

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tafil 0,25 mg, 0,5 mg og 1 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Alprazolam 0,25 mg, 0,5 mg og 1 mg.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 96 mg af laktósa og 0,11 mg af natríumbensóati (E211).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

0,25 mg taflan er hvít, kúpt og sporöskjulaga með deiliskoru. Taflan er merkt „Upjohn 29“ á annarri hliðinni og er með deiliskoru á hinni.

0,5 mg taflan er bleik, kúpt og sporöskjulaga með deiliskoru. Taflan er merkt „Upjohn 55“ á annarri hliðinni og er með deiliskoru á hinni.

1 mg taflan er fjólublá, kúpt og sporöskjulaga með deiliskoru. Taflan er merkt „Upjohn 90“ á annarri hliðinni og er með deiliskoru á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tafil er ætlað til skammvinnrar meðferðar við kvíðaeinkennum hjá fullorðnum. Eingöngu á að nota Tafil þegar sjúkdómurinn er alvarlegur, skerðir starfsgetu og er verulega íþyngjandi fyrir sjúklinginn.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lengd meðferðar: Eingöngu á að nota á minnsta virkan skammt af Tafil, í eins stuttan tíma og hægt er og að hámarki í 2-4 vikur. Þörfina á áframhaldandi meðferð skal meta reglulega. Mælt er gegn langtímameðferð. Hættan á ávanabindingu getur aukist með skammtastærð og meðferðalengd (sjá kafla 4.4)

Skammtar

Fullorðnir:

Tímabundið kvíða- og óróleikaástand: 0,5-1,5 mg þrisvar sinnum á sólarhring.

Það getur verið gagnlegt að upplýsa sjúkling í upphafi meðferðar að um tímabundna meðferð sé að ræða og hvernig skammtar lyfsins verða minnkaðir smám saman.

Krónískir alkohólistar og sjúklingar, sem hafa ekki fengið geðlyfjameðferð áður, þurfa venjulega minni skammta en sjúklingar, sem hafa áður fengið meðferð með róandi lyfjum, þunglyndislyfjum eða

svefnlyfjum. Mælt er með því að nota minnstu virku skammta svo koma megi í veg fyrir ósamhæfðar hreyfingar vöðva og slævingu.

Meðferð hætt:

Lyfjaskammta skal minnka smám saman til þess að koma í veg fyrir fráhrarfseinkenni.

Börn:

Tafíl er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum sjúklingahópi.

Aldraðir:

Minnka skal skammta, t.d. 0,5-0,75 mg á sólarhring gefið í nokkrum skömmtum. Auka má skammta smám saman eftir þörfum sjúklings ef þeir þola lyfið vel.

Skert nýrnastarfsemi:

Gæta skal varúðar ef lyfið er gefið sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
Minnka skal skammta.

Blóðskilun og í meðallagi skert nýrnastarfsemi hafa ekki veruleg áhrif á lyfjahvörf.

Skert lifrarstarfsemi:

Umbrot alprazolams taka lengri tíma hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóma af völdum áfengisneyslu. Gæta skal varúðar ef lyfið er gefið sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).
Minnka skal skammta.

4.3 Frábendingar

Tafíl er ekki ætlað til notkunar fyrir sjúklinga með:

- Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum benzodíazepínnum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Vöðvaslensfár (myasthenia gravis).
- Kæfisvefn.
- Alvarlega skerta lifrarstarfsemi, vegna hættu á heilakvilla (encephalopathy).
- Bráða öndunarskerðingu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lengd meðferðar

Meðferðartímabil skal vera eins stutt og hægt er og ekki lengra en 2-4 vikur (sjá kafla 4.2). Meðferð skal ekki vara lengur en þennan tíma án endurmats á ástandi sjúklings.

