

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alprazolam Krka 0,5 mg depottabletit
Alprazolam Krka 1 mg depottabletit
Alprazolam Krka 2 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 0,5 mg alpratsolaamia.
Yksi depottabletti sisältää 1 mg alpratsolaamia.
Yksi depottabletti sisältää 2 mg alpratsolaamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

	0,5 mg tabletti	1 mg tabletti	2 mg tabletti
Laktoosi	183,74 mg	183,69 mg	182,93 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

0,5 mg: vihertävänkeltainen, pyöreä, jonkin verran kaksoiskupera.
1 mg: valkoinen, pyöreä, jonkin verran kaksoiskupera.
2 mg: vaaleansininen, pyöreä, jonkin verran kaksoiskupera.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Paniikkihäiriö
- Ahdistuksen oireenmukainen hoito

Alpratsolaami on tarkoitettu käytettäväksi vain silloin, kun häiriö on niin vaikea, että se tekee ihmisen toimintakyvyttömäksi tai äärimmäisen ahdistuneeksi.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ahdistuksen oireenmukainen hoito: Alkuannos on 0,5 mg kerran vuorokaudessa yksilöllisen tarpeen mukaan. Ylläpitoannos on 0,5–3 mg/vrk yhtenä tai kahtena annoksena.

Iäkkäiden potilaiden, maksan tai munuaisten vajaatoimintapotilaiden ja valmisteiden rauhoittavalle vaikutukselle herkistyneiden potilaiden alku- ja ylläpitoannokset ovat 0,5–1 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa suurentaa asteittain.

Paniikkihäiriö: Alkuannos on 0,5–1 mg ennen nukkumaanmenoa. Annos määrätään yksilöllisesti, ja sitä voidaan suurentaa enintään 1 mg joka 3.–4. päivä. Ylläpitoannos on 3 mg/vrk ja enintään 6 mg/vrk jaettuna kahteen annokseen. Joissain tapauksissa annos voi olla jopa 10 mg/vrk, joka annetaan kahtena osa-annoksena.

Iäkkäiden potilaiden, maksan tai munuaisten vajaatoimintapotilaiden ja valmisteen rauhoittavalle vaikutukselle herkistyneiden potilaiden alku- ja ylläpitoannos on 0,5 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa suurentaa asteittain. Maksimiannos on 4,5 mg/vrk jaettuna kahteen annokseen.

Hoidon kesto: Hoitajakso on pidettävä mahdollisimman lyhyenä. Potilaiden tila on arvioitava säännöllisesti, ja erityisesti on arvioitava oireettomien potilaiden lisähoidon tarve. Hoitajakso saa olla enintään 8–12 viikkoa, mihin sisältyy hoidon asteittainen lopettaminen.

Tutkimustulokset tukevat ahdistukseen kuuden kuukauden ja paniikkihäiriöihin jopa kahdeksan kuukauden alpratsolaamihoitoa.

Riski riippuvuudesta voi suurentua annoksen kasvaessa ja hoidon keston pidentyessä. Tämän vuoksi tulee käyttää pienintä mahdollista tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen ajan ja hoidon jatkamisen tarvetta tulee arvioida tiheästi (ks. kohta 4.4).

Hoidon lopettaminen: Annosta pienennetään asteittain. Suosituksen mukaan alpratsolaamin vuorokausiannosta vähennetään enintään 0,5 mg viikossa. Joidenkin potilaiden annosta voidaan joutua pienentämään vieläkin hitaammin.

Pediatriset potilaat: Alpratsolaamin tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei ole osoitettu, joten alpratsolaamin käyttöä ei suositella.

Antotapa

Alprazolam Krka -valmisteella on pitkittynyt imeytymisaika (5–11 tuntia) lääkemuoosta johtuen. Lääkemuoiton vuoksi tabletit on nieltävä kokonaisina, eikä niitä saa jakaa eikä murskata.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys alpratsolaamille, muille bentsodiatsepiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- *Myasthenia gravis*
- Vaikea hengitysvajaus
- Vaikea uniapneaoireyhtymä
- Vaikea maksan vajaatoiminta

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Toleranssi

Bentsodiatsepiinien sedatiivinen vaikutus häviää jonkin verran, jos lääkettä käytetään toistuvasti useiden viikkojen ajan.

