

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Alprazolam Krka 0,5 mg forðatöflur.

Alprazolam Krka 1 mg forðatöflur.

Alprazolam Krka 2 mg forðatöflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver forðatafla inniheldur 0,5 mg af alprazolami.

Hver forðatafla inniheldur 1 mg af alprazolami.

Hver forðatafla inniheldur 2 mg af alprazolami.

Hjálparefni með þekkta verkun:

	0,5 mg forðatöflur	1 mg forðatöflur	2 mg forðatöflur
Laktósi	183,74 mg	183,69 mg	182,93 mg

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla.

0,5 mg: grængul, kringlótt, svolítið tvíkúpt.

1 mg: hvít, kringlótt, svolítið tvíkúpt.

2 mg: ljósblá, kringlótt, svolítið tvíkúpt.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Alprazolam er ætlað til meðferðar við kvíðaeinkennum hjá fullorðnum í skamman tíma.

Aðeins skal nota alprazolam þegar einkennin eru alvarleg, skerða hæfni eða valda einstaklingnum verulegri vanlíðan.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ef kostur er á sami lækni að hefja meðferðina, fylgjast með henni og ljúka henni.

Meðferð við kvíðaeinkennum: Lyfjameðferð við kvíða á alltaf að vera til viðbótar annarri meðferð. Upphafsskammtur er 0,5 mg einu sinni á dag, aðlagður fyrir hvern og einn. Viðhaldsskammtar eru 0,5-3 mg/dag í einum eða tveimur aðskildum skömmtum.

Upphafs- og viðhaldsskammtar eru 0,5-1 mg á dag hjá öldruðum sjúklingum, sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi og þeim sem næmir eru fyrir slævandi áhrifum lyfsins.

Skammta má auka smám saman ef þörf krefur. Ráðlagt er að taka dagskammta sem eru stærri en 3 mg í tvennu lagi.

Aldraðir sjúklingar geta orðið ruglaðir ef of stórir skammtar eru notaðir.

Lengd meðferðar: Gefa á lágsta mögulega virka skammt af alprazolam, í sem stystan tíma og að hámarki í 2-4 vikur. Endurmeta á þörf fyrir áframhaldandi meðferð reglulega. Langtímameðferð er ekki ráðlögð.

Hættan á ávanabindingu getur aukist með vaxandi skammti og meðferðarlengd (sjá kafla 4.4).

Meðferð hætt: Minnka skal skammtinn smám saman til að forðast fráhrarfseinkenni. Ef notkun benzodíazepínlyfja er hætt skyndilega geta náladofi, skyntruflanir og sjálfhvarf (depersonalization) komið fram innan einnar eða tveggja vikna. Tilkynt hefur verið um fráhrarfseinkenni svo sem væga vanlíðan (dysphoria) og svefnleysi, auk krampa í vöðvum og maga, uppköst, svitamyndun og skjálfta þegar notkun benzodíazepínlyfja hefur verið hætt skyndilega. Í sumum tilvikum hefur einnig verið tilkynt um flogaköst (sjá kafla 4.8).

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

Lyfjagjöf

Lyfjaform Alprazolam Krka lengir frásogstíma þess (5-11 klst.). Vegna lyfjaformsins skal gleypa töflurnar heilar, ekki skipta þeim eða mylja.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum benzodíazepínnum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Vöðvaslensfár.
- Alvarleg öndunarskerðing.
- Alvarlegt kæfisvefns-heilkenni.
- Alvarleg skerðing á lifrarstarfsemi.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Meðferðarlengd

Meðferð á að standa í eins skamman tíma og mögulegt er, að hámarki í 2-4 vikur (sjá kafla 4.2). Ekki má lengja meðferðina umfram þetta nema endurmeta ástand sjúklingsins.

Viðeigandi getur verið að upplýsa sjúklinginn um það þegar meðferðin er hafin að hún muni aðeins standa í takmarkaðan tíma og útskýra nákvæmlega hvernig skammtar verða smám saman minnkaðir. Vísbendingar eru um að fráhrarfseinkenni geti komið fram innan skammtabilsins við notkun skammverkandi benzodíazepínlyfja, einkum í stórum skömmtum. Ef langverkandi benzodíazepínlyf eru notuð er mikilvægt að upplýsa sjúklinginn um að hann/hún eigi ekki að skipta yfir í skammverkandi benzodíazepínlyf, þar sem það gæti valdið fráhrarfseinkennum.