Það getur verið gagnlegt að upplýsa sjúkling í upphafi meðferðar að um tímabundna meðferð sé að ræða og útskýra nákvæmlega hvernig skammtar lyfsins verða minnkaðir smám saman. Vísendingar eru um að fráhrarfseinkenni geti komið fram á tímabilinu á milli skammta þegar benzodíazepín með stuttan verkunartíma eru notuð, einkum þegar um stóra skammta er að ræða.

Þegar benzodíazepín með langan verkunartíma eru notuð er mikilvægt að upplýsa sjúklinginn um að þegar skipt er frá langverkandi benzodíazepínnum yfir í stuttverkandi benzodíazepín geti fráhrarfseinkenni komið fram.

Samhliða notkun benzodíazepína og ópíóíða getur valdið verulegri slævingu, öndunarbælingu, dauðadái eða dauða. Nauðsynlegt er að takmarka skammta og veita meðferð í eins skamman tíma og unnt er.

Sérstakir sjúklingahópar:

Börn

Tafil er ekki ætlað börnum og unglíngum yngri en 18 ára, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum sjúklingahópi.

Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi eða vægt til miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Minnka skal skammta.

Aldraðir sjúklingar

Nota skal minnsta virka skammt, sérstaklega hjá öldruðum og/eða lasburða sjúklingum til að koma í veg fyrir minnkaða samhæfingu og of mikla slævingu. Sjá meðferð fyrir aldraða í kafla 4.2.

Gæta skal varúðar við notkun benzodíazepína og annarra skyldra lyfja hjá öldruðum, þar sem sljóleiki og/eða vöðvaslappleiki getur aukið hættuna á að detta sem hefur oft alvarlegar afleiðingar.

Misnotkun

Gæta skal ýtrustu varúðar við notkun benzodíazepínlyfja hjá sjúklingum sem hafa sögu um áfengis- eða lyfjamisnotkun (sjá kafla 4.5).

Þunglyndi og sjálfsmorðshugsanir

Ekki skal ávísa benzodíazepínnum og benzodíazepínlíkum lyfjum sem einlyfjameðferð við þunglyndi, þar sem það getur framkallað eða aukið hættuna á sjálfsvígi. Hjá sjúklingum með vísbendingar eða einkenni um þunglyndi eða sjálfsvígshættu, skal nota Tafil með varúð og skal ávísa takmörkuðu magni lyfsins.

Tilkynnt hefur verið um ólmhug (hypomania) og oflæti (mania) hjá þunglyndissjúklingum sem fá meðferð með alprazolami.

Lungnasjúkdómar

Minnka skal skammta hjá sjúklingum með langvinna lungnasjúkdóma vegna hættu á öndunarbælingu og öndunarstoppi.

Þol

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

Ávanabinding

Notkun benzodíazepínlyfja getur haft í för með sér ávanabindingu, bæði líkamlega og sálræna. Eins og við á um önnur benzodíazepínlyf, eykst hættan á ávanabindingu með stærð skammta og meðferðarlengd. Sjúklingar með sögu um lyfja- eða áfengismisnotkun eða greinilega persónuleikatrúflun eru í meiri hættu en aðrir. Lyfjaávanabinding getur komið fram við ráðlagða skammta og/eða hjá sjúklingum með engan einstaklingsbundinn áhættuþátt. Hættan á ávanabindingu er aukin þegar notuð eru nokkur benzodíazepínlyf samhliða, óháð því hvort þau eru notuð í kvíðastillandi eða róandi tilgangi. Hætta á lyfjamisnotkun er þekkt við notkun alprazolams og annarra benzodíazepínlyfja og því þarf að fylgjast með sjúklingum þegar þeir fá alprazolam. Hægt er að misnota alprazolam. Greint hefur verið frá dauðsföllum í tengslum við ofskömmun, þegar alprazolam hefur verið misnotað með öðrum efnum sem bæla miðtaugakerfið, þ.m.t. ópíóíðum, öðrum benzodíazepínlyfjum og áfengi. Hafa verður þessa áhættu í huga við ávísun eða afhendingu alprazolams. 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).

