

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

XANOR 0,25 mg tabletti
XANOR 0,5 mg tabletti
XANOR 1 mg tabletti
XANOR 2 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

0,25 mg tabletit:

Yksi tabletti sisältää 0,25 mg alpratsolaamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 96 mg.

0,5 mg tabletit:

Yksi tabletti sisältää 0,5 mg alpratsolaamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 96 mg

1 mg tabletit:

Yksi tabletti sisältää 1 mg alpratsolaamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 96 mg.

2 mg tabletit:

Yksi tabletti sisältää 2 mg alpratsolaamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 192 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

0,25 mg tabletti: Valkoinen, jakourteellinen tabletti, jossa merkintä ”Upjohn 29”.

0,5 mg tabletti: Persikan värinen, jakourteellinen tabletti, jossa merkintä ”Upjohn 55”.

1 mg tabletti: Lilan värinen, jakourteellinen tabletti, jossa merkintä ”Upjohn 90”.

2 mg tabletti: Valkoinen tabletti, jossa kolme poikittaista jakouurretta ja merkintä ”U94”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ahdistuneisuus/tuskaisuus, johon liittyy masennusoireita.

Paniikkihäiriö, myös silloin kun siihen liittyy fobista välttämiskäyttäytymistä.

4.2 Annostus ja antotapa

Xanor tablettien optimaalinen annos määritetään yksilöllisesti potilaan oireiden vaikeusasteen ja vasteen perusteella. Jos potilas tarvitsee suurempia annoksia, annostusta on suurennettava varovasti haittavaikutusten välttämiseksi. Potilaalle, joka ei ole aikaisemmin käyttänyt psykeenlääkkeitä, riittää yleensä hieman pienempi annos kuin potilaalle, joka on aiemmin käyttänyt rauhoittavia, masennus- tai unilääkkeitä.

Annostus

Aikuiset

Ahdistuneisuus tai tuskaisuus, johon liittyy masennusoireita

Alkuannos 0,25–0,5 mg kolme kertaa vuorokaudessa, annos sovitetaan yksilöllisesti.

Ylläpitoannos 0,5–4 mg/vrk useampaan antokertaan jaettuna.

Iäkkäille ja herkille potilaille annetaan aluksi 0,25 mg 2–3 kertaa vuorokaudessa. Annostusta voidaan tarvittaessa suurentaa vähitellen.

Paniikkihäiriöt

Alkuannos on 0,5–1 mg nukkumaan mennessä. Annos sovitetaan yksilöllisesti ja sitä voidaan suurentaa enintään 1 mg:lla vuorokaudessa 3–4 päivän välein.

Ylläpitoannos enintään 6 mg/vrk jaettuna 3–4 annokseen. Joissakin tapauksissa annosta voidaan suurentaa jopa 10 mg:aan/vrk, joka annetaan useampaan antokertaan jaettuna.

Iäkkäillä ja herkillä potilailla enimmäisannos on 4,5 mg/vrk useampaan antokertaan jaettuna.

Jos suuriannoksista hoitoa jatketaan, on psykiatrin konsultointi suositeltavaa.

Hoidon kesto

Kaikessa bentsodiatsepiinilääkityksessä tulee pyrkiä lyhyeen, enintään 8–12 viikon lääkeykseen. Jos hoitoa jatketaan pitkään tai suuriannoksena, suositellaan psykiatrin konsultointia. Tutkimustulokset tukevat 6 kuukauden alpratsolaamihoitojaksoa tuskaisuutta hoidettaessa ja jopa 8 kuukauden hoitojaksoa paniikkihäiriötä hoidettaessa.

Hoidon lopetus

Xanor-hoito tulee lopettaa pienentämällä annosta hitaasti hyvän hoitokäytännön mukaisesti.

Hoitoa lopetettaessa vuorokausiannosta pienennetään 0,25–0,5 mg:lla kolmen vuorokauden välein - joissakin tapauksissa vieläkin hitaammin (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Alpratsolaamin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys bentsodiatsepiineille, alpratsolaamille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Bentsodiatsepiinien käyttö on vasta-aiheista myös henkilöille, joilla on myasthenia gravis, vakava hengitysvajaus, uniapnea-oireyhtymä, vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ahdistuneisuuden lääkehoidon tulisi aina olla liitännäishoitoa. Hoidon aloitus, seuranta ja lopetus tulisi mahdollisuuksien mukaan tapahtua saman lääkärin valvonnassa. Hoidon kestosta on neuvoteltava potilaan kanssa ja hänelle on kerrottava hoidon alussa esiintyvistä haittavaikutuksista.

Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit:

Xanor-valmisteen ja opioidien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä, kuten bentsodiatsepiineja ja vastaavanlaisia lääkkeitä, kuten Xanor-valmistetta, voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi.

Jos potilaalle päätetään määrätä Xanor-valmistetta samanaikaisesti opioidien kanssa, on määrättävä pieniin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhykestoinen (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).

Erityiset potilasryhmät

Alpratsolaamin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu ja siksi alpratsolaamin käyttöä ei suositella.

Varovaisuutta suositellaan hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Hoito on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Iäkkäitä tai heikkokuntoisia potilaita hoidettaessa suositellaan ataksian ja liiallisen sedaation välttämiseksi yleissääntönä pienimmän tehokkaan annoksen käyttämistä.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun bentsodiatsepiineja määrätään potilaille, joilla on ollut alkoholin tai lääkkeen väärinkäyttöä (ks. kohta 4.5).

Bentsodiatsepiineja ja bentsodiatsepiinien kaltaisia lääkkeitä ei pidä yksinään käyttää masennuksen hoitoon potilaille, joilla on vakava masennus tai masennukseen liittyvää ahdistuneisuutta, koska ne voivat aiheuttaa tai suurentaa itsemurhariskiä. Alpratsolaamia on sen vuoksi käytettävä varoen, ja lääkettä määrättävä kerralla vain vähän potilaille, joilla on masentuneisuushäiriön tai itsemurhataipumuksen oireita.

Hoitamattomilla potilailla paniikkihäiriöön on havaittu liittyvän primäärisiä ja sekundaarisia vakavia masennustiloja ja lisääntynyttä itsemurha-alttiutta. Suurten alpratsolaamiannosten käytössä paniikkihäiriöiden hoitoon on siksi noudatettava yhtä suurta varovaisuutta kuin muidenkin psykenlääkkeiden käytössä, kun hoidetaan depressiivisiä potilaita ja potilaita, joilla voidaan epäillä olevan peiteltyjä itsemurha-ajatuksia tai -suunnitelmia. Tämä on otettava huomioon lääkemääräystä kirjoitettaessa.

Masennuspotilailla on ilmoitettu esiintyneen hypomania- ja maniajaksoja alpratsolaamihoidon aikana.

Iäkkäät potilaat

Bentsodiatsepiineja ja niiden sukuisia valmisteita tulee määrätä varoen iäkkäille potilaille niihin liittyvän sedaation ja/tai lihasheikkouden riskin vuoksi. Nämä vaikutukset voivat lisätä kaatumisia, joilla on usein vakavia seurauksia tässä potilasryhmässä.

Siedettävyys

Bentsodiatsepiinien nukuttava vaikutus saattaa hieman heikentyä, kun niitä käytetään muutaman viikon ajan toistuvasti.

Riippuvuus

Bentsodiatsepiinien käyttö saattaa johtaa fyysiseen ja psyykkiseen riippuvuuteen näille valmisteille. Riippuvuusriski suurenee annoksen ja hoidon keston myötä. Se on myös suurempi potilailla, joilla on ollut alkoholin tai lääkkeen väärinkäyttöä. Lääkeriippuvuutta voi esiintyä hoitoannoksilla ja/tai potilailla, joilla ei ole mitään yksilöllistä riskitekijää. Lääkeriippuvuuden riski on suurempi, kun useita bentsodiatsepiineja käytetään samanaikaisesti riippumatta siitä, ovatko ne tarkoitettu ahdistuksen hoitoon vai unilääkkeeksi. Myös väärinkäyttötapauksia on raportoitu.

Vieroitusoireet: Kun fyysinen lääkeriippuvuus on kehittynyt, valmisteen käytön äkillinen lopettaminen aiheuttaa vieroitusoireita (ks. kohta 4.2). Näitä voivat olla päänsärky, lihassärky, äärimmäisen vaikea

ahdistuneisuus, jännittyneisyys, levottomuus, sekavuus, ärtyvyys ja unettomuus. Vaikeissa tapauksissa voi ilmetä seuraavia oireita: derealisaatio, depersonalisaatio, kuulon herkistyminen, raajojen tunnottomuus ja kihelmöinti, valo-, melu- ja kosketusyliherkkyys, hallusinaatiot tai epileptiset kohtaukset.