Þol

Slævandi áhrif benzodíazepína geta minnkað að einhverju leyti eftir endurtekna meðferð í nokkrar vikur.

Ávanabinding

Notkun benzodíazepína getur valdið líkamlegri og andlegri ávandabindingu gagnvart þessum lyfjum. Hættan á ávanabindingu eykst með skömmtum og meðferðarlengd. Hún er einnig meiri hjá sjúklingum með sögu um misnotkun áfengis eða lyfja. Lyfjaávanabinding getur komið fram við ráðlagða skammta og/eða hjá sjúklingum með engan einstaklingsbundinn áhættuþátt. Aukin hætta er á lyfjaávanabindingu þegar notuð eru nokkur benzodíazepínlyf samhliða, óháð því hvort þau eru notuð í kvíðastillandi eða svæfandi tilgangi.

Misnotkun

Lyfjamisnotkun er þekktur áhættuþáttur hjá alprazolami og öðrum benzodíazepínlyfjum, og því þarf að fylgjast með sjúklingum sem fá alprazolam. Hægt er að misnota alprazolam. Tilkynt hefur verið

um dauðsföll tengd ofskömmtun þegar alprazolam er misnotað ásamt öðrum efnum sem bæla miðtaugakerfið (CNS), þ.m.t. ópíóíðum, öðrum benzodíazepínlyfjum, og áfengi. Hættuna ber að hafa í huga þegar alprazolami er ávísað. Hægt er að minnka áhættuna með því að láta sjúklinga fá minnsta virkan skammt og ráðleggja þeim að geyma og losa sig við ónotað lyf á réttan hátt (sjá kafla 4.2, 4.8 og 4.9).

Gæta skal ítrustu varúðar við notkun benzodíazepínlyfja handa sjúklingum með sögu um misnotkun áfengis og lyfja (sjá kafla 4.5).

Fráhvarfseinkenni

Þegar líkamleg ávanabinding hefur þróast koma fráhvarfseinkenni fram þegar meðferð er hætt skyndilega. Þau geta verið m.a. höfuðverkur og vöðvaverkur, verulegur kvíði, streita, eirðarleysi, rugl, þirringur. Í alvarlegum tilvikum geta eftirfarandi einkenni komið fram: rofið raunveruleikaskyn, sjálfshvarf, ofurnæm heyrn, dofi og náladofi í útlimum, ofurnæmi fyrir ljósi, hávaða og líkamlegri snertingu, ofskynjanir eða krampar. Fráhvarfseinkenni geta komið fram nokkrum dögum eftir að meðferð er hætt.

Endurkoma kvíða

Skammvinnnt heilkenni getur komið fram þar sem einkennin, sem leiddu til meðferðar með benzodíazepíni, koma fram aftur, öflugri en áður. Því geta fylgt önnur viðbrögð, þ.m.t. skapsveiflur, kvíði eða svefntruflanir og eirðarleysi. Þar sem hættan á fráhvarfseinkennum/endurkomueinkennum er meiri við hraða skammtaminnkun eða ef meðferð er hætt snögglega, er mælt með því að skammtar séu minnkaðir smám saman.

Geðræn og þversaganakennd viðbrögð

Vitað er að viðbrögð eins og eirðarleysi, æsingur, þirringur, árásarhneigð, ranghugmyndir, bræði, martraðir, ofskynjanir, geðrof, óviðeigandi hegðun og önnur óæskileg áhrif á hegðun koma fram við notkun benzodíazepína. Ef þau koma fram skal hætta notkun lyfsins. Meiri líkur eru á að þau komi fram hjá börnum og öldruðum.

Áhætta við samhliða notkun ópíóíða

Samhliða notkun alprazolams og ópíóíða getur leitt til slævingar, öndunarbælingar, dás og dauða. Vegna þessarar áhættu skal aðeins ávísa róandi lyfjum eins og bensodíazepínum eða skyldum lyfjum eins og alprazolami samhliða ópíóíðum fyrir sjúklinga sem ekki hafa aðra meðferðarkosti. Ef ákveðið er að ávísa alprazolami samhliða ópíóíðum skal nota minnsta virka skammt og meðferðin skal vara eins stutt og mögulegt er (sjá einnig almennar ráðleggingar um skammta í kafla 4.2). Fylgjast skal náið með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna öndunarbælingar og slævingar. Með tilliti til þessa er eindregið ráðlagt að upplýsa sjúklinga og umönnunaraðila þeirra (ef við á) um að vera á varðbergi fyrir þessum einkennum (sjá kafla 4.5).