Þegar líkamleg ávanabinding hefur þróast koma fráhrarfseinkenni fram þegar notkun benzodíazepínlyfja er skyndilega hætt, þ.m.t. alprazolams. Fráhrarfseinkennin geta verið væg röskun á vöðvaspennu, svefntruflanir, höfuðverkur, vöðvaverkir, mikill kvíði, streita, eirðarleysi, ringlun og þirringur. Eftirfarandi einkenni geta komið fyrir í alvarlegum tilfellum: Rofin raunveruleikatengsl,

sjálfshvarf, ofurnæm heyrn, náladofi í útlimum, ofurnæmi fyrir ljósi, hljóði eða snertingu, ofskynjanir, flog, krampar í maga og vöðvum, uppköst, svitatilhneiging, skjálfti og krampaflog (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Endurkoma svefnleysis og kvíða

Skammvinnnt heilkenni getur komið fram þegar einkennin, sem leiddu til meðferðar með benzódíazepíni, koma fram aftur þegar meðferð er hætt, öflugari en áður. Því geta fylgt önnur viðbrögð, þ.m.t. skapsveiflur, kvíði eða svefntruflanir og eirðarleysi. Þar sem hætta á fráhrarfseinkennum/endurkomueinkennum er meiri ef meðferð er hætt skyndilega, er mælt með því að skammtar séu minnkaðir smám saman.

Geðræn og þversagnakennd viðbrögð

Viðbrögð, svo sem eirðarleysi, uppnám, píringur, árásargirni, ranghugmyndir, ofsareiði, martraðir, ofskynjanir, geðrof, óviðeigandi hegðun og önnur hegðunarvandamál, hafa komið fram við notkun benzódíazepínlyfja. Hætta skal lyfjameðferð ef einhverjar þessara aukaverkana koma fram. Þessar aukaverkanir koma oftast fram hjá börnum og öldruðum.

Minnisleysi:

Benzódíazepínlyf geta framkallað framvirkt minnisleysi. Minnisleysið kemur oftast fram nokkrum klukkustundum eftir að lyfið er tekið og því er mikilvægt að tryggja sjúklingum 7-8 klst svefn án truflana, til að draga úr hættunni.

Hjálparefni

Tafil inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaþþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

Tafil inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða notkun ópíóíða, áfengis og annarra lyfja sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið eykur bælandi áhrif benzódíazepína á miðtaugakerfið, þ.m.t. öndunarbælingu (sjá kafla 4.4).

Samhliða notkun áfengis er ekki ráðlögð.

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. Ef töflurnar eru teknar samhliða ópíóíðum getur komið fram aukin vellíðan sem getur valdið aukinni andlegri ávanabindingu.

Gæta skal varúðar ef alprazolam er notað samhliða öðrum geðlyfjum sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið. Aukin bæling á virkni miðtaugakerfisins getur komið fram við samhliða notkun geðlyfja, svo sem sefandi lyfja, svefnlyfja, róandi lyfja, vissra þunglyndislyfja, ópíóíða, flogaveikilyfja og slævandi H1-andhistamína.

Slævandi áhrif lyfsins aukast einnig við samhliða notkun svefnlyfja, flogaveikilyfja, deyfilyfja og clonidíns.

Milliverkanir geta komið fram ef alprazolam er notað samhliða lyfjum sem hemja lifrarensímið CYP3A4.

Gæta skal varúðar við samhliða notkun alprazolams og öflugra CYP3A4 hemla, þ.m.t. azól sveppalyf (ketókónazól, ítrakónazól, posakónazól, vorikónazól), próteasahemla og vissra makrólíða (erythrómýsín, klaríthrómýsín og telíthrómýsín) og huga að verulegri skammtaminnkun.

