

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alprox 0,25 mg tabletit
Alprox 0,5 mg tabletit
Alprox 1 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 0,25 mg, 0,5 mg tai 1,0 mg alpratsolaamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
Alprox 0,25 mg: laktoosia 85,7 mg/tabletti.
Alprox 0,5 mg: laktoosia 85,5 mg/tabletti.
Alprox 1 mg: laktoosia 171,0 mg/tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

0,25 mg tabletti: Valkoinen tai melkein valkoinen, päällystämätön, soikea, jakourteellinen tabletti, jossa on merkintä ORN 51. Koko 9 x 6 mm.

0,5 mg tabletti: Valkoinen tai melkein valkoinen, päällystämätön, soikea, jakourteellinen tabletti, jossa on merkintä ORN 52. Koko 9 x 6 mm.

1 mg tabletti: Valkoinen tai melkein valkoinen, päällystämätön, tasainen, pyöreä, viistoreunainen, jakourteellinen tabletti, jossa on merkintä ORN 50. Ø 9 mm.

Jakourteet on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Paniikkihäiriö
- Ahdistuneisuuden oireenmukainen hoito.

Alpratsolaamia käytetään vain, kun häiriö on vaikea, heikentää toimintakykyä tai aiheuttaa yksilölle äärimmäistä stressiä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ahdistuneisuuden oireenmukainen hoito

Alkuannos 0,25–0,5 mg 3 kertaa vuorokaudessa, sovitetaan yksilöllisesti. Ylläpitoannostus 0,5–3 mg/vrk jaettuina annoksina.

Iäkkäät potilaat; potilaat, joiden maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt; lääkkeen sedatiivisille vaikutuksille herkät potilaat: Alku- ja ylläpitoannos on 0,25 mg 2–3 kertaa vuorokaudessa. Annostusta voidaan suurentaa tarvittaessa vähitellen.

Paniikkihäiriö

Alkuannostus 0,5–1 mg nukkumaan mennessä. Annostus sovitetaan yksilöllisesti ja sitä voidaan suurentaa enintään 1 mg 3–4 päivän välein. Ylläpitoannostus on 3 mg/vrk ja enintään 6 mg/vrk jaettuna 3–4 annokseen. Joissakin tapauksissa annostus voidaan suurentaa jopa 10 mg:aan/vrk, joka annetaan jaettuina annoksina.

Läkkäät potilaat; potilaat, joiden maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt; lääkkeen sedatiivisille vaikutuksille herkät potilaat: Alku- ja ylläpitoannos on 0,25 mg 2–3 kertaa vuorokaudessa. Annostusta voidaan suurentaa tarvittaessa vähitellen. Enimmäisannostus on 4,5 mg/vrk jaettuina annoksina.

Hoidon kesto

Hoitojakso on pidettävä mahdollisimman lyhyenä. Potilaan tilaa tulee arvioida uudelleen säännöllisesti ja jatkohoidon tarpeellisuus on arvioitava, erityisesti tapauksessa, jossa potilas on oireeton. Hoidon kokonaiskeston ei tulisi olla 8–12 viikkoa pidempi, mukaan lukien lääkityksen lopettaminen.

Tutkimustulokset tukevat 6 kuukauden hoitojaksoa ahdistuneisuuden hoidossa ja jopa 8 kuukauden hoitojaksoa paniikkihäiriön hoidossa.

Hoidon lopetus

Annosta on pienennettävä vähitellen. Alpratsolaamin vuorokausiannosta tulisi pienentää enintään 0,5 mg kutakin kolmen päivän ajanjaksoa kohti. Joillakin potilailla annosta on ehkä pienennettävä tätäkin hitaammin.

Pediatriset potilaat

Alpratsolaamia ei saa käyttää alle 18-vuotiaille potilaille. Alpratsolaamin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaille potilaille ei ole vahvistettu.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- *myasthenia gravis*
- vaikea hengitysvajaus
- vaikea uniapnea
- vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Toleranssi

Alpratsolaamin unta edistävä vaikutus voi heiketä useita viikkoja kestävässä toistuvassa käytössä.

Riippuvuus

Bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäyttö voi aiheuttaa fyysisistä ja psyykkistä riippuvuutta. Riippuvuusriski suurenee annoksen suurenemisen ja hoidon pitkittymisen myötä. Riski on suurentunut myös niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut lääkkeiden, päihteiden tai alkoholin väärinkäyttöä. Lääkeriippuvuutta voi ilmetä käytettäessä hoitoannoksia ja/tai potilailla, joilla ei ole mitään yksilöllistä riskitekijää.

Useiden bentsodiatsepiinivalmisteiden yhteiskäyttöön liittyy valmisteiden käyttöaiheesta (ahdistuneisuus tai unen edistäminen) riippumatta lääkeriippuvuuden riskin suureneminen. Myös väärinkäyttötapauksia on ilmoitettu. Mahdollisessa fyysisessä riippuvuudessa hoidon keskeyttämiseen liittyy vieroitusoireita. Vieroitusoireita voivat olla päänsärky ja lihaskipu, vaikea ahdistuneisuus ja jännittyneisyys, unihäiriöt, levottomuus, sekavuus ja ärtyisyys. Vaikeissa tapauksissa voi ilmetä depersonalisaatiota, derealisaatiota, hyperakusaa, raajojen puutumista ja pistelyä, yliherkkyttä valolle, äänille ja kosketukselle, aistiharhoja ja kouristuskohtauksia. Vieroitusoireet voivat ilmetä useiden päivien kuluttua hoidon päättymisestä.

Ahdistuneisuus ja jännittyneisyys poisjättoireina

Alpratsolaamihoidon keskeyttämisen yhteydessä bentsodiatsepiinilla (tai senkaltaisella aineella)

annettavaan hoitoon alun perin johtaneet oireet voivat uusiutua ohimenevästi entistä voimakkaampina (poisjättöoireet). Poisjättöoireina voi ilmetä mielialanvaihteluja, unettomuutta ja levottomuutta. Koska annoksen pienentäminen nopeasti tai hoidon keskeyttäminen äkillisesti suurentavat vieroitus-/poisjättöoireiden riskiä, suositellaan annoksen pienentämistä vähitellen.