Minnisleysi

Benzodíazepín geta valdið framvirku minnisleysi. Þetta ástand kemur oftast fram nokkrum klukkustundum eftir inntöku lyfsins (sjá einnig kafla 4.8).

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

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

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi eða væga til miðlungi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2). Ekki má nota benzodíazepín við meðferð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi, þar sem benzodíazepín geta stuðlað að heilakvilla.

Aldraðir

Ráðlagt er að fylgja almennu reglunni að nota minnsta virka skammt hjá öldruðum og/eða veikluðum

sjúklingum til að koma í veg fyrir hreyfiglöp eða of mikla slævingu (sjá kafla 4.2).
Gæta skal varúðar við notkun alprazolams hjá öldruðum sjúklingum þar sem hætta er á byltum vegna vöðvaslakandi áhrifa benzodíazepína.

Sjúklingar með alvarlegt þunglyndi

Ekki skal nota benzodíazepín eða benzodíazepínlík lyf ein sér við meðferð þunglyndis, þar sem þau gætu leitt til sjálfsvígs eða aukið hættuna á því. Þess vegna skal gæta varúðar við notkun alprazolams og takmarka magnið sem ávísað er fyrir sjúklinga með merki eða einkenni þunglyndis eða tilhneigingu til sjálfsvígs.

Tilkynnt hefur verið um ólmhug (hypomania) og oflæti (mania) í tengslum við notkun alprazolams hjá sjúklingum með þunglyndi.

Öndunarbílun

Hjá sjúklingum með langvinna öndunarbílun skal nota minni skammt vegna hugsanlegrar öndunarbælingar.

Geðrof

Benzodíazepínlyf eru ekki virk sem aðalmeðferð við geðrofi.

Sérstök varnaðarorð varðandi hjálparefni

Alprazolam Krka inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifa-milliverkanir

Geðlyf:

Gæta skal varúðar ef önnur geðlyf eru notuð samhliða. Aukin bæling á virkni miðtaugakerfisins getur komið fram við notkun taflnanna samhliða geðlyfjum svo sem sefandi lyfjum, svefnlyfjum, róandi lyfjum, sumum þunglyndislyfjum, ópíóíðum, flogaveikilyfjum, slævandi H1-andhistamínum. Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun lyfja sem bæla starfsemi öndunarfæra svo sem ópíóíða (verkjalyfja, hóstastillandi lyfja, lyfja til uppbótarmeðferðar við fíkn), einkum hjá öldruðum. Við töku taflnanna ásamt ópíóíðum getur hins vegar komið fram aukin sælutilfinning sem getur valdið aukinni andlegri ávanabindingu.

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).

Áfengi:

Notkun samhliða áfengi eykur slævandi áhrif alprazolams. Þetta hefur áhrif á hæfni sjúklings til aksturs og notkunar véla. Neysla áfengis á meðan á meðferð með alprazolami stendur er ekki ráðlögð.

Klózapín:

Við notkun klózapíns eykst hætta á öndunarstöðvun og/eða hjartastoppi.

Vöðvaslakandi lyf

Við notkun alprazolams samtímis meðferð með vöðvaslakandi lyfi má gera ráð fyrir auknum vöðvaslakandi áhrifum (fallhættu), sérstaklega í byrjun meðferðar með alprazolami.

Lyfjahvarfamilliverkanir

Lyfjahvarfa-milliverkanir geta komið fram þegar alprazolam er gefið samhliða lyfjum sem hindra lifrarensímið CYP3A4 vegna hækkunar á þéttni alprazolams í plasma.

CYP3A4 hemlar:

Sveppalyf: Samhliða notkun ítrakónazóls, ketókonazóls, posakónazóls, vorikónazóls og annarra azól-sveppalyfja (öflugra CYP3A4 hemla) er ekki ráðlögð.