Rebound-ilmio: Lääkehoidon lopettamisen yhteydessä potilaalla voi ilmetä ohimenevä tila, jossa oireet, jotka alun perin johtivat bentsodiatsepiinien käyttöön, palaavat entistä voimakkaampina. Siihen voi liittyä myös muita oireita, kuten mielialan vaihtelua, ahdistuneisuutta tai unihäiriötä ja levottomuutta. Koska vieroitusoireiden/rebound-ilmion todennäköisyys kasvaa, jos hoito lopetetaan äkillisesti, suositellaan annoksen pienentämistä vähitellen (ks. kohta 4.2).

Hoidon kesto

Hoidon keston tulisi olla mahdollisimman lyhyt (ks. kohta 4.2) käyttöaiheesta riippuen. Kaikessa bentsodiatsepiinilääkityksessä tulee pyrkiä lyhyeen, enintään 8–12 viikon lääkkitykseen, lopetusvaihe mukaan lukien. Jos hoitoa jatketaan pitkään tai suuriannoksena, suositellaan psykiatrin konsultoimista.

Potilaalle on hyvä kertoa jo hoidon alkaessa, että lääkitys on vain määräaikaista, ja selittää yksityiskohtaisesti, kuinka annostusta pienennetään asteittain. Lisäksi on tärkeää, että potilas tietää rebound-ilmion mahdollisuudesta, jotta minimoitaisiin oireiden aiheuttama ahdistuneisuus, mikäli niitä ilmenee lääkkeen käytön loppuessa. Lyhytvaikutteisia bentsodiatsepiineja käytettäessä on havaittu merkkejä vieroitusoireiden ilmaantumisesta annosten välillä, etenkin jos annos on suuri.

Pitkävaikutteisten bentsodiatsepiinien vaihtamista lyhytvaikutteisiin ei suositella, koska vieroitusoireiden kehittyminen on mahdollista.

Psyykkiset ja paradoksaaliset reaktiot

Bentsodiatsepiinien käyttöön tiedetään liittyvän seuraavia reaktioita: levottomuus, kiihtyneisyys, ärtyvyys, aggressiivisuus, harhaluulot, raivokohtaukset, painajaiset, hallusinaatiot, psykoosit, epätarkoituksenmukainen käyttäytyminen ja muut käyttäytymishäiriöt. Jos tällaisia reaktioita ilmenee, valmisteen käyttö on lopetettava. Reaktiot ovat todennäköisimpiä lapsilla ja iäkkäillä potilailla.

Amnesia

Bentsodiatsepiinit saattavat aiheuttaa anterogradista amnesiaa. Sitä ilmenee useimmiten useiden tuntien kuluttua valmisteen ottamisesta ja riskin vähentämiseksi potilaan on sen vuoksi varmistettava, että hän voi nukkua keskeytyksettä 7–8 tunnin ajan.

Apuaineet

Tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-meitymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eriyistä varovaisuutta on noudatettava hengitystoimintoja lamaavien lääkkeiden, kuten opioidien kanssa (kipulääkkeet, yskänlääkkeet, korvaushoito), etenkin iäkkäillä potilailla.

Opioidit:

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, kuten Xanor-valmisteen, samanaikainen käyttö opioidien kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoja on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Alpratsolaami hidastaa imipramiinin puhdistumaa. Samanaikaisesti käytetty alpratsolaami suurentaa

imipramiinin ja desipramiinin pitoisuuksia plasmassa.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia voi ilmaantua sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka vaikuttavat alpratsolaamin metaboliaan.

Lääkeaineet, jotka estävät eräitä maksaentsyymejä, erityisesti sytokromi P450 3A4:ää (CYP3A4), voivat suurentaa alpratsolaamin pitoisuutta plasmassa ja lisätä sen vaikutusta. Tulokset alpratsolaamilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista, *in vitro* -tutkimuksista ja samalla tavoin metaboloituvien lääkkeiden kliinisistä tutkimuksista viittaavat siihen, että alpratsolaamilla on eriasteisia yhteisvaikutuksia monien lääkkeiden kanssa. Yhteisvaikutusasteen ja olemassa olevan tiedon perusteella on annettu seuraavat suositukset:

- Alpratsolaamia ei pidä käyttää samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:ää salpaavien atsolytyypisten sieni-infektiolääkkeiden, kuten ketokonatsolin, itrakonatsolin, posakonatsolin ja vorikonatsolin kanssa.
- Varovaisuutta on noudatettava ja alpratsolaamiannoksen pienentämistä tulee harkita, kun potilas saa alpratsolaamin kanssa samanaikaisesti nefatsodonia, fluvoksamiinia tai simetidiiniä.
- Varovaisuutta on noudatettava ja alpratsolaamiannoksen pienentämistä tulee harkita myös silloin, kun alpratsolaamia annetaan yhdessä fluoksetiinin, dekstropropoksifeenin, ehkäisytablettien, sertraliinin, diltiatseemin ja makrolidiantibioottien, kuten erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin ja troleandomysiinin, kanssa.
- Yhteisvaikutukset HIV proteaasin estäjien (kuten ritonaviiri) kanssa ovat monimutkaisia ja ajasta riippuvaisia. Pienet ritonaviiriannokset vähensivät huomattavasti alpratsolaamin puhdistumaa, pidensivät sen eliminaation puoliintumisaikaa ja muuttivat sen kliinistä tehoa. Pitkäaikaisessa altistuksessa CYP3A-induktio korvaa tämän estovaikutuksen. Tämä yhteisvaikutus edellyttää alpratsolaamiannoksen muuttamista tai alpratsolaamihoidon keskeyttämistä.
- Suurentuneita digoksiinipitoisuuksia plasmassa on havaittu samanaikaisen alpratsolaamin käytön aikana etenkin iäkkäillä, yli 65-vuotiailla potilailla. Tämän vuoksi potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti alpratsolaamia ja digoksiinia, tulee seurata mahdollisten digoksiinitoksisuuteen liittyvien oireiden havaitsemiseksi.

Alpratsolaamia on käytettävä varoen, kun sitä annetaan samanaikaisesti muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa. Keskushermostoa lamaava vaikutus saattaa voimistua, kun alpratsolaamia käytetään samanaikaisesti psykoosilääkkeiden (neuroleptien), unilääkkeiden, anksiolyyttien/sedatiivien, joidenkin masennuslääkkeiden, opioidien, epilepsialääkkeiden, anesteettien tai sedatiivisten H1-antihistamiinien kanssa. Opioidien käytön yhteydessä esiintyvä euforia voi voimistua ja voimistaa psyykkistä riippuvuutta.

Alkoholi voimistaa bentsodiatsepiinien vaikutusta. Siksi alpratsolaamia saavaa potilasta on varoitettava mahdollisesta additiivisesta vaikutuksesta, joka vaikuttaa tarkkuutta vaativista tehtävistä suoriutumiseen.

Sisapridi saattaa väliaikaisesti lisätä bentsodiatsepiinien vaikutusta nopeuttamalla niiden imeytymistä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kohorttitutkimuksista saadut laajat tiedot viittaavat siihen, että ensimmäisen raskauskolmanneksen aikainen altistuminen bentsodiatsepiinille ei lisää vakavan epämuodostuman riskiä. Eräissä varhaisissa epidemiologisissa tapaus-verrokkitutkimuksissa on kuitenkin todettu suurentunut huuli-suulakihalkioiden riski. Tulokset osoittivat, että bentsodiatsepiinille altistuneen äidin riski saada huuli-suulakihalkiolapsi oli alle 2/1000 verrattuna tällaisten epämuodostumien yleiseen odotettavissa olevaan riskiin väestössä, joka on suunnilleen 1/1000.

Kun suuria bentsodiatsepiiniannoksia on käytetty toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana, on todettu sikiön aktiivisten liikkeiden määrän vähentymistä ja sikiön sydänrytmien vaihtelua.

Jos hoitoa on lääketieteellisistä syistä jatkettava raskauden viimeisen kolmanneksen aikana, jopa pienillä annoksilla voidaan havaita velton lapsen oireyhtymää, kuten aksiaalista hypotoniaa, ja imemisvaikeuksia, jotka voivat hidastaa painonnousua. Nämä oireet ovat korjautuvia, mutta saattavat kestää 1–3 viikkoa valmisteen puoliintumisajasta riippuen. Käytettäessä suuria annoksia vastasyntyneellä voi esiintyä hengityslamaa tai apneaa ja hypotermiaa. Lisäksi vastasyntyneellä voidaan todeta vieroitusoireita, kuten ylikihtyvyyttä, kiihtyneisyyttä ja vapinaa muutama päivä synnytyksen jälkeen, vaikka velton lapsen oireyhtymää ei havaitaisikaan. Vieroitusoireiden ilmeneminen syntymän jälkeen riippuu lääkeaineen puoliintumisajasta.

Kun nämä seikat otetaan huomioon, alpratsolaamin käyttöä raskauden aikana voidaan harkita, jos käyttöaihetta ja annostusta noudatetaan tarkasti.