Riippuvuus

Bentsodiatsepiinien käyttö saattaa johtaa fyysiseen ja psyykkiseen riippuvuuteen näille valmisteille. Riippuvuusriski kasvaa annoksen ja hoidon keston myötä, ja se on suurempi potilailla, joilla on ollut alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä. Lääkeriippuvuutta voi esiintyä hoitoannoksilla ja potilailla, joilla ei ole yksilöityjä riskitekijöitä. Lääkeriippuvuuden riski on suurentunut, jos potilas käyttää samanaikaisesti useita bentsodiatsepiineja riippumatta siitä, käytetäänkö niitä anksiolyyttinä vai hypnoottina.

Väärinkäyttö

Väärinkäyttö on tunnettu riski alpratsolaamilla ja muilla bentsodiatsepiineilla, ja potilaita tulee tarkkailla tämän varalta hoidon aikana. Alpratsolaamia voidaan käyttää päihdeharkuisesti. On raportoitu yliannokseen liittyviä kuolemia, kun alpratsolaamia on väärinkäytetty muiden keskushermostoa lamaavien aineiden, kuten opioidien, muiden bentsodiatsepiinien ja alkoholin kanssa. Nämä riskit tulee ottaa huomioon määrättäessä tai annettaessa alpratsolaamia potilaalle.

Riskien vähentämiseksi tulee käyttää pienintä mahdollista tehokasta annosta ja potilaita tulee neuvoa käyttämättömien lääkkeiden oikeasta säilytyksestä ja hävittämisestä (ks. kohta 4.2, 4.8 ja 4.9).

Kun fyysinen riippuvuus on kehittynyt, hoidon äkillinen keskeyttäminen aiheuttaa vieroitusoireita. Näitä voivat olla päänsärky, lihassärky, äärimmäisen vaikea ahdistuneisuus, jännittyneisyys, levottomuus, sekavuus ja ärtyisyys. Vaikeissa tapauksissa voi ilmetä myös seuraavia oireita: derealisaatio, depersonalisaatio, kuulon herkistyminen, raajojen puutuneisuus ja kihelmöinti, valo-, melu- ja kosketusyliherkkyys, hallusinaatiot tai epileptiset kohtaukset. Vieroitusoireita voivat ilmaantua useita päiviä hoidon lopettamisen jälkeen.

Rebound ahdistuneisuus

Ohimenevä oireyhtymä, jossa bentsodiatsepiinihoitoon johtaneet oireet palaavat hoidon päättyessä alkuperäistä voimakkaampina. Ilmiöön voi liittyä mielialan vaihtelua, ahdistuneisuutta tai unihäiriöitä ja levottomuutta. Koska vieroitusoireiden/rebound-ilmiön todennäköisyys kasvaa, kun annoksia pienennetään nopeasti tai hoito lopetetaan äkillisesti, suositellaan annoksen pienentämistä vähitellen.

Hoidon kesto

Käyttöaiheesta riippuen hoitjakson on oltava mahdollisimman lyhyt (ks. kohta 4.2). Ahdistuneisuus- ja jännittyneisyys hoito saa kestää enintään 8–12 viikkoa, mihin sisältyy hoidon asteittainen lopettaminen annoksia vähitellen pienentämällä. Lääkitystä ei pidä jatkaa tätä pidempään ilman tilanteen uudelleenarviointia.

Hoidon alussa potilaalle olisi hyvä kertoa, että lääkitys on määräaikainen ja miten annostusta pienennetään asteittain. Potilaan on hyvä olla tietoinen myös rebound-ilmiöstä eli oireiden mahdollisesta palautumisesta lääkityksen loppuessa, jolloin voidaan minimoida oireiden uudelleen ilmenemisen aiheuttama ahdistuneisuus. Lyhytvaikutteisia bentsodiatsepiineja käytettäessä voi esiintyä vieroitusoireita annosten välillä, etenkin jos annos on suuri.