Sérstaklega mikilvægt er að gæta viðeigandi varúðar og íhuga verulega skammtaminnkun ef CYP3A4 hemlar svo sem HIV próteasahemlar (t.d. ritonavir), flúóxetín, dextróprópóxyfen, getnaðarvarnarlyf til inntöku, sertralin, diltiazem eða makrólíð sýklalyf svo sem eryþrómycín, klaritrómýcín, telitrómýcín og tróleandómýcín eru notuð samhliða.

Ítrakónazól, öflugur CYP3A4-hemill, eykur AUC og lengir helmingunartíma brotthvarfs fyrir alprazolam. Í rannsókn þar sem heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefið ítrakónazól 200 mg/dag og 0,8 mg af alprazolami, tvö til þrefaldaðist AUC og helmingunartími brotthvarfs lengdist í um 40 klst. Breytingar hafa einnig komið fram á hughreyfivirkni sem verður fyrir áhrifum af alprazolami. Ítrakónazól getur aukið bælandi áhrif alprazolams í miðtaugakerfi og dregið getur úr læknanandi verkun alprazolams ef notkun ítrakónazóls er hætt.

Nefazódón, flúvoxamín og címetidín: Gæta skal varúðar við notkun þessara lyfja (CYP3A4 hemlar) samhliða alprazolami og íhuga hugsanlega minnkun skammta alprazolams.

Nefazódón hindrar oxun alprazolams fyrir tilstilli CYP3A4, sem leiðir til tvöföldunar á þéttni alprazolams í plasma og hættu á auknum áhrifum í miðtaugakerfi. Við samhliða notkun er því ráðlagt að minnka skammtinn af alprazolami niður í hálfan skammt.

Meðferð með flúvoxamíni lengir helmingunartíma alprazolams úr 20 klst. í 34 klst. og tvöfaldar þéttni alprazolams í plasma. Við samhliða notkun er mælt með hálfum skammti af alprazolami.

Címetidín minnkar úthreinsun alprazolams sem getur hugsanlega aukið áhrif þess.

Klínísk þýðing þessarar milliverkunar hefur enn ekki verið metin.

CYP3A4 örvar:

Skert áhrif alprazolams geta komið fram ef sjúklingar nota CYP3A4 örva svo sem rífampicín, fenýtóín, karbamazepín eða Jóhannesarjurt. Plasmabéttni alprazolams í brotthvarfsfasanum er háð ákveðnum umbrotsensímum (sérstaklega CYP3A4) í lifur og minnkar af völdum lyfja sem örva þessi ensím. Þegar meðferð með Jóhannesarjurt eða öðru lyfi sem örvar CYP3A4 er hætt snögglega, geta einkenni ofskömmunar af völdum alprazolams komið fram.

Áhrif alprazolams á lyfjahvörf annarra lyfja:

Digoxin:

Greint hefur verið frá aukinni þéttni digoxíns í plasma við samhliða notkun 1 mg af alprazolami á dag, einkum hjá öldruðum. Því skal hafa nákvæmt eftirlit með einkennum digoxíneitrunar hjá sjúklingum sem fá alprazolam og digoxín samhliða.

Imipramin og desipramin:

Greint hefur verið frá því að við samhliða gjöf alprazolams (í skömmtum allt að 4 mg/dag) og imipramíns og desipramíns jókst jafnvægisþéttni þessara lyfja í plasma um annars vegar 31% og hins vegar 20%. Ekki er enn vitað hvort þessar breytingar hafa klíníska þýðingu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ef Alprazolam Krka er ávísað handa konu á barneignaraldri skal ráðleggja henni að hafa samband við lækinn til að fá upplýsingar um hvernig hætta skuli notkun lyfsins, ef þungun er fyrirhuguð eða grunur er um þungun.