Hoidon kesto

Hoidon tulisi kestää mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. kohta 4.2) käyttöaiheen mukaan. Ahdistuneisuuden ja jännittyneisyyden hoidossa enimmäiskesto on 8–12 viikkoa, mukaan lukien annoksen pienentämisvaihe. Hoidon kesto saa pidentää vasta kun potilaan tila on uudelleenarvioitu.

Lääkärin voi olla tärkeää kertoa potilaalle jo hoitoa aloitettaessa, että hoidon kesto tulee olemaan rajoitettu, ja selittää selkeästi, miten annostusta tullaan pienentämään vähitellen.

Potilasta on tärkeää valmistella poisjättöoireiden ilmenemistä varten, jotta tällaiset oireet hoitoa lopetettaessa aiheuttaisivat mahdollisimman vähän levottomuutta. Lyhytvaikutteisten bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä on saatu viitteitä siitä, että vieroitusoireita voi ilmetä annosten antokertojen välilläkin, erityisesti jos käytetty annos on suuri. Käytettäessä puoliintumisajaltaan pitkää bentsodiatsepiinia lääkitystä ei kannata vaihtaa lyhytvaikutteiseen bentsodiatsepiiniin mahdollisesti ilmenevien vieroitusoireiden vuoksi.

Muistinmenetys

Muiden bentsodiatsepiinien tavoin alpratsolaami voi aiheuttaa anterogradisen muistinmenetyksen. Muistinmenetys ilmenee tavallisesti useiden tuntien kuluttua valmisteen ottamisesta.

Psyykkiset ja paradoksaaliset reaktiot

Jos potilaalla ilmenee levottomuutta, kiihtyneisyyttä, ärtyisyyttä, raivonpuuskia, painajaisia, unettomuuden pahenemista, aistiharhoja, psykooseja, epäasianmukaista käyttäytymistä, sekavuutta ja muita käyttäytymishäiriöitä, tämän lääkevalmisteen käyttö on lopetettava. Paradoksaalisia reaktioita esiintyy muita useammin lapsilla ja iäkkäillä potilailla.

Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Alproxin ja opioidien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä, kuten bentsodiatsepiineja ja vastaavanlaisia lääkkeitä, kuten Alproxia, voidaan määrätä samanaikaisesti opioidien kanssa vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä Alproxia 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).

Pediatriset potilaat

Alpratsolaamia ei saa käyttää alle 18-vuotiaille potilaille, koska sen turvallisuutta ja tehoa tässä ikäryhmässä ei ole osoitettu.

Erityisryhmät

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

Jos potilaalla on krooninen hengitysvajaus, on käytettävä tavanomaista pienempää annosta hengityslaman vaaran vuoksi.

Bentsodiatsepiinihoitoa ei saa antaa potilaalle, jolla on vaikea maksan toimintahäiriö, koska bentsodiatsepiinit voivat edistää enkefalopatian kehittymistä. Varovaisuutta suositellaan hoidettaessa

potilaita, joiden munuaistoiminta on heikentynyt tai joilla maksan vajaatoiminta on lievää tai keskivaikeaa.

Bentsodiatsepiinit eivät ole tehokkaita psykoosien ensisijaisena hoitona.

Masennuspotilailla on ilmoitettu esiintyneen hypomania- ja maniajaksoja alpratsolaamihoidon aikana.

Bentsodiatsepiinit eivät ole tehokkaita vaikean masennuksen ensisijaisena hoitona. Vaikeaan masennukseen liittyvää ahdistuneisuutta ei pidä hoitaa pelkillä bentsodiatsepiineilla tällaisten potilaiden itsemurhariskin vuoksi. Kun hoidettava potilas on vaikeasti masentunut ja itsetuhoinen, on ryhdyttävä asianmukaisiin varotoimiin ja annettava lääkemääräys tarkoituksenmukaiselle lääkemäärälle.

Paniikkihäiriöihin on havaittu liittyvän primaarista ja sekundaarista masennusta ja lisääntynyttä itsemurha-alttiutta hoitamattomilla potilailla. Suurten alpratsolaamiannosten käytössä paniikkihäiriöiden hoidossa on siksi noudatettava yhtä suurta varovaisuutta kuin muidenkin psyykenlääkkeiden käytössä hoidettaessa masennuspotilaita ja potilaita, joilla voidaan epäillä olevan itsemurha-ajatuksia tai -suunnitelmia. Tämä on otettava huomioon lääkemääräystä kirjoitettaessa.

Koska bentsodiatsepiineilla voi olla antikolinergisia haittavaikutuksia, suurta varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on akuutti ahdaskulmaglaukooma tai jos hän saattaa olla altis antikolinergisille haittavaikutuksille.

Hyvin suurta varovaisuutta on noudatettava bentsodiatsepiinien käytössä myös silloin, jos potilaalla on aiemmin ollut alkoholin, muiden päihteiden tai lääkkeiden väärinkäyttöä.

Apuaineet

Tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Psyykenlääkkeet

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää samanaikaisesti muita psyykenlääkkeitä. Keskushermoston toiminta voi vaimentua entisestään, jos potilas käyttää tämän tablettivalmisteen kanssa samanaikaisesti muita psyykenlääkkeitä, kuten psykoosilääkkeitä (neurolepteja), unilääkkeitä, rauhoittavia lääkkeitä, masennuslääkkeitä, euforisoivia kipulääkkeitä, epilepsialääkkeitä, anesteetteja ja sedatiivisia antihistamiineja. Tämän tablettivalmisteen käyttö yhdessä euforisoivien kipulääkkeiden kanssa voi voimistaa euforiaa, mikä voi lisätä psyykkistä riippuvuutta entisestään.