Käytettäessä pitkävaikutteisia bentsodiatsepiineja potilasta on tärkeää varoittaa vieroitusoireista, jos hän siirtyy käyttämään lyhytvaikutteisia bentsodiatsepiineja.

Psyykkiset ja paradoksaaliset reaktiot

Reaktioita, kuten rauhattomuutta, kiihtyneisyyttä, ärtyneisyyttä, aggressiivisuutta, harhaluuloa, raivoa, painajaisunia, hallusinaatioita, psykooseja, sopimatonta käyttäytymistä, ja muita käyttäytymiseen liittyviä haittavaikutuksia tiedetään esiintyvän bentsodiatsepiineja käytettäessä. Mikäli tällaista esiintyy, lääkkeen käyttö on keskeytettävä. Nämä reaktiot ovat todennäköisempiä lapsilla ja iäkkäillä potilailla.

Amnesia

Bentsodiatsepiinit saattavat aiheuttaa anterogradista amnesiaa, jota esiintyy useimmiten useita tunteja lääkkeen nauttimisen jälkeen (ks. myös kohta 4.8).

Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Alpratsolaamin ja opioidien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä, kuten bentsodiatsepiineja ja vastaavanlaisia lääkkeitä, kuten alpratsolaamia, voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä alpratsolaamia samanaikaisesti opioidien kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen (ks. myös yleiset annossuositukset kohdassa 4.2).

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Alpratsolaamin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu lapsilla eikä alle 18-vuotiailla nuorilla, joten alpratsolaamin käyttöä ei suositella.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Varovaisuutta suositellaan, jos potilaalla on heikentynyt munuaistoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Bentsodiatsepiineja ei saa antaa vaikeita maksasairauksia sairastaville potilaille, koska bentsodiatsepiinit voivat edistää enkefalopatian kehittymistä.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille tai heikkokuntoisille potilaille suositellaan yleisperiaatteena käytettäväksi pienintä tehokasta annosta ataksian ja ylisedaation estämiseksi (ks. kohta 4.2). Alpratsolaamia on käytettävä varoen iäkkäälle potilaalle, koska bentsodiatsepiinien lihaksia relaksoivat vaikutukset aiheuttavat kaatumisriskin.

Masennuspotilaat

Bentsodiatsepiineja tai bentsodiatsepiinien kaltaisia aineita ei saa käyttää ainoana lääkkeenä vaikean masennuksen tai masennukseen liittyvän ahdistuksen hoitoon, koska ne voivat kiihdyttää tai suurentaa itsemurhariskiä. Alpratsolaamia on sen vuoksi käytettävä varoen ja lääkettä määrättävä kerralla vain vähän potilaille, joilla on masentuneisuushäiriön tai itsemurhataipumuksen oireita ja merkkejä.

Paniikkihäiriöiset potilaat

Paniikkihäiriöiden yhteydessä on havaittu primaarista ja sekundaarista vaikeaa masennusta ja itsemurhien lukumäärän lisääntymistä hoitamattomilla potilailla. Siksi varovaisuutta on noudatettava sekä silloin, kun paniikkihäiriöpotilaille annetaan suuria alpratsolaamiannoksia, että silloin, kun psyykenlääkkeitä annetaan masennuspotilaille tai potilaille, joilla epäillään olevan itsemurha-ajatuksia tai -suunnitelmia.

Kroonisessa keuhkoinfussiosissa suositellaan pienempiä annoksia hengityslamariskin vuoksi.

Bentsodiatsepiinit eivät sovellu psykoosin ensisijaiseen hoitoon.

Masennuspotilailla on ilmoitettu esiintyneen hypomania- ja maniajaksoja alpratsolaamihoidon aikana.

Bentsodiatsepiineja on annettava äärimmäistä varovaisuutta noudattaen sellaisille potilaille, joilla on esiintynyt alkoholin, päihteiden tai lääkkeiden väärinkäyttöä (ks. kohta 4.5).

