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Alprazolam WH 0,25 mg: IS/1/09/110/01

Alprazolam WH 0,5 mg: IS/1/09/110/02

Alprazolam WH 1 mg: IS/1/09/110/03

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. mars 2009.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

1. apríl 2023.