Opioidit

Erityistä varovaisuutta on noudatettava hengitystoimintoja lamaavien lääkkeiden, kuten opioidien kanssa (kipulääkkeet, yskänlääkkeet, korvaushoito), etenkin iäkkäillä potilailla. Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, kuten Alproxin, samanaikainen käyttö opioidien kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Alkoholi

Yhteiskäyttö alkoholin kanssa voimistaa alpratsolaamin sedatiivista vaikutusta. Tämä vaikuttaa potilaan kykyyn ajaa autoa ja käyttää koneita. Alkoholinkäyttöä alpratsolaamihoidon aikana on vältettävä.

Klotsapiini

Yhteiskäyttöön klotsapiinin kanssa liittyy hengityspysähdyksen ja/tai sydänpysähdyksen riskin suureneminen.

Lihassetilaxantit

Jos potilas käyttää alpratsolaamia lihasrelaksanttihoidon aikana, hänen tulee varautua lihasrelaksanttien vaikutuksen voimistumiseen (kaatumisriski), erityisesti alpratsolaamihoidon alussa.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Koska alpratsolaami metaboloituu tiettyjen maksaentsyymien (erityisesti CYP 3A4:n) välityksellä, näitä estävien lääkevalmisteiden käyttö voimistaa alpratsolaamin vaikutusta. Siksi varovaisuutta on noudatettava ja alpratsolaamiannostusta on ehkä pienennettävä, jos potilas käyttää samanaikaisesti maksaentsyymejä estäviä lääkevalmisteita.

CYP 3A4:n estäjät

Sienilääkkeet: Itrakonatsolin, ketokonatsolin ja muiden atsoliryhmän sienilääkkeiden (voimakkaita CYP 3A4:n estäjiä) samanaikaista käyttöä ei suositella.

Asianmukaista varovaisuutta on noudatettava erityisesti CYP 3A4:n estäjien, kuten HIV-proteasiin estäjien, fluoksetiinin, dekstropropoksifeenin, ehkäisytablettien, sertraliinin, diltiatseemin tai makrolidiantibioottien (kuten erytromysiinin ja troleandomysiinin) samanaikaisessa käytössä.

Itrakonatsoli on voimakas CYP 3A4:n estäjä, joka suurentaa alpratsolaamin AUC-arvoa ja pidentää eliminaation puoliintumisaikaa. Tutkimuksessa, jossa terveille vapaaehtoisille tutkittaville annettiin itrakonatsolia 200 mg/vrk ja alpratsolaamia 0,8 mg, AUC-arvo kaksinkolminkertaistui ja eliminaation puoliintumisaika piteni noin 40 tuntiin. Alpratsolaamin on huomattu muuttavan myös psykomotorista toimintaa. Itrakonatsoli voi voimistaa alpratsolaamin keskushermostoa vaimentavia vaikutuksia, ja itrakonatsolihoito lopettaminen voi heikentää alpratsolaamin hoitotehoa.

Nefatsodoni, fluvoksamiini ja simetidiini: Varovaisuutta vaaditaan näiden lääkeaineiden (CYP 3A4:n estäjiä) samanaikaisessa käytössä alpratsolaamin kanssa. Alpratsolaamiannoksen mahdollista pienentämistä on harkittava. Nefatsodoni estää alpratsolaamin CYP 3A4 -välitteisen oksidaation, minkä seurauksena plasman alpratsolaamipitoisuus kaksinkertaistuu ja keskushermostovaikutukset voimistuvat. Siksi yhteiskäytössä suositellaan alpratsolaamiannostuksen puolittamista.

Fluvoksamiinihoito pidentää alpratsolaamin puoliintumisaajan 20 tunnista 34 tuntiin ja kaksinkertaistaa plasman alpratsolaamipitoisuuden. Yhteiskäytössä suositellaan alpratsolaamiannostuksen puolittamista.

Simetidiini pienentää alpratsolaamin puhdistumaa, minkä seurauksena alpratsolaamin vaikutus saattaa voimistua. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole vielä selvitetty.

CYP 3A4:ää indusoivat aineet

Alpratsolaamin vaikutus voi vähentyä, jos potilas käyttää samanaikaisesti CYP 3A4:ää indusoivia aineita, kuten rifampisiinia, fenytoiinia, karbamatsapiinia tai mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*). Plasman alpratsolaamipitoisuus eliminaatiivaiheessa riippuu tietyistä metaboliassa tarvittavista maksaentsyymeistä (erityisesti CYP 3A4:stä), ja näitä entsyymejä indusoivat aineet pienentävät alpratsolaamipitoisuutta. Jos mäkikuisman tai muiden CYP 3A4:ää indusoivien aineiden käyttö lopetetaan äkillisesti, voi ilmetä alpratsolaamin yliannostuksen oireita.

Alpratsolaamin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Digoksiini

Plasman digoksiinipitoisuuden on ilmoitettu suurenevan, erityisesti iäkkäillä potilailla, kun on käytetty samanaikaisesti alpratsolaamiannosta 1 mg/vrk. Siksi samanaikaista alpratsolaami- ja digoksiinihoitoa saavaa potilasta on seurattava tarkoin digoksiinipitoisuuden merkkien ja oireiden varalta.

Imipramiini ja desipramiini

Samanaikainen alpratsolaamin anto (enintään 4 mg/vrk) suurensi plasman vakaan tilan

imipramiinipitoisuutta 31 % ja desipramiinipitoisuutta 20 %. Vielä ei tiedetä, onko näillä muutoksilla kliinistä merkitystä.

Varfariini

Mahdollista vaikutusta protrombiiniaikaan ja plasman varfariinipitoisuuteen ei ole pystytty määrittämään.