Flogaveikilyf:

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

Efnasambönd sem hemja CYP3A4 eins og címetidín, klaritrómýsín, klózapín, diltiazem, erýtromýsín, flúoxetín, flúvoxamín, ítrakónazól, ketókónazól, nefazódon, rítónavír og greipaldinsafi draga úr umbrotshraða alprazolams. Samhliða gjöf slíkra efna getur valdið auknum lyfjafræðilegum áhrifum alprazolams. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammt alprazolams.

Milliverkanir milli HIV-prótínasahemla (t.d. rítónavírs) og alprazolams eru flóknar og háðar tíma. Litlir skammtar af rítónavíri draga mjög úr útskilnaði alprazolams um nýru, lengja helmingunartíma brotthvarfs ($E_{1/2}$) og auka klínísk áhrif lyfsins. Við langvarandi útsetningu fyrir rítónavíri jafnast lenging brotthvarfstímans hins vegar út með virkjun (induction) CYP3A. Nauðsynlegt er að minnka skammta eða hætta meðferð með Tafil vegna þessarar milliverkunar.

Gæta skal varúðar ef alprazolam er notað samhliða própoxýfeni eða getnaðarvarnarlyfjum til inntöku.

Digoxín:

Greint hefur verið frá aukinni plasmabéttni digoxíns við samhliða notkun 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 brjóstgjöf

Meðganga

Alprazolam skal eingöngu nota á meðgöngu ef brýna nauðsyn ber til. Viðamiklar upplýsingar, sem byggðar eru á ferilrannsóknnum (cohort studies), benda til þess að útsetning fyrir benzodíazepínnum 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 eða skarði í vör. Upplýsingarnar bentu til þess að hætta á fæðingu ungbarns með klofnum góm eða skarði í vör, eftir útsetningu móður fyrir benzodíazepíni á meðgöngu, væri innan við 2/1.000 samanborið við hlutfallið 1/1.000, hjá heilbrigðum einstaklingum. Meðferð með benzodíazepíni í stórum skömmtum á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu hefur leitt í ljós minni hreyfingu fósturs (active movement) og frávik í hjartslætti 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) og sogvandamál sem leiða til lítillar þyngdaraukningar. Þessi einkenni ganga til baka en geta varað í 1-3 vikur, eftir því hver helmingunartími lyfsins er. Við stóra skammta getur öndunarbæling eða öndunarstöðvun og ofkæling komið fram hjá nýburanum. Fráhvarfseinkenni geta komið fram hjá nýburanum, eins og oförvun, æsingur og skjálfti fáeinum dögum eftir fæðingu, þó svo að ungbarnaslekja hafi ekki komið fram. Það ræðst af helmingunartíma lyfsins hvort fráhvarfseinkenni koma fram.

Konur á barneignaraldri skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur. Í því sambandi er athygli vakin á milliverkunum milli getnaðarvarnartaflna og benzodíazepína (sjá kafla 4.5).

Ef lyfinu er ávísað konum á barneignaaldri skal hvetja þær til að hafa samband við lækni varðandi það að hætta meðferð ef þær áforma að verða þungaðar eða grunar að þær séu þungaðar.

Ef meðferð með alprazolami er nauðsynleg á síðasta hluta meðgöngu skal forðast stóra skammta og fylgjast með fráhvarfseinkennum og ungbarnaslekju hjá nýburanum.

Brjóstgjöf

Tafil skilst út í brjóstamjólk í litlu magni. Ekki er ráðlagt að nota Tafil meðan á brjóstgjöf stendur.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tafil getur vegna aukaverkana (eins og slævingar, minnisleysis, skertrar einbeitingar og minni samhæfingar vöðvahreyfinga) haft veruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Þessi áhrif aukast enn frekar við notkun áfengis. Ef svefntími er of stuttur aukast líkur á skertri árverkni (sjá kafla 4.5).