Jos alpratsolaamihoidon jatkaminen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana on tarpeen, suuria annoksia on vältettävä ja vastasyntyntä on tarkkailtava vieroitusoireiden ja/tai velton lapsen oireyhtymän varalta.

Imetys

Alpratsolaami erittyy pieninä määrinä äidinmaitoon. Alpratsolaamin käyttöä imetysaikana ei suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sedaatio, muistamattomuus, heikentynyt keskittymiskyky ja lihastoimintojen heikentyminen voivat vaikuttaa haitallisesti ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. 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.

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä käytössä raportoidut haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutusten yleisyys esitetään 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).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Umpieritys				Hyperprolaktinemia*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Vähentynyt ruokahalu		
Psykykkiset häiriöt	Masentuneisuus	Sekavuus, desorientaatio, alentunut sukupuoli-viätti, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus, lisääntynyt sukupuoli-viätti*	Mania* (ks. kohta 4.4), hallusinaatio*, raivonpuuskat*, kiihtyneisyys*	Hypomania*, aggressiivisuus*, vihamielisyys*, ajatusharhat*, psykomotorinen yliaktiivisuus*
Hermosto	Sedaatio, uneliaisuus, ataksia, muistin huononeminen,	Tasapainohäiriö, koordinaation häiriöt, keskittymisvai-	Amnesia	Autonomisen hermoston oireet*, dystonia*

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
	puheen puuroutuminen, huimaus, päänsärky	keudet, liikauniisuus, letargia, vapina		
Silmät		Näön hämärtyminen		
Ruoansulatuselimistö	Ummetus, suun kuivuus	Pahoinvointi, oksentelu		Ruoansulatuselimistön häiriöt*
Maksa ja sappi				Hepatiitti*, maksan toimintahäiriö*, keltaisuus*
Iho ja ihonalainen kudos		Dermatiitti*		Angioedeema*, valoherkkyysoire*
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihashyökkäykset	
Munuaiset ja virtsatie			Pidätyskyvyttömyys*	Virtsaumpi*
Sukupuolielimet ja rinnat		Seksuaalinen toimintahäiriö*	Kuukautisten epäsäännöllisyys*	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus, ärtyvyys			Ääreisturvotus*
Tutkimukset		Painon lasku tai nousu		Kohonnut silmänpaine*

*Markkinoille tulon jälkeen raportoitu

Alpratsolaamin käyttö (myös hoitoannoksina) voi johtaa fyysisen riippuvuuden syntymiseen: hoidon lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita tai rebound-ilmiön. Psykkistä riippuvuutta voi ilmetä. Bentsodiatsepiinien väärinkäyttöä on raportoitu (ks. kohta 4.4).

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 5500034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kuten muidenkin bentsodiatsepiinien kohdalla, yliannostuksen ei pitäisi olla hengenvaarallista ellei samanaikaisesti käytetä muita keskushermostoa lamaavia aineita (alkoholi mukaan lukien).

Minkä tahansa lääkkeen yliannostuksen hoidossa on pidettävä mielessä, että potilas on saattanut ottaa useita eri lääkeaineita.

Oraalisten bentsodiatsepiinien yliannostuksen jälkeen potilas on yritettävä saada oksentamaan (tunnin kuluessa), jos hän on tajuissaan. Jos potilas on tajuton, hänelle on suoritettava mahahuuhtelu hengitystiet suojattuina. Jos mahan tyhjennyksestä ei ole apua, potilaalle on annettava lääkeliikettä imeytymisen vähentämiseksi. Tehohoidossa on kiinnitettävä erityistä huomiota hengitykseen ja sydän-

ja verenkiertoelimistön toimintaan.

Bentsodiatsepiinien yliannostus ilmenee tavallisesti eriasteisena keskushermoston lamaantumisenä, ja oireet voivat vaihdella uneliaisuudesta koomaan. Lievissä tapauksissa oireita voivat olla uneliaisuus, sekavuus ja letargia. Vakavammissa tapauksissa oireita voivat olla ataksia, hypotonia, hypotensio, hengityslama, harvoin kooma ja hyvin harvoin kuolema. Flumatseniili voi olla käyttökelpoinen vastalääkkeenä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: bentsodiatsepiinijohdokset, ATC-koodi: N05BA12

Alpratsolaami on bentsodiatsepiini, jonka rakenteeseen on lisätty triatsolirengas. Alpratsolaami sitoutuu GABA_A-reseptoreihin ja vahvistaa siten GABA-järjestelmän vaikutuksia. Sen anksiolyyttinen vaikutus alkaa nopeasti ja lievittää yleisiä ahdistuneisuusoireita, kuten hermostuneisuutta, levottomuutta ja jännittyneisyyttä. Kuten muillakin bentsodiatsepiineilla, alpratsolaamilla on anksiolyyttisten ominaisuuksien lisäksi sedatiivisia, unta edistäviä, lihaksia relaksoivia ja antikonvulsiivisia ominaisuuksia.