Yhteisvaikutusta propranololin ja disulfiraamin kanssa ei ole todettu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kohorttitutkimuksista saatujen laajojen tietojen mukaan altistumiseen bentsodiatsepiinille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei liity vaikean epämuodostuman riskin suurenemista. Joissakin varhaisissa epidemiologisissa tapaus-verrokkitutkimuksissa huuli- ja suulakihalkioiden riskin on kuitenkin todettu suurenevan. Näiden tietojen mukaan sikiön altistuminen bentsodiatsepiineille kohdussa aiheuttaa huuli- tai suulakihalkion harvemmalle kuin kahdelle vastasyntyneelle tuhannesta, kun odotettavissa oleva ilmaantuvuus yleisväestössä on noin 1/1 000.

Toisen ja/tai viimeisen raskauskolmanneksen aikana annetun suuriannoksisen bentsodiatsepiinihoidon on todettu vähentävän sikiön aktiivisia liikkeitä ja aiheuttavan sikiön sydänrytmin vaihtelevuutta. Silloin kun hoitoa on lääketieteellisistä syistä annettava raskauden loppuvaiheessa, vaikka pieninäkin annoksina, vastasyntyneellä saattaa ilmetä velton lapsen oireyhtymä (floppy infant syndrome), jossa esiintyy mm. aksiaalista hypotoniaa ja imemisvaikeuksia, jotka heikentävät lapsen painonnousua. Tällaiset merkit ovat korjaantuvia mutta saattavat kestää yhdestä viikosta enintään kolmeen viikkoon valmisteen puoliintumisajan mukaan. Jos äiti on saanut raskausaikana suuria annoksia, vastasyntyneellä saattaa ilmetä hengitysvajaus tai -katkoksia ja alilämpöä. Lisäksi muutaman päivän ikäisillä vastasyntyneillä saattaa ilmetä vieroitusoireita, kuten yliärtyvyyttä, kiihtyneisyyttä ja vapinaa, vaikkei velton lapsen oireyhtymää todettaisikaan. Syntymän jälkeisten vieroitusoireiden ilmaantuminen riippuu lääkeaineen puoliintumisajasta.

Edellä esitetyn perusteella alpratsolaamin käyttöä raskausaikana voidaan harkita, kunhan käyttöaiheita ja annostusta noudatetaan tarkasti.

Jos äiti tarvitsee alpratsolaamihoidon raskautensa loppuvaiheessa, suuria annoksia on vältettävä ja vastasyntyntä on tarkkailtava vieroitusoireiden ja/tai velton lapsen oireyhtymän varalta.

Imetys

Alpratsolaami kulkeutuu rintamaitoon, joten sitä ei saa antaa imettävälle äidille.

Hedelmällisyys

Jos Alprox -valmistetta määrätään hedelmällisessä iässä olevalle naiselle, häntä on kehotettava olemaan yhteydessä omaan lääkäriinsä hoidon lopettamisesta, jos hän suunnittelee raskautta tai epäilee sitä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Alpratsolaamilla on tuntuva vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos potilas tarvitsee toimissaan terävää ja jatkuvaa havaintokykyä, tarkkaavaisuutta oikeiden päätösten tekemiseksi ja täyttä kehonhallintaa, häntä on varoitettava näiden kykyjen heikentymisestä sedaation, muistinmenetyksen, keskittymiskyvyn heikkenemisen ja lihasteikkouden vuoksi. Jos potilas ei nuku riittävästi, tarkkaavaisuuden heikentymisriski suurenee.

Potilasta on varoitettava edellä mainitusta riskistä, ja häntä on kehotettava olemaan ajamatta autoa ja käyttämästä koneita hoidon aikana. Alkoholi voimistaa mainitun kaltaisia vaikutuksia (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 yleisyysluokat on määritelty 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 heikkeneminen		
Psykkiset häiriöt	Masennus	Sekavuus, desorientaatio, alentunut sukupuoli-vietti, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus, lisääntynyt sukupuoli-vietti*	Mania* (ks. kohta 4.4), hallusinaatiot*, raivonpuuskat*, kiihtyneisyys*	Hypomania*, aggressiivisuus*, vihamielisyys*, ajatusharhat*, psykomotorinen yliaktiivisuus*
Hermosto	Sedaatio, uneliaisuus, ataksia, muistin huononeminen, puheen puuroutuminen, huimaus, päänsärky	Tasapainohäiriö, koordinaation häiriöt, keskittymisvaikeudet, liikaunisuus, letargia, vapina	Muistinmenetykset	Autonomisen hermoston oireet*, dystonia*
Silmät		Näön hämärtyminen		
Ruoansulatus-elinistö	Ummetus, suun kuivuus	Pahoinvointi, oksentelu		Ruoansulatuselimestön häiriöt*
Maksa ja sappi				Maksatulehdus*, maksan toimintahäiriö*, keltaisuus*
Iho ja ihonalainen kudos		Dermatiitti*		Angioedeema*, valoherkkyysreaktio*
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihashyökkäykset	
Munuaiset ja virtsatiet			Inkontinenssi*	Virtsauampi*
Sukupuolielimet ja rinnat		Seksuaalinen toimintahäiriö*	Kuukautisten epäsäännöllisyys*	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus, ärtyvyys			Ääreisturvotus*
Tutkimukset		Painon nousu, painon lasku		Kohonnut silmänpaine*

*Markkinoille tulon jälkeen raportoitu haittavaikutus

Alpratsolaamin käyttö (jo hoitoannoksina) voi johtaa fyysisen riippuvuuden kehittymiseen. Siksi hoidon keskeyttäminen voi aiheuttaa vieroitusoireita ja poisjättooireita. Myös psyykkistä riippuvuutta voi esiintyä. Väärinkäyttötapauksia on ilmoitettu (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä

haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yleistä toksisuudesta

Muiden bentsodiatsepiinien tavoin alpratsolaamin yliannostuksen ei pitäisi olla hengenvaarallinen, jollei yliannostukseen liity myös muita keskushermoston toimintaa vaimentavia aineita (mukaan lukien alkoholi). Minkä tahansa lääkevalmisteen yliannostuksen hoidossa on pidettävä mielessä, että potilas on saattanut ottaa useita lääkeaineita. Hoidon pitää olla sen mukaista.