4.8 Aukaverkanir

Algengasta aukaverkunin er syfja sem kemur fyrir hjá meira en 10% meðhöndlaðra, en minnkar venjulega eftir nokkra daga eða þegar skammtar eru minnkaðir.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram við alprazolam meðferð 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 ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

<i>MedDRA flokkun eftir líffærum</i>	<i>Aukaverkun</i>
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sýkingar í efri hluta öndunarfæra.
Blóð og eitlar Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Aukin tilhneiging til marbletta. Kyrningahrap.
Innkirtlar Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Ofmyndun prólaktíns.
Efnaskipti og næring Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Aukin matarlyst, minnkuð matarlyst.
Geðræn vandamál Mjög algengar ($\geq 1/10$) Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Pírringur, þunglyndi ¹ , svefntruflanir. Aukin eða minnkuð kynhvöt, sjálfshvarf (depersonalisation), svefnleysi, taugaveiklun, rofin raunveruleikatengsl, ótti, ruglun, vistarfíringur, geðdeyfð, kvíði. Óeðlilegar draumfarir, uppnám, málæði, hvatvísi, reiði, árásarhneigð, ofskynjanir, oflæti, skynhreyfiþroskahefting (psychomotor retardation), martraðir, eirðarleysi, hæg hugsun (bradyphrenia), sælutilfinning, vansæld (anhedonia), skortur á kynferðislegri fullnægingu, lyndisröskun (affective disorder), ofsahræðsla, ávanabinding. Þversagnarkennd viðbrögð við lyfjum ² , fjandsamleg hegðun, ólmhugur, óeðlileg hugsun, yfirdrifin árvekni, breytt kynhvöt,

	lyfjamisnotkun*.
<p>Taugakerfi Mjög algengar ($\geq 1/10$)</p> <p>Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)</p> <p>Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)</p> <p>Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)</p>	<p>Höfuðverkur, syfja, skert minni, sundl, tormæli, minnkuð samhæfing, slæving.</p> <p>Breytt húðskyn, hreyfitruflun (dyskinesia), samhæfingarörðuleikar, skjálfti, jafnvægistruflanir, einbeitingartruflun, aukin svefnþörf, svefnhöfgi.</p> <p>Yfirlið, minnisleysi³, krampar, klaufska, bragðtruflanir, hlutaflog (partial seizures), hugstol (stupor).</p> <p>Hvíldaróþol, truflun á vitsmunum, truflun á æðastjórnun, ósjálfráðir krampar, trufluð vöðvaspenna, ofvirkni.</p>
<p>Augu Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)</p> <p>Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)</p>	<p>Þokusýn.</p> <p>Tvísýni, sjóntruflanir.</p>
<p>Eyru og vöfundarhús Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)</p>	Eyrnasuð.
<p>Hjarta Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)</p> <p>Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)</p>	<p>Hjartsláttarónot.</p> <p>Hraðtaktur.</p>
<p>Æðar Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)</p> <p>Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)</p>	<p>Hitakóf.</p> <p>Lágþrýstingur.</p>
<p>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)</p> <p>Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)</p>	<p>Nefstífla, oföndun.</p> <p>Þrenging öndunarvegjar.</p>
<p>Meltingarfæri Mjög algengar ($\geq 1/10$)</p> <p>Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)</p> <p>Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)</p>	<p>Munnþurrkur, hægðatregða.</p> <p>Aukin munnvatnsframleiðsla, uppköst, óþægindi í kviðarholi, niðurgangur, ógleði, kviðverkir.</p> <p>Minnkuð munnvatnsframleiðsla.</p>