Apuaineita koskeva erityisvaroit

Alprazolam Krka sisältää laktoosia. Harvinaista perinnöllistä galaktoosi-intoleranssia, täydellistä laktaasinpuutosta tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriötä sairastavat eivät saa käyttää valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Psykoaktiiviset lääkevalmisteet:

Muita psykoaktiivisia lääkkeitä on annettava varoen samaan aikaan alpratsolaamin kanssa. Keskushermostoa lamaannuttava vaikutus voi kasvaa, jos tabletteja käytetään samanaikaisesti psykoaktiivisten lääkevalmisteiden kuten esim. antipsykoottien lääkkeiden (neuroleptien), unilääkkeiden, rauhoittavien lääkkeiden, joidenkin masennuslääkkeiden, opioidien, epilepsialääkkeiden ja väsyttävien H1-antihistamiinien kanssa.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava hengitystoimintaa lamaavien lääkeaineiden, kuten opioidien (anageetit, antitussiväit, korvaushoidot) kanssa, varsinkin iäkkäillä. Tablettien ottaminen opioidien kanssa voi vahvistaa euforiaa, mikä saattaa johtaa pahempaan psyykkiseen riippuvuuteen.

Opioidit:

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, kuten alpratsolaamin, samanaikainen käyttö

opioidien kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Alkoholi:

Alkoholi lisää alpratsolaamin rauhoittavaa vaikutusta, mikä vaikuttaa potilaan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Alpratsolaamihoidon aikana alkoholin käyttöä ei suositella.

Klotsapiini:

Klotsapiinin samanaikainen käyttö lisää hengitys- ja sydänpysähdyksen riskiä.

Lihasselaksantit:

Lisääntyneeseen lihaskia rentouttavaan vaikutukseen (kaatumisriskiin) on varauduttava erityisesti alpratsolaamihoidon alussa, jos alpratsolaamia annetaan samaan aikaan lihasrelaksanttien kanssa.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia voi esiintyä, jos alpratsolaamia annetaan sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka estävät maksaentsyymi CYP3A4:n toimintaa suurentaen alpratsolaamin pitoisuuksia plasmassa.

CYP3A4:n estäjät:

Antimykootit: samanaikaista itrakonatsolin, ketokonatsolin, posakonatsolin, vorikonatsolin ja muiden atsolisienilääkkeiden (voimakkaita CYP3A4:n estäjiä) käyttöä ei suositella.

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa ja annoksen huomattavaa pienentämistä harkita, jos samanaikaisesti käytetään CYP3A4:n estäjiä kuten HIV-proteaasin estäjiä (kuten rionaviiri), fluoksetiinia, dekstropropoksifeenia, ehkäisytabletteja, sertraliinia, diltiatseemia tai makrolidiantibiootteja kuten esim. erytromysiiniä, klaritromysiiniä, telitromysiiniä ja troleandomysiiniä.

Itrakonatsoli on potentti CYP3A4:n estäjä, joka lisää kokonaisaltistusta (AUC) ja pidentää alpratsolaamin eliminaation puoliintumisaikaa. Tutkimuksessa, jossa terveille vapaaehtoisille annettiin itrakonatsolia 200 mg/vrk ja alpratsolaamia 0,8 mg, AUC kohosi kaksinkertaiseksi, ja eliminaation puoliintumisaika piteni noin 40 tuntiin. Alpratsolaamin on myös havaittu muuttavan psykomotorisia toimintoja. Itrakonatsoli voi tehostaa alpratsolaamin keskushermostovaikutusta, ja itrakonatsolihoito lopettaminen voi heikentää alpratsolaamin tehoa.

Nefatsodoni, fluvoksamiini ja simetidiini: varovaisuutta on noudatettava, jos näitä lääkeaineita (CYP3A4:n estäjiä) käytetään yhtä aikaa alpratsolaamin kanssa, ja alpratsolaamiannoksen pienentämistä on syytä harkita.

Nefatsodoni estää CYP3A4:n välittämää alpratsolaamin hapettumista, mikä aiheuttaa plasman alpratsolaamipitoisuuden kaksinkertaistumisen sekä riskin keskushermostovaikutusten tehostumisesta. Sen vuoksi on suositeltavaa pienentää alpratsolaamiannos puoleen näitä valmisteita yhtä aikaa käytettäessä.