Oireet

Yliannostuksessa keskushermoston toiminta tavallisesti vaimenee, mikä ilmenee uneliaisuudesta koomaan vaihtelevina oireina. Lievän yliannostuksen oireet ovat uneliaisuus, sekavuus ja letargia. Vaikeammissa tapauksissa esiintyy ataksiaa, hypotoniaa, hypotensiota ja hengityslama. Harvinaisissa tapauksissa esiintyy koomaa, ja hyvin harvinaisissa tapauksissa yliannostus voi johtaa kuolemaan.

Hoito

Jos potilas on tajuissaan, hänet pitäisi oksennuttaa pian lääkkeen suun kautta ottamisen jälkeen. Jos potilaan tajunnantaso on alentunut, hänelle on tehtävä mahahuuhtelu ja varmistettava samalla ilmasteiden auki pysyminen intuboinnilla. Jos mahansisällön poistaminen ei kohenna potilaan vointia, hänelle on annettava aktiivihäiltä ja tarvittaessa sitä on jätettävä mahaan yhdessä ulostuslääkkeen kanssa. Jos potilaan tiedetään ottaneen suuren annoksen, lääkkeen vaikutus voi kestää vielä pitkään. Tehostetusta diuresista tai hemodialyysista ei ole hyötyä.

Flumatseniili voi olla hyödyllinen vastalääkkeenä, kun annostelu tapahtuu ohjeiden mukaisesti huomioiden erityisesti vasta-aiheet ja varotoimet.

Koomaan vajonneen hoito on pääasiassa oireenmukaista. Varotoimiin on ryhdyttävä, jotta estetään mahdolliset komplikaatiot, kuten kielen nielemisestä tai mahansisällön aspiroimisesta johtuva hapenpuute. Laskimonsisäisestä nesteytyksestä voi olla hyötyä elimistön kuivumisen estämisessä.

Peruselintoimintojen, erityisesti hengityksen, varmistaminen on tärkeää erityisesti silloin, kun yliannostukseen liittyy muita sedatiiveja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet;
bentsodiatsepiinijohdokset, ATC-koodi: N05BA12

Vaikutusmekanismi

Muiden bentsodiatsepiinien tavoin myös alpratsolaamin affiniteetti aivojen bentsodiatsepiinin sitoutumiskohtiin on suuri.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Suuri affiniteetti helpottaa välittäjäaine gamma-aminovoihapon (GABA) sekä pre- että postsynaptista estotoimintaa keskushermostossa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Alpratsolaami on anksiolyyttinen lääkeaine. Muiden bentsodiatsepiinien tavoin sillä on anksiolyyttisten ominaisuuksiensa lisäksi sedatiivisia, unta edistäviä, lihaksia heikentäviä ja antikonvulsivisia ominaisuuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu alpratsolaami imeytyy nopeasti. Suun kautta otetun alpratsolaamin biologinen hyötyosuus on vähintään 80 %. Enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan 1–2 tunnin kuluttua suun kautta annosta.

Jakautuminen

Kerta-annoksen jälkeen alpratsolaamin pitoisuus plasmassa on suorassa suhteessa annettuun annokseen. Kun annettu annos on 0,5–3 mg, enimmäispitoisuus plasmassa on 8–37 ng/ml. Kun toistuvasti annettu annos oli 1,5–10 mg/vrk, vakaan tilan keskimääräinen pitoisuus oli 18,3–100 ng/ml. Alpratsolaamista 70 % sitoutuu seerumin proteiineihin *in vitro*.

Biotransformaatio

Alpratsolaamin tärkeimmät metaboliitit virtsassa ovat alfa-hydroksialpratsolaami ja bentsofenonijohdos. Päämetaboliitit plasmassa ovat alfa-hydroksialpratsolaami ja 4-hydroksi-alpratsolaami. Alpratsolaami metaboloituu pääasiassa CYP 3A4:n välityksellä.

Bentsodiatsepiinijohdos on käytännöllisesti katsoen inaktiivinen. Alfa-hydroksialpratsolaamin biologinen aktiivisuus on verrattavissa alpratsolaamin aktiivisuuteen; sen sijaan 4-hydroksialpratsolaamin aktiivisuus on noin 10 kertaa vähäisempää kuin alpratsolaamilla.

Näiden metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat pieniä. Niiden puoliintumisaajat ovat samaa luokkaa kuin alpratsolaamilla. Metaboliittien osallisuus alpratsolaamin biologisessa aktiivisuudessa on siis vähäinen.

Eliminaatio

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

Iäkkäät potilaat

Keskimääräinen puoliintumisaika voi olla iäkkäillä pidentynyt (noin 16 h).

Heikentynyt maksan toiminta

Heikentynyt maksan toiminta pidentää alpratsolaamin keskimääräistä eliminaation puoliintumisaikaa (noin 19 h).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Alpratsolaamin anto rotille 24 kuukauden ajan lisäsi selvästi ja annosriippuvaisesti kaihi- ja sarveiskalvon verisuonittumistapauksia sekä naarailla että uroksilla.

Toistuvan annon toksisuustutkimuksessa (12 kuukautta), jossa koirille annettiin suun kautta suuria annoksia, havaittiin kouristuskohotuksia, joista osa johti kuolemaan. Tämän tuloksen merkityksellisyys ihmisen kannalta ei ole selvä.

Karsinogeenisuustutkimuksissa ei saatu näyttöä karsinogeenisuudesta, kun annos rotille oli enintään 30 mg/kg/vrk (150 kertaa suurempi kuin ihmisen enimmäisannos 10 mg/vrk) ja annos hiirille enintään 10 mg/kg/vrk (50 kertaa suurempi kuin ihmisen enimmäisannos).

Suurten alpratsolaamiannosten anto rotille ja kaniineille lisäsi syntymävikoja ja sikiökuolemia.