Viðamiklar upplýsingar, sem byggðar eru á ferilrannsóknum (cohort studies), benda til þess að útsetning fyrir alprazolami á fyrsta þriðjungi meðgöngu tengist ekki aukinni hættu á alvarlegri vansköpun. Einhverjar eldri faraldsfræðilegar tilfella-viðmiðarannsóknir (case-control epidemiological studies) hafa hins vegar greint hættu á klofnum góm. Upplýsingarnar bentu til þess að hættan á fæðingu ungbarns með klofinn góm, eftir útsetningu fyrir benzodíazepíni á meðgöngu, væri innan við

2/1.000 samanborið við hlutfallið 1/1.000, sem almennt má búast við hvað slíkan galla varðar. Meðferð með benzodíazepíni í stórum skömmtum á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu hefur leitt í ljós minnkaða virka hreyfingu (active movement) og breytileika í hjartsláttartakti hjá fósturum. Þegar veita þarf meðferð af læknisfræðilegum ástæðum á síðasta hluta meðgöngu, jafnvel í litlum skömmtum, getur komið fram ungbarnaslekja (floppy infant syndrome), svo sem víðtæk minnkuð vöðvaspenna (axial hypotonia), sögvandamál sem leiða til lítillar þyngdaraukningar. Þessi einkenni ganga til baka en geta varað í 1 til 3 vikur, eftir því hver helmingunartími lyfsins er. Við stóra skammta getur öndunarbæling eða öndunarstöðvun og ofkæling komið fram hjá nýburanum. Enn fremur geta fráhrarfseinkenni komið fram hjá nýburanum, með oförvun (hyperexcitability), æsingi og skjálfta, fáeinum dögum eftir fæðingu, þó svo að ungbarnaslekja hafi ekki komið fram. Það ræðst af helmingunartíma lyfsins hvort fráhrarfseinkenni koma fram. Með hliðsjón af þessum upplýsingum má íhuga notkun alprazolams á meðgöngu ef tekið er fullt tillit til ábendinga og skammta. Ef meðferð með alprazolami er nauðsynleg á síðasta hluta meðgöngu skal forðast stóra skammta og fylgjast með fráhrarfseinkennum og ungbarnaslekju hjá nýburanum.

Brjóstagjöf

Alprazolam er skilið út í brjóstamjólki í litlu magni. Notkun alprazolams er hins vegar ekki ráðlögð samhliða brjóstagjöf.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Alprazolam hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Slæving, minnisleysi, skert einbeiting og skert vöðvastarfsemi geta haft óæskileg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ef svefntími er of stuttur getur það aukið líkurnar á skertri árvekni. Sjúklinga skal vara við þessari hættu og þeim ráðlagt að hvorki aka né stjórna vélum á meðan á meðferðinni stendur. Áfengi eykur þessi áhrif (sjá kafla 4.5).

4.8 Aukaverkanir

Ef aukaverkanir koma fyrir, koma þær venjulega fram í upphafi meðferðar og hverfa venjulega við áframhaldandi lyfjameðferð eða við minnkun skammta. Algengustu aukaverkanirnar eru slæving og þreyta og koma fyrir hjá fleiri en 10% þeirra sem voru meðhöndlaðir.

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt:

- Mjög algengar ($\geq 1/10$)
- Algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)
- Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar		Tíðni ekki þekkt
Innkirtlar					Hækkun prólaktíns í blóði*
Efnaskipti og næring		Minnguð matarlyst, aukin matarlyst			
Geðræn vandamál	Punglyndi	Ringlun, vistarfíring, minnkuð kynhvöt, kvíði, svefnleysi, taugaveiklun, aukin kynhvöt*	Oflæti*(sjá kafla 4.4) ofskynjanir*, bræði*, árásargjörn hegðun, lyfjafíkn		Ólmhugur* árásarhneigð*, óvild*, haldvilla*, skynhreyfi- ofvirkni*, lyfjamisnotkun*
Taugakerfi	Slæving,	Jafnvægistrulanir,	Minnisleysi,		Ójafnvægi í

	svefndrungi, hreyfiglöp, minnistrufnanir, tormæli, sundl, höfuðverkur	samhæfingarvandamál, einbeitingarörðugleikar, svefnsækni, svefnhöfgi, skjálfti	eitrun		ósjálfráða taugakerfinu*, skert árvekni, talörðuleikar, trufluð vöðvaspenna*
Augu		Þokusýn			
Meltingarfæri	Hægðatregða, munnþurrkur	Ógleði, uppköst,			Meltingarvandamál*, kyngingarörðugleikar
Lifur og gall					Lifrabólga*, gula*, óeðlileg lifrarstarfsemi*
Húð og undirhúð		Húðbólga*			Ofsabjúgur* Ljósnaemi*
Stoðkerfi og stoðvefur			Máttleysi í stoðkerfi		
Nýru og þvaggfæri			Þvagleki *		Þvagteppa
Æxlunarfæri og brjóst		Kynlífsvandamál*	Óreglulegar tíðablæðingar*		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Preyta, pírringur				Bjúgur á útlimum*
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdartap Þyngdaraukning			Aukinn augnþrýstingur*