Fluvoksamiinihoito pidentää alpratsolaamin puoliintumisaikaa 20 tunnista 34 tuntiin ja nostaa plasman alpratsolaamipitoisuuden kaksinkertaiseksi. Yhdessä käytettäessä suositellaan alpratsolaamiannoksen puolittamista.

Simetidiini pienentää alpratsolaamin puhdistumaa, mikä voi tehostaa sen vaikutusta. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei vielä ole määritetty.

CYP3A4:n induktorit:

Alpratsolaamin teho voi heiketä, jos potilas käyttää CYP3A4:n induktoreita kuten rifampisiiniä, fenytoiinia, karbamatsepiinia tai mäkikuismaa. Eliminoitumisvaiheessa plasman alpratsolaamipitoisuudet riippuvat aineenvaihdunnan tietyistä maksaentsyymeistä (erityisesti CYP3A4:stä), ja näitä entsyymejä indusoivat lääkkeet pienentävät pitoisuuksia. Jos mäkikuismahoito

tai muu hoito CYP3A4:n induktorilla lopetetaan äkillisesti, alpratsolaamin yliannostusoireet ovat mahdollisia.

Alpratsolaamin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan:

Digoksiini:

Plasman digoksiinipitoisuus nousee erityisesti iäkkäillä henkilöillä, kun digoksiiniä ja 1 mg alpratsolaamia käytettiin päivittäin samanaikaisesti. Näin ollen alpratsolaamia ja digoksiinia samaan aikaan käyttäviä potilaita on tarkkailtava tehostetusti digoksiinitoksisuuden merkkien ja oireiden varalta.

Imipramiini ja desipramiini:

On raportoitu, että alpratsolaamin käyttö (jopa 4 mg/vrk) samanaikaisesti imipramiinin ja desipramiinin kanssa nosti imipramiinin vakaan tilan plasmapitoisuutta 31 % ja desipramiinin vakaan tilan plasmapitoisuutta 20 %. Vielä ei ole tiedossa, onko näillä muutoksilla kliinistä merkitystä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Jos Alprazolam Krka -valmistetta määrätään hedelmällisessä iässä olevalle naiselle, häntä on kehoitettava olemaan yhteydessä lääkäriin hoidon lopettamisesta, jos hän suunnittelee raskautta tai epäilee sitä.

Kohorttitutkimusten laajojen tulosten perusteella raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana tapahtuneeseen bentsodiatsepiinialtistukseen ei liity huomattavien epämuodostumien riskiä. Joissakin aiemmissa epidemiologisissa tapaus-kontrollitutkimuksissa on kuitenkin ilmoitettu huuli- ja suulakihalkion ilmaantuvuuden lisääntymistä. Tutkimustietojen perusteella ilmaantuvuusriski lisääntyy siten, että jokaista tuhatta kohdussa bentsodiatsepiineille altistunutta sikiötä kohti syntyy alle kaksi vauvaa, jolla todetaan huuli-suulakihalkio, kun riski normaaliväestössä on noin yksi tuhannesta. Suuriannoksinen bentsodiatsepiinihoito raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana aiheuttaa sikiön liikkeiden vähenemistä ja muutoksia sikiön sydämen rytmissä.

Kun hoitoa on lääketieteellisistä syistä johtuen annettava raskauden viimeisen kolmanneksen aikana, vaikka vain pienillä annoksilla, velton lapsen oireyhtymää, kuten aksiaalista hypotoniaa ja heikkoon painon nousuun johtavia imemisvaikeuksia, voi esiintyä. Nämä merkit ovat palautuvia, mutta voivat kestää yhdestä kolmeen viikkoon valmisteen puoliintumisajan mukaan. Suuria annoksia käytettäessä voi vastasyntyneellä esiintyä hengityslamaa tai apneaa ja hypotermiaa.

Lisäksi vastasyntyneellä voi muutaman päivän kuluttua syntymästä esiintyä vieroitusoireita oireinaan ylikiihtyneisyyttä, agitaatiota ja vapinaa, vaikka velton lapsen oireyhtymää ei todetakaan. Syntymän jälkeisten vieroitusoireiden esiintymiseen vaikuttaa lääkeaineen puoliintumisaika.