Alpratsolaami ei ollut mutageeninen rotan mikrotumatestissä, kun annos oli enintään 100 mg/kg, joka on 500 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositeltu enimmäisannos 10 mg/vrk. Alpratsolaami ei ollut mutageeninen myöskään *in vitro*.

Alpratsolaami ei heikentänyt rotan hedelmällisyyttä, kun annos oli enintään 5 mg/kg/vrk, joka on 25 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositeltu enimmäisvuorokausiannos.

Hiiri- ja rottasikiöiden altistumiseen bentsodiatsepiineille (myös alpratsolaamille) on liitetty käyttäytymismuutokset syntymän jälkeen. Näiden muutosten mahdollinen merkitys ihmiselle on epäselvä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maissitärkkelys
Liivate
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

0,25 mg: 2 vuotta.
0,5 mg ja 1 mg: 3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-tölkki, HDPE-kierrekorkki: 20, 30, 50 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

0,25 mg: 24993
0,5 mg: 24994
1 mg: 24995

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.9.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.4.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.3.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alprox 0,25 mg tabletter.
Alprox 0,5 mg tabletter.
Alprox 1 mg tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 0,25 mg, 0,5 mg och 1 mg alprazolam.

Hjälpämnen med känd effekt:

Alprox 0,25 mg: laktos 85,7 mg per tablett.
Alprox 0,5 mg: laktos 85,5 mg per tablett.
Alprox 1 mg: laktos 171,0 mg per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

0,25 mg tablett: Vit eller nästan vit, odragerad, oval, skårad tablett, präglad med ORN 51. Storlek 9 x 6 mm.

0,5 mg tablett: Vit eller nästan vit, odragerad, oval, skårad tablett, präglad med ORN 52. Storlek 9 x 6 mm.

1 mg tablett: Vit eller nästan vit, odragerad, platt, rund, fasade kanter, skårad tablett, präglad med ORN 50. Ø 9 mm.

Delskåran är endast avsedd för att underlätta delning för att underlätta sväljning och inte för att dela upp i lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Panikångest
- Symptomatisk behandling av ångest.

Alprazolam är endast indicerad om ångesten är svår, handikappande eller orsakar patienten stort obehag.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Symptomatisk behandling av ångest

Den initiala dosen är 0,25 till 0,5 mg tre gånger dagligen, dosen bör justeras individuellt. Underhållsdosen är 0,5 till 3 mg dagligen i uppdelade doser.

Äldre patienter; patienter med nedsatt lever- och njurfunktion och patienter känsliga för produktens sederande effekt: Startdos och underhållsdosen är 0,25 mg 2 till 3 gånger dagligen. Dosen kan höjas

gradvis vid behov.

Panikångest

Initialdosen är 0,5 till 1 mg vid sänggåendet. Doseringen bör vara individuellt anpassad och kan höjas med maximalt 1 mg var tredje eller fjärde dag. Underhållsdosen är maximalt 3 mg dagligen upp till maximalt 6 mg dagligen fördelat på 3 till 4 doser. I vissa fall, kan dosen höjas upp till 10 mg dagligen administrerat i uppdelade doser.

Äldre patienter; patienter med nedsatt lever- och njurfunktion och patienter känsliga för substansens sederande effekt: Startdos och underhållsdos är 0,25 mg 2 till 3 gånger dagligen. Dosen kan höjas gradvis vid behov. Maximaldosen är 4,5 mg dagligen i uppdelade doser.

Behandlingslängd

Behandlingen bör vara så kort som möjligt. Patientens tillstånd bör utvärderas regelbundet och behovet av fortsatt behandling bör evalueras, speciellt i de fall där patienten är symptomfri. Den sammanlagda behandlingstiden bör inte överskrida 8 till 12 veckor, inklusive den gradvisa nedtrappningen.

Studiedata stödjer en behandlingstid på sex månader vid ångest och upp till åtta månader vid panikångest.

Behandlingens avslutande

Dosen bör minskas gradvis. Den dagliga dosen av alprazolam bör minskas med högst 0,5 mg var tredje dag. Hos vissa patienter kan det vara nödvändigt att minska dosen i ännu långsammare takt.

Pediatrisk population

Alprazolam bör inte användas av patienter under 18 år. Säkerheten och effekten för alprazolam hos patienter under 18 år har inte fastställts.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- *myastenia gravis*
- svår respiratorisk insufficiens
- svår sömnapné
- svår leverinsufficiens

4.4 Varningar och försiktighet

Tolerans

Den hypnotiska effekten av alprazolam kan minska vid flera veckors upprepad användning.

Beroende

Kronisk användning av bensodiazepiner kan resultera i utveckling av fysiskt och psykiskt beroende. Risken för beroende ökar med ökad dos och behandlingstid. Risken är även högre hos patienter med tidigare känt läkemedels, narkotika och alkoholmissbruk. Läkemedelsberoende kan förekomma vid terapeutiska doser och/eller hos patienter utan individuella riskfaktorer. Det finns en ökad risk för läkemedelsberoende vid kombinerat bruk av flera bensodiazepiner oavsett den anxiolytiska eller hypnotiska indikationen. Fall av missbruk har rapporterats. Vid fysiskt beroende, ger avbrytandet av behandlingen abstinensbesvär. Abstinensbesvär kan inkludera huvudvärk och muskelsmärta, kraftig ångest och spänning, sömnrubbningar, rastlöshet, förvirring och irritation. I svåra fall: avpersonifiering, ändrad insikt, hyperakusi, domningar och stickande känsla i ben och armar, överkänslighet mot ljus, ljud och beröring, hallucinationer och kramper. Abstinenssymtomen kan uppkomma flera dagar efter att behandlingen har avslutats.

Återfallsångest och spänning

Vid avslutad behandling kan de symptom som föranledde behandling med en bensodiazepin (eller en bensodiazepinliknande substans) från början, återkomma tillfälligt i ännu större intensitet än tidigare

(rebound symtom). Möjliga rebound symtom är humörsvängningar, sömnlöshet och rastlöshet. Eftersom risken för abstinenssymtom/rebound symtom ökar efter snabb dosreduktion eller abrupt avbrytande av behandling, är gradvis minskning av dosen (nedtrappning) rekommenderat.