<p>Lifur og gall Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)</p>	<p>Óeðlileg lifrarstarfsemi, gula, lifrabólga.</p>
<p>Húð og undirhúð Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)</p>	<p>Ofsvitnun, húðbólga, kláði. Útbrot. Ofnæmisviðbrögð í húð, ofsabjúgur, ljósnæmi.</p>
<p>Stoðkerfi og bandvefur Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)</p>	<p>Vöðvakippir, vöðvakrampar, bakverkur, liðverkir, vöðvaverkir. Vöðvastirðleiki, vöðvamáttleysi, verkir í útlimum. Truflun á vöðvaspennu.</p>
<p>Nýru og þvagfæri Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)</p>	<p>Þvagleki, undirmiga, óeðlilega tíð þvaglát. Þvagtregða, erfiðleikar við þvaglát.</p>
<p>Æxlunarfæri og brjóst Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)</p>	<p>Kynlífstruflun (sexual dysfunction). Sáðlátstruflanir, rístruflanir, tíðatruflanir.</p>
<p>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Mjög algengar ($\geq 1/10$) Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)</p>	<p>Preyta. Bjúgur, þróttleysi, brjóstverkur. Óeðlileg tilfinning, gangtruflanir, vímutilfinning, taugaspennu-/spennutilfinning, afslöppunartilfinning, timburmenn, influensulík einkenni, óraunveruleg tilfinning, tregða, þorsti, fráhrarfsheilkenni*. Hitatilfinning, útlímabjúgur.</p>
<p>Rannsóknaniðurstöður Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)</p>	<p>Þyngdaraukning, þyngdartap. Hækkað gildi gallrauða í blóði. Hækkaður augnþrýstingur.</p>

Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Hætta á umferðarslysum.
Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Fall, áverkar á útlimum, ofskömmtnun.

*Aukaverkun sem komið hefur fram eftir markaðssetningu.

Notkun (jafnvel í ráðlögðum skömmtnun) getur valdið líkamlegri fíkn. Fráhvarfseinkenni og endurkoma einkenna geta komið fram þegar meðferð er hætt (sjá einnig kafla 4.4). Andleg fíkn getur einnig átt sér stað. Tilkynnt hefur verið um misnotkun á benzódíazepínunum (sjá kafla 4.4). Ef meðferð er hætt snögglega getur komið fram sjúklegt eirðarleysi, svefntruflanir og krampar.

Í mörgum þeirra tilvika þar sem tilkynnt var um aukaverkanir 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 á hættu að fá þessar aukaverkanir. Pirringur, óvild og óæskilegar hugsanir hafa komið fram þegar notkun alprazolam er hætt hjá sjúklingum með áfallastreituröskun.

¹Þunglyndi:

Undirliggjandi þunglyndi getur komið fram við notkun benzódíazepínlyfja (sjá einnig kafla 4.4).

²Þversagnarkennd viðbrögð við lyfjum:

Viðbrögð, svo sem eirðarleysi, uppnám, pirringur, árásargirni, ranghugmyndir, ofsareiði, martraðir, ofskynjanir, geðrof, óviðeigandi hegðun og önnur hegðunarvandamál, hafa komið fram við notkun benzódíazepínlyfja. Þau geta orðið mjög alvarleg eftir notkun lyfsins. Þessar aukaverkanir koma oftast fram hjá öldruðum.

³Minnisleysi:

Framvirkt minnisleysi getur komið fram eftir ráðlagða skammta. Hættan eykst með auknum skammti. Minnisleysi getur fylgt undarleg hegðun (sjá einnig kafla 4.4).

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

Eins og við á um önnur benzódíazepín lyf 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.

Í kjölfar ofskömmtnunar með benzódíazepínunum til inntöku skal framkalla uppköst (innan klukkustundar) ef sjúklingur er með meðvitund. Ef sjúklingur er meðvitundarlaus skal framkvæma magatæmingu og tryggja að öndunarvegur haldist opinn með barkaþræðingu. Ef ástand sjúklings lagast ekki við magatæmingu skal gefa virk lyfjakol til að minnka upptökuna og ef nauðsynlegt er að hafa þau áfram í maganum, ásamt hægðarlyfi. Ástandið getur varað í langan tíma ef skammturinn sem tekinn var inn hefur verið stór. Hvorki skal beita þvagræsingunni né blóðskilun. Sérstaklega skal fylgjast með starfsemi öndunarfæra og hjarta-og æðakerfis á gjörgæsludeild.