*skráð aukaverkun eftir markaðssetningu

Minnisleysi:

Framvirkt minnisleysi getur komið fram jafnvel við notkun ráðlagðra skammta og hættan er meiri við notkun stærri skammta. Minnisleysinu getur fylgt óviðeigandi hegðun (sjá einnig kafla 4.4).

Þunglyndi:

Áður ógreint þunglyndi getur komið fram hjá næmum einstaklingum við notkun benzodíazepína.

Geðræn og mótsagnakennd viðbrögð

Einkenni eins og eirðarleysi, æsingur, pírringur, sljóleiki, ranghugmyndir, bræði, martraðir, ofskynjanir, geðrof, óviðeigandi hegðun og önnur hegðunarvandamál hafa komið fram við meðferð með benzodíazepínlyfjum, sérstaklega hjá öldruðum.

Ávanabinding:

Notkun (jafnvel í ráðlögðum skömmtum) getur leitt til líkamlegrar ávanabindingar: fráhrarfs- eða endurkomueinkenni geta komið fram þegar meðferð er hætt. Andleg ávanabinding getur komið fram. Greint hefur verið frá ofnotkun benzodíazepína (sjá kafla 4.4).

Í mörgum af alvarlegu aukaverkunum sem tilkynntar voru höfðu sjúklingar fengið önnur lyf sem verka á miðtaugakerfið samtímis alprazolami og/eða voru með undirliggjandi geðsjúkdóm. Sjúklingar með jaðarpersónuleikaröskun (borderline personality disorder), sögu um ofbeldis- eða árásarhneigð eða misnotkun áfengis eða lyfja geta átt það á hættu að fá þessar aukaverkanir. Tilkynnt hefur verið um pírring, óvild og óæskilegar hugsanir þegar notkun alprazolams var hætt hjá sjúklingum með áfallastreituröskun.

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.

4.9 Ofskömmtnun

Almennar upplýsingar um eiturvekanir

Eins og við á um önnur benzodíazepín ætti ofskömmtnun ekki að vera lífshættuleg nema við notkun ásamt öðrum lyfjum sem hafa bælendi áhrif á miðtaugakerfi (þ.m.t. áfengi).

Við meðferð ofskömmtnunar allra lyfja skal hafa í huga að fleiri lyf hafa hugsanlega verið tekin. Meðferð skal aðlaga samkvæmt því.

Einkenni

Ofskömmtnun benzodíazepína kemur yfirleitt fram sem mismikil bæling á miðtaugakerfi, frá syfju að dáí. Í vægum tilvikum eru einkenni m.a. syfja, andlegt rugl og svefndrungi. Í alvarlegri tilvikum geta einkenni verið m.a. hreyfiglöp, minnkuð vöðvaspenna, lágþrýstingur, öndunarbæling, mjög sjaldan dá og örsjaldan dauðsfall.

Meðferð

Í kjölfar ofskömmtnunar með benzodíazepínum til inntöku skal framkalla uppköst (innan klukkustundar) ef sjúklingurinn er með meðvitund eða framkvæma magaskolun með öndunarveginn varinn ef sjúklingurinn er meðvitundarlaus. Ef magatæming kemur ekki að gagni skal gefa lyfjakol til að draga úr frásogi. Sérstaklega skal fylgjast með starfsemi öndunarfæra og hjarta- og æðakerfis á gjörgæsludeild. Virk þvagræsing eða blóðskilun hafa enga þýðingu.

Flúmazeníl getur komið að gagni sem mótlyf.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Benzodíazepínafleiður, ATC-flokkur: N05BA12.

Alprazolam hefur eins og önnur benzodíazepín mikla sækni í benzodíazepínbindisetið í heilanum. Það auðveldar hindrandi taugaboðavirkni gamma-amínóbútýrsýru sem miðlar hindrun bæði framan og aftan taugamóta í miðtaugakerfinu.