Behandlingslängd

Behandlingslängden bör vara så kort som möjligt (se avsnitt 4.2) beroende på indikationen. Vid behandling av ångesttillstånd och spänning är den maximala behandlingstiden 8 till 12 veckor inklusive utfasningsperioden. Behandlingsperioden kan förlängas efter en omprövning av patientens tillstånd.

Det kan vara viktigt för läkaren att informera patienten redan vid behandlingens start om att behandlingstiden är begränsad och att tydligt förklara hur dosen gradvis kommer att minskas.

Det är viktigt att förbereda patienterna med avseende på förekomsten av återfallssymtom så att avbrytandet av behandlingen orsakar så lite oro som möjligt. Kortverkande bensodiazepiner har föreslagits eventuellt orsaka abstinenssymtom även mellan administrering av doser, speciellt om den dos som används är hög. Vid användande av en bensodiazepin med lång halveringstid, bör den inte bytas ut mot en kortverkande bensodiazepin på grund av potentiell förekomst av abstinensbesvär.

Amnesi

Liksom med andra bensodiazepiner kan alprazolam orsaka anterograd amnesi. Detta uppstår oftast flera timmar efter att läkemedlet har intagits.

Psykiska och paradoxala reaktioner

Om rastlöshet, agitation, irritation, raseriutbrott, mardrömmar, förvärrad sömnlöshet, hallucinationer, psykos, olämpligt uppträdande, förvirring och andra beteendestörningar uppkommer ska behandlingen sättas ut. Paradoxala reaktioner uppkommer oftare hos barn och äldre.

Risker med samtidig användning av opioider:

Samtidig användning av Alprox och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Alprox med opioider till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Alprox samtidigt med opioider, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se även allmänna dosrekommendationer i avsnitt 4.2).

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare (om relevant) om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Pediatrik population

Alprazolam bör inte användas hos patienter under 18 år då säkerhet och effekt i denna åldersgrupp inte har fastställts.

Speciella patientgrupper

Bensodiazepiner och liknande produkter ska användas med försiktighet hos äldre, på grund av risken för överdriven sedering och / eller muskelsvaghet som kan orsaka fall, ofta med allvarliga konsekvenser i denna population. Det rekommenderas att använda lägsta effektiva dos hos äldre och/eller försvagade patienter för att förhindra utveckling av ataxi eller översedering.

Hos patienter med kronisk respiratorisk insufficiens ska lägre dos än vanligt användas med tanke på risken för andningsdepression.

Bensodiazepiner är kontraindicerad hos patienter med svåra leverdysfunktion, eftersom bensodiazepiner kan bidra till utveckling av encefalopati. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion och mild till moderat leverinsufficiens.

Bensodiazepiner är inte effektiva vid primär behandling av psykos.

Episoder av hypomani och mani har rapporterats i samband med användning av alprazolam hos patienter med depression.

Bensodiazepiner är inte effektiva som primär behandling av svår depression. Ångest i samband med svår depression bör inte behandlas med enbart bensodiazepiner på grund av risken för självmord hos dessa patienter. När patienten som skall behandlas är allvarligt deprimerad och självmordsbenägen, bör lämpliga åtgärder vidtas och förskrivning bör göras för lämplig mängd av läkemedlet.

Panikångest har visats relatera till primär och sekundär depression och med förhöjd suicid tendens hos obehandlade patienter. Lika försiktighet är därför befogad vid användning av höga doser alprazolam vid panikångest som vid användning av andra psykofarmaka vid behandling av patienter med depression eller misstänks ha självmordstankar eller -avsikter. Detta måste tas i beaktande vid förskrivning av alprazolam.

Eftersom bensodiazepiner kan orsaka antikolinerga biverkningar, bör stor försiktighet iaktas vid användningen hos patienter med akut trångvinkelglaukom, eller hos de som är potentiellt känsliga för antikolinerga biverkningar.

Bensodiazepiner ska också användas med extrem försiktighet hos patienter med tidigare känt alkohol-, narkotika- eller läkemedelsmissbruk.

Hjälpämnen

Tabletterna innehåller laktos. Därför bör patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Psykofarmaka

Försiktighet bör iaktas om patienten samtidigt behandlas med andra psykofarmaka. Ökad CNS-depression kan förekomma vid samtidigt intag av psykofarmaka såsom antipsykotika (neuroleptika), hypnotika, sedativa, antidepressiva, narkotiska analgetika, antiepileptika, anestetika och sedativa antihistaminer. Att ta detta läkemedel tillsammans med narkotiska analgetika kan förstärka eufori, vilket i sin tur kan öka psykiskt beroende ännu mer.

Opioider

Särskild försiktighet ska beaktas med läkemedel som hämmar lungfunktion såsom opioider (analgetika, hostdämpande, substitutionsbehandlingar), speciellt hos äldre människor. Samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Alprox med opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Alkohol

Kombination med alkohol förstärker den sedativa effekten av alprazolam. Detta påverkar patientens förmåga att köra bil och använda maskiner. Samtidigt intag av alkohol ska undvikas.

Klozapin

Kombinationsbehandling med klozapin är förenad med en ökad risk för respiratoriskt och/eller hjärtstillestånd.

Muskelrelaxant

Om patienten använder alprazolam under behandling med ett muskelavslappande medel, bör hen vara beredd på en ökad muskelavslappande effekt (risk för fall), särskilt i början av behandlingen med alprazolam.

Farmakokinetiska interaktioner

Alprazolam metaboliseras av vissa leverenzymmer (särskilt CYP3A4), och därför förstärks dess effekt av läkemedel som hämmar dessa enzymer. Därför bör försiktighet iakttas och en dosreduktion av alprazolam kan vara nödvändig om patienten samtidigt tar läkemedel som hämmar leverenzymerna.