Nämä tiedot huomioiden alpratsolaamin käyttöä voidaan harkita raskauden aikana, jos käyttöaiheita ja annostusta noudatetaan tarkasti.

Jos alpratsolaamihoidon on välttämätön raskauden viimeisen kolmanneksen aikana, suurten annosten käyttöä on vältettävä ja vastasyntyneellä on tarkkailtava vieroitusoireiden ja velton lapsen oireyhtymän varalta.

Imetys

Alpratsolaami erittyy äidinmaitoon pieninä pitoisuuksina. Alpratsolaamin käyttöä imetyksen aikana ei kuitenkaan suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Alpratsolaamilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Sedaatio, amnesia, keskittymiskyvyn heikentyminen ja lihastoiminnan heikentyminen saattavat vaikuttaa haitallisesti ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Jos unen pituus ei ole riittävä, valppauden heikentyminen on varsin todennäköistä.

Potilaita on varoitettava yllä mainituista vaaroista ja kehoitettava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita hoidon aikana. Alkoholit tehostaa vaikutuksia. Jos unen kesto on riittämätöntä, vireystason alenemisen todennäköisyys kasvaa (ks. kohta 4.5).

4.8 Haittavaikutukset

Mahdolliset haittavaikutukset ilmenevät yleensä hoidon alussa ja häviävät hoidon jatkuessa tai annosta pienennettäessä. Bentsodiatsepiinien tavallisimmat haittavaikutukset ovat rauhoittava vaikutus sekä uneliaisuus, joita esiintyy yli 10 %:lla hoidetuista.

Haittavaikutukset määritetään seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Umpieritys				Hyperprolaktinemia*
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Ruokahalun väheneminen, ruokahalun lisääntyminen		
Psyykkiset häiriöt	Masentuneisuus	Sekavuus, desorientaatio, alentunut sukupuoli-vietti, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus, lisääntynyt sukupuoli-vietti*	Mania* (ks. kohta 4.4), hallusinaatiot*, raivokohtaukset*, agitaatio, lääkeriippuvuus	Hypomania*, aggressiivisuus*, vihamielisyys*, ajatusharhat*, psykomotorinen yliaktiivisuus*, väärinkäyttö*
Hermosto	Sedaatio, uneliaisuus, ataksia, muistin huononeminen, puheen puuroutuminen, huimaus, päänsärky	Tasapainohäiriö, koordinaatiohäiriö, keskittymisvaikeudet, liikaunisuus, letargia, vapina	Muistinmenetykset, humalan kaltainen tila	Autonomisen hermoston oireet*, vireystason lasku, puheen häiriöt, dystonia*
Silmät		Näön hämärtyminen		
Ruuan sulatuselimistö	Ummetus, suun kuivuminen	Pahoinvointi, oksentelu		Ruuan sulatuselimistön häiriöt*, nielemisvaikeudet
Maksa ja sappi				Maksatulehdus*, keltaisuus*, maksan toimintahäiriöt*
Iho ja ihonalainen kudosis		Dermatiitti*		Angioedeema*, valoherkkyysreaktio*
Luusto, lihakset ja sidekudosis			Luuston ja lihasten heikkous	
Munuaiset ja virtsatiet			Inkontinenssi*	Virtsauampi*
Sukupuolielimet ja rinnat		Sukupuolitoimintojen häiriöt*	Epäsäännölliset kuukautiset*	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys, ärtyvyys			Perifeerinen turvotus*
Tutkimukset		Painon lasku tai nousu		Kohonnut silmänpaine*

*markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset

Muistinmenetykset:

Anterogradinen muistinmenetys voi ilmaantua jopa terapeuttisilla annoksilla, ja riski kasvaa suuremmilla annoksilla. Muistinmenetykseen voi liittyä epäasiallista käytöstä (ks. myös kohta 4.4.).

Masennus:

Piilevä masennus voi herkillä ihmisillä puhjeta bentsodiatsepiinihoidon aikana.