Alprazolam er kvíðastillandi lyf. Eins og önnur benzodíazepín hefur það auk kvíðastillandi eiginleikanna, róandi, svæfandi, vöðvaslakandi og krampaleysandi eiginleika.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Aðgengi er 80% eða meira eftir inntöku. Hámarkspéttni í plasma næst 5-11 klst. eftir inntöku Alprazolam Krka forðataflna.

Dreifing

Eftir staka gjöf er þéttni í plasma í beinu hlutfalli við gefinn skammt. *In vitro* er 70% alprazolams bundið próteinum í sermi.

Umbrot

Mikilvægustu umbrotsefni alprazolams sem eru til staðar í þvagi eru alfa-hýdroxý-alprazolam og benzófenónafleiða. Aðalumbrotsefnin í plasma eru alfa-hýdroxý-alprazolam og 4-hýdroxy-alprazolam. Alprazolam er umbrotið aðallega fyrir tilstilli CYP3A4.

Benzódíazepínafleiðan er eiginlega óvirk. Líffræðileg virkni alfa-hýdroxý-alprazolams er sambærileg við alprazolam, en virkni 4-hýdroxý-alprazolams er um 10 x minni.

Þéttni þessara umbrotsefna í plasma er lítil. Helmingunartímarnir virðast vera af sömu stærðargráðu og hjá alprazolami. Framlag umbrotsefnanna til líffræðilegrar virkni alprazolams er því takmarkað.

Brotthvarf

Meðalhelmingunartími alprazolams er á milli 12 og 15 klst. Alprazolam og umbrotsefni þess eru aðallega skilin út í þvagi.

Aldraðir

Meðalhelmingunartími getur verið lengri hjá eldri karlmönnum (um 16 klst.).

Skert lifrarstarfsemi

Meðalhelmingunartíminn lengist við skerta lifrarstarfsemi (um 19 klst.).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hjá rottum sem fengu alprazolam í 24 mánuði kom fram skammtaháð fjölgun tilfella drers í auga hjá kvendýrum og æðamyndunar í hornhimnu hjá karldýrum.

Við rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta (12 mánuðir) með stórum skömmtum til inntöku komu fram krampar hjá hundum, sem sumir voru banvænir. Þýðing þessa fyrir menn er óljós.

Engar vísbendingar um krabbameinsvaldandi eiginleika komu fram í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum með skömmtum allt að 30 mg/kg/dag (150 sinnum hámarks dagsskammtur hjá mönnum, 10 mg/dag) og músum í skömmtum allt að 10 mg/kg/dag (50 sinnum hámarks dagsskammtur hjá mönnum).

Við gjöf í stórum skömmtum hjá rottum og kaninum olli alprazolam aukinni tíðni fæðingargalla og fósturláta.

Alprazolam hafði ekki stökkbreytandi áhrif í örkjarnaprófi hjá rottum í skömmtum allt að 100 mg/kg, sem er 500 sinnum stærsti ráðlagði skammtur hjá mönnum, 10 mg/dag.

Alprazolam hafði heldur ekki stökkbreytandi áhrif *in vitro*.

Alprazolam olli engri skerðingu á frjósemi hjá rottum í skömmtum allt að 5 mg/kg/dag, sem er 25 sinnum stærsti ráðlagði skammtur hjá mönnum.

Útsetning fyrir benzódíazepínum, þ.m.t. alprazolami, fyrir fæðingu hjá músum og rottum hefur verið tengd breytingum á hegðun hjá afkvæmunum. Ekki er ljóst hvort þessar breytingar hafi hugsanlega þýðingu hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hver forðatafla 0,5 mg inniheldur:

Laktósaeinhýdrat

Hýprómellósa

Magnesiumsterat

Indígókarmín (E 132)

Kínólíngult (E 104)

Hver forðatafla 1 mg inniheldur:

Laktósaeinhýdrat

Hýprómellósa

Magnesíumsterat

Hver forðatafla 2 mg inniheldur:

Laktósaeinhýdrat

Hýprómellósa

Magnesíumsterat

Indígókarmín (E 132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynna (ál/ál): 20, 30, 60, 100 og 100x1 forðatafla.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/11/077/01-03

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. ágúst 2011.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. janúar 2015.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

11. ágúst 2022.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar, www.serlyfjaskra.is.