Ofskömmtnun benzódíazepína kemur yfirleitt fram sem mismikil bæling á miðtaugakerfi, frá syfju að dáí. Í vægum tilvikum eru einkenni m.a. syfja, andlegt rugl og svefnrunni. Í alvarlegri tilvikum geta

einkenni verið m.a. hreyfiglöp, minnkuð vöðvaspenna, lágþrýstingur, öndunarbæling, mjög sjaldan dá og örsjaldan dauðsfall.

Flumazeníl getur komið að gagni sem mótlyf. Flumazenil má nota til viðbótar gegn áhrifum á öndunarfæri og blóðrás vegna ofskömmunar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Benzódíazepínafleiður, ATC-flokkur: N 05 B A 12.

Alprazolám er tríazolóbenzódíazepín sem binst sértækum benzódíazepínviðtökum í heila, sem staðsettir eru hjá GABA-viðtaka-klörganga-fléttunni. Við það eykst verkun GABA-kerfisins.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Frásogast hratt eftir inntöku.

Dreifing

Hámarksþéttni í plasma næst eftir 1-2 klst. og þéttni í plasma er í hlutfalli við gefinn skammt. Próteinbinding er 70-80 %.

Umbrot

Umbrotnar í lifur og myndast þá einkum virku umbrotsefnin alfa-hýdroxý-alprazolám og dímetýl-alprazolám. Þéttni umbrotsefnanna í plasma er svo lítil að þau hafa ekki klínísk áhrif.

Brotthvarf

Brotthvarf verður einkum með þvagi eftir glúkúrontengingu. Helmingunartími útskilnaðar er nálægt 12 klst. Við skerta lifrarstarfsemi lengist helmingunartíminn.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Alprazolám reyndist ekki valda stökkbreytingum í Ames *in vitro* prófi. Í *in vivo* örkjarnaprófi hjá rottum olli alprazolám 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 alprazoláms, 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 músunum sem fengu skammta allt að 10 mg/kg/dag (50 sinnum stærri en hámarks ráðlagður dagskammtur handa mönnum, 10 mg/dag).

Alprazolám hafði ekki áhrif á frjósemi hjá rottum við stærsta skammt sem prófaður var, 5 mg/kg/dag, sem er 25 sinnum stærri en hámarks ráðlagður dagskammtur handa mönnum, 10 mg/dag.

Þegar rottum var gefið alprazolám til inntöku í skömmunum 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 hjá kvenrottum og æðamyndun í hornhimnu hjá karlrottum. 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 benzodíazepínlyfjum hjá rottu- og músafóstrum fyrir fæðingu, þar með talin útsetning fyrir alprazolami, er talin tengjast breyttri hegðun síðar í lífi dýranna. Ekki er þekkt hvort þetta hafi þýðingu fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi, laktósi, magnesíumsterat, maíssterkja, natríumbensóat (E211), natríumdókúsat, vatnsfrí kísilkvoða.

0,5 mg: Erytrósín, E 127.

1 mg töflur: Indigótín I E 132, erytrósín E 127.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

0,25 mg: 2 ár.

0,5 mg. 1 mg: 3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkning.

Pakkningastærðir:

0,25 mg: 20, 50 og 100 stk.

0,5 mg: 20, 50 og 100 stk.

1 mg: 20, 50 og 100 stk.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Viartis ApS
Borupvang 1
2750 Ballerup
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

0,25 mg: MTnr 802634 (IS).

0,5 mg: MTnr 802633 (IS).

1 mg: MTnr 880115 (IS).

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. apríl 1987.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 5. maí 2008.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

30. ágúst 2024.