Psyykkiset ja paradoksaaliset reaktiot:

Bentsodiatsepiinien käyttöön tiedetään liittyvän seuraavia reaktioita: levottomuus, kiihtyneisyys, ärtyneisyys, tunteettomuus, harhaluulot, raivokohtaukset, painajaisunet, hallusinaatiot, psykoosit, epätarkoituksenmukainen käyttäytyminen ja muut käyttäytymishäiriöt. Reaktiot ovat todennäköisimpiä iäkkäillä potilailla.

Riippuvuus:

Käyttö (jopa terapeuttisin annosin) saattaa johtaa fyysisen riippuvuuden kehittymiseen: hoidon keskeyttäminen voi aiheuttaa vieroitusoireita tai rebound-ilmion. Psyykkistä riippuvuutta voi esiintyä. Bentsodiatsepiinien väärinkäytöstä on raportoitu (ks. kohta 4.4.).

Monissa raportoiduissa haittavaikutustapauksissa potilaat olivat saaneet toista keskushermostoon vaikuttavaa lääkettä samanaikaisesti alpratsolaamin kanssa ja/tai heillä oli lisäksi psyykinen sairaus. Potilailla, joilla on rajatilapersoonallisuushäiriö, taustalla väkivaltaista tai aggressiivista käytöstä tai alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä, voi olla riski näille haittavaikutuksille. Alpratsolaamihoidon lopettamisen yhteydessä on raportoitu tapauksia, joissa on esiintynyt ärtyisyyttä, vihamielisyyttä ja häiritseviä ajatuksia potilailla, jotka kärsivät post-traumaattisesta stressihäiriöstä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yleistä toksisuustietoa

Bentsodiatsepiinien yliannostus ei yleensä ole hengenvaarallinen, jos yliannosta ei oteta yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkeaineiden (mukaan luettuna alkoholin) kanssa. Minkä tahansa lääkevalmisteen yliannostuksen hoidossa on syytä muistaa, että potilas on ehkä ottanut useita lääkeaineita. Hoitoa on annettava sen mukaisesti.

Oireet

Bentsodiatsepiinien yliannostus ilmenee tavallisesti eriasteisena keskushermostolamana vaihdellen uneliaisuudesta koomaan. Lievissä tapauksissa oireisiin kuuluvat uneliaisuus, mentaalinen sekavuus ja horrostila. Vakavimmissa tapauksissa oireita voivat olla ataksia, hypotonia, hypotensio, hengityslama, harvoin kooma ja hyvin harvoin kuolema.

Hoito

Oraalisten bentsodiatsepiinien yliannostuksen jälkeen (tunnin kuluessa) on yritettävä saada potilas oksentamaan, mikäli hän on tajuisaan tai on suoritettava mahahuuhtelu hengitystiet suojattuina, jos

potilas on tajuton. Jos mahan tyhjennyksestä ei ole hyötyä, on annettava lääkehiiltä lääkkeen imeytymisen estämiseksi. Erityistä huomiota on kiinnitettävä hengitys- ja kardiovaskulaarisiin toimintoihin tehohoidossa. Pakotetulla virtsanerityksellä tai hemodialyysillä ei ole merkitystä.

Flumatseniili voi olla hyödyllinen vastalääke.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: bentsodiatsepiinijohdokset, ATC-koodi: N05BA12

Kuten kaikki bentsodiatsepiinit myös alpratsolaami sitoutuu aivojen bentsodiatsepiinireseptoreihin. Se vahvistaa inhibitorisen välittäjäaineen gamma-aminovoihapon (GABA) vaikutuksia, joka toimii keskushermostossa sekä pre- että postsynaptisesti.

Alpratsolaami on ahdistusta lievittävä lääkeaine. Kuten kaikilla bentsodiatsepiineilla myös alpratsolaamilla on ahdistusta lievittävien ominaisuuksien lisäksi myös rauhoittavia, unettavia, lihaksia heikentäviä ja kouristuksia estäviä ominaisuuksia.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otetun Alprazolam Krka -depottabletin biologinen hyötyosuus on vähintään 80 %. Suurimmat pitoisuudet plasmassa saavutetaan 5–11 tunnissa lääkkeen nieläisen jälkeen.