Alpratsolaami lyhentää REM-unta ja pidentää REM-latenssia suhteessa annoksen suuruuteen.

5.2 Farmakokineetiikka

Alpratsolaamin biologinen hyötyosuus on noin 90 prosenttia. Alpratsolaamin imeytyminen hidastuu, jos se otetaan aterian yhteydessä, mutta tämä ei vaikuta imeytyvään lääkeainemäärään. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa annostuksesta, ja plasman lääkeainepitoisuus on suhteessa annetun annoksen suuruuteen. Noin 70 prosenttia annoksesta sitoutuu proteiiniin, puhdistuma on noin 1 ml/kg/min ja jakautumistilavuus noin 1 l/kg. Alpratsolaami ei aiheuta merkittävää entsyymi-induktiota.

Alpratsolaami metaboloituu tehokkaasti maksassa pääasiassa hapettumalla 4-hydroksialpratsolaamiksi ja alfa-hydroksialpratsolaamiksi. Nämä metaboliitit kulkeutuvat glukuronideina munuaisten kautta.

Alpratsolaamin puoliintumisaika eliminoitumisvaiheessa on noin 12 tuntia. Päämetaboliitit ovat biologisesti aktiivisia. Niiden puoliintumisaika on sama kuin alpratsolaamin ja niiden pitoisuudet pieniä, joten ne eivät vaikuta merkittävästi lääkkeen farmakologiseen tehoon. Maksan vajaatoiminta pidentää alpratsolaamin puoliintumisaikaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageenisuus

Alpratsolaami ei ollut mutageeninen Ames-testissä *in vitro*. Alpratsolaami ei aiheuttanut kromosomipoikkeavuuksia *in vivo* rotan mikrotumatestissä suurimmallakaan testatulla annoksella 100 mg/kg, joka on 500-kertainen ihmisen suositeltuun enimmäisvuorokausiannokseen 10 mg/vrk verrattuna.

Karsinogeenisuus

Alpratsolaamilla ei havaittu karsinogeenisia vaikutuksia kaksi vuotta kestäneissä tutkimuksissa, joissa rotille annettiin alpratsolaamia enintään 30 mg/kg/vrk (150-kertainen annos ihmisen enimmäisvuorokausiannokseen (10 mg/vrk) verrattuna) ja hiirille enintään 10 mg/kg/vrk (50-kertainen annos ihmisen enimmäisvuorokausiannokseen verrattuna).

Fertiliteetti

Alpratsolaami ei heikentänyt rotan hedelmöitymiskykyä suurimmallakaan tutkitulla annoksella 5 mg/kg/vrk, joka on 25 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositeltu enimmäisvuorokausiannos (10 mg/vrk).

Vaikutukset silmiin

Kun rotille annettiin alpratsolaamia suun kautta 3, 10 tai 30 mg/kg/vrk (15–150-kertainen annos ihmiselle suositeltuun enimmäisvuorokausiannokseen 10 mg/vrk verrattuna) kahden vuoden ajan, havaittiin merkkejä kaihin (naarasrotat) ja sarveiskalvon verisuonittumisen (urosrotat) annoksesta riippuvasta lisääntymisestä. Näitä vauriota havaittiin vasta 11 kuukauden hoidon jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Maissitärkkelys
Magnesiumstearaatti
Dokusaattinatrium
Natriumbentsoaatti (E 211)
Erytrosiini (E 127) (0,5 mg ja 1 mg tabletit)
Indigokarmiini (E 132) (1 mg tabletti)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

0,25 mg, 0,5 mg ja 1 mg tabletit: 30 ja 100 tabletin läpipainopakkaus
2 mg tabletit: 100 tabletin lasipurkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4

00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

0,25 mg tabletit: 9384

0,5 mg tabletit: 9385

1 mg tabletit: 9657

2 mg tabletit: 10729

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärät:

0,25 mg ja 0,5 mg: 3.12.1986

1 mg: 4.5.1988

2 mg: 12.6.1992

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.12.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.3.2018