Jakauma

Yhden lääkkeenottokerran jälkeen plasman pitoisuudet ovat suoraan suhteessa otetun annoksen kokoon. *In vitro* 70 % alpratsolaamista sitoutuu seerumin proteiineihin.

Biotransformaatio

Alpratsolaamin tärkeimmät metaboliitit virtsassa ovat α -hydroksi-alpratsolaami ja bentsofenonin johdannainen. Plasman pääasialliset metaboliitit ovat α -hydroksi-alpratsolaami ja 4-hydroksi-alpratsolaami. Alpratsolaami metaboloituu pääasiallisesti CYP3A4:n avulla.

Bentsofenonin johdannainen on käytännöllisesti katsoen tehoton. α -hydroksi-alpratsolaamin biologinen aktiiviteetti on verrannollinen alpratsolaamin biologiseen aktiiviteettiin, kun taas 4-hydroksi-alpratsolaamin aktiivisuus on vain noin 1/10 alpratsolaamin aktiivisuudesta.

Näiden metaboliittien pitoisuus plasmassa on vähäinen. Niiden puoliintumisajat näyttävät olevan samaa suuruusluokkaa kuin alpratsolaamin. Metaboliitetilla on sen vuoksi vain rajallinen merkitys alpratsolaamin biologisessa aktiivisuudessa.

Eliminoituminen

Alpratsolaamin keskimääräinen puoliintumisaika on 12–15 tuntia. Alpratsolaami ja sen metaboliitit erittyvät pääasiallisesti virtsaan.

lääkkäät henkilöt

lääkkäillä keskimääräinen puoliintumisaika voi pidentyä (noin 16 h).

Maksan vajaatoiminta

Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika pitenee maksan vajaatoimintapotilailla (noin 19 h).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kun rotille annettiin alpratsolaamia 24 kuukauden ajan, naarailla ja uroksilla havaittiin kaihin ja sarveiskalvon vaskulaarisuuden lisääntyvän vastaavasti annoksen koon mukaan.

Toistuvien annosten toksisuustutkimuksessa (12 kuukautta) havaittiin suun kautta annettujen suurten annosten aiheuttavan koirilla kouristuksia, joista osa oli hengenvaarallisia. Tämän merkitys ihmiselle ei ole selvä.

Rotilla ja hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa ei havaittu karsinogeenisiä vaikutuksia. Rottien annokset olivat jopa 30 mg/kg/vrk (150 kertaa ihmisen vuorokautinen maksimiannos 10 mg/vrk) ja hiirien annokset 10 mg/kg/vrk (50 kertaa ihmisen vuorokautinen maksimiannos).

Suuret alpratsolaamiannokset lisäsivät epämuodostumia ja sikiökuolemia rotilla ja kaniineilla.

Alpratsolaami ei ollut mutageenien rotilla tehdyissä mikronukleus-testissä edes 100 mg/kg vuorokausiannoksella, joka on 500 kertaa ihmisen vuorokautinen maksimiannos 10 mg/vrk. Alpratsolaami ei myöskään ollut mutageeninen *in vitro*.

Edes 5 mg/kg/vrk -alpratsolaamiannokset eivät heikentäneet rottien hedelmällisyyttä. Nämä annokset ovat 25 kertaa suurempia kuin ihmiselle suositellut maksimiannokset.

Rottien ja hiirien sikiöiden altistuminen alpratsolaamille tai muille bentsodiatsepiineille on yhdistetty jälkeläisten käytösmuutoksiin. Näiden muutosten mahdollinen merkitys ihmisille on epäselvä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Depottabletti 0,5 mg:

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi

Magnesiumstearaatti

Indigokarmiini (E132)

Kinoliinikehäinen (E104)

Depottabletit 1 mg:

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi

Magnesiumstearaatti

Depottabletit 2 mg:

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi

Magnesiumstearaatti

Indigokarmiini (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (Al/Al): 20, 30, 60, 100 ja 100 x 1 depottablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Alprazolam Krka 0,5 mg: 29761

Alprazolam Krka 1 mg: 29762

Alprazolam Krka 2 mg: 29763

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.11.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.12.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.11.2020