CYP3A4-hämmare

Antimykotika: Samtidigt användning av itraconazol, ketokonazol och andra fungicida substanser av azol-typ (potent CYP3A4-hämmare) rekommenderas ej.

Lämplig försiktighetsåtgärd bör iakttas vid samtidig användning av CYP3A4-hämmare, i synnerhet HIV-proteashämmare, fluoxetin, dextropropoxifen, p-piller, sertralin, diltiazem samt makrolidantibiotika såsom erytromycin och troleandomycin.

Itraconazol är en potent CYP3A4-hämmare, som ökar alprazolams AUC och förlänger dess halveringstid. I en studie där friska frivilliga fick 200 mg/dag itraconazol samt 0,8 mg alprazolam, ökade AUC med två-tre gånger och eliminationshalveringstiden förlängdes till cirka 40 timmar. Alprazolam har också visat sig påverka psykomotorisk funktion. Itraconazol kan förstärka alprazolams CNS-dämpande effekter och avbrytande av itraconazolbehandling kan minska den terapeutiska effekten av alprazolam.

Nefazodon, fluvoxamin och cimetidin: försiktighet krävs vid användning av dessa aktiva substanser (CYP3A4-hämmare) samtidigt med alprazolam. En eventuell minskning av alprazolamdoseringen bör övervägas. Nefazodon hämmar CYP3A4-medierad oxidation av alprazolam, vilket resulterar i en dubblering av alprazolams plasmakoncentration och förstärkta CNS-effekter. Vid samtidig behandling rekommenderas därför att alprazolamdoseringen halveras.

Behandling med fluvoxamin förlänger halveringstiden av alprazolam från 20 till 34 timmar och fördubblar plasmakoncentrationen av alprazolam. Vid samtidig behandling rekommenderas halvering av alprazolamdoseringen.

Cimetidin minskar clearance av alprazolam, vilket kan förstärka effekten av alprazolam. Den kliniska betydelsen av interaktionen återstår att fastställas.

CYP3A4-inducerare

Effekten av alprazolam kan minska hos patienter som samtidigt behandlas med CYP3A4 inducerare såsom rifampicin, fenytoin, karbamazepin eller Johannesört (*Hypericum perforatum*).

Plasmakoncentrationer av alprazolam i elimineringsfasen beror på vissa leverenzymmer (särskilt CYP3A4) som behövs för metaboliseringen. Plasmakoncentrationen minskar genom inducerare av dessa enzymer. Om användning med Johannesört eller andra CYP3A4-inducerare plötsligt avslutas kan symtom på överdos av alprazolam förekomma.

Alprazolams effekt på farmakokinetiken av andra läkemedel

Digoxin

Ökade plasmakoncentrationer av digoxin har rapporterats vid samtidig användning av 1 mg alprazolam dagligen, särskilt hos äldre patienter. Därför bör patienter som behandlas samtidigt med alprazolam och digoxin noggrant övervakas för tecken och symtom på digoxintoxicitet.

Imipramin och desipramin

Samtidig administrering av alprazolam (upp till 4 mg/dag) med imipramin och desipramin ökade steady state-plasmanivåer av dessa substanser med 31 % respektive 20 %. Det är ännu inte känt om dessa förändringar är av klinisk betydelse.

Warfarin

En möjlig påverkan på protrombintider och warfarinplasmanivåer har inte fastställts.

Ingen interaktion mellan propranolol och disulfiram har upptäckts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data baserad på kohortstudier indikerar att exponering för bensodiazepiner under första trimestern inte är associerat med en ökad risk för allvarliga missbildningar. Dock har några epidemiologiska studier med tidig case-control visat en ökad risk för gomspalt. Data indikerar att risken att det nyfödda barnet föds med gomspalt efter bensodiazepinexponering hos modern är mindre än 2/1000 jämfört med den förväntade frekvensen för denna defekt som uppskattas till 1/1000 generellt hos befolkningen.

Benzodiazepinbehandling med en hög dos under andra och tredje trimestern av graviditeten har visat en minskad rörelseaktivitet och en variabilitet av hjärtrytmen hos fostret. När behandling måste ges av medicinska skäl under den sista delen av graviditeten, även vid låga doser, kan floppy infant syndrom så som axial hypotoni, sugproblem som kan leda till dålig viktökning, observeras. Dessa tecken är reversibla men kan vara från 1 till 3 veckor, enligt halveringstiden för produkten. Vid höga doser kan respiratorisk depression eller apné och hypotermi observeras hos nyfödda. Vidare kan abstinenssymtom med hyperexcitabilitet, agitation och tremor observeras några dagar efter födseln, även om inget floppy infant syndrom observeras. Förekomsten av abstinenssymtom efter födsel beror av substansens halveringstid.

Med hänsyn till dessa data kan användning av alprazolam under graviditet övervägas, om terapeutiska indikationer och dosering noga respekteras.

Om behandling med alprazolam är nödvändig under sista delen av graviditeten bör höga doser undvikas och abstinenssymtom och/eller floppy infant syndrom övervakas hos det nyfödda barnet.

Amning

Då alprazolam utsöndras i modersmjölken bör detta läkemedel inte ges till mödrar som ammar.

Fertilitet

Om Alprox föreskrivs till kvinnor i fertil ålder bör de rådas att ta kontakt med deras läkare för eventuellt avbrott av behandlingen om de planerar att bli gravida eller misstänker att de är gravida.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alprazolam har stor påverkan på förmågan att köra bil och använda maskiner. Patienter som i deras yrkesroll behöver skärpa och kontinuerliga perceptiva färdigheter, vakenhet att fatta rätt beslut och att ha full kroppskontroll, ska varnas om att dessa förmågor försämras på grund av sedering, amnesi, nedsatt koncentrationsförmåga och muskelsvaghet. Om patienten inte får tillräckligt med sömn ökar risken för nedsatt vakenhet.

Patienter ska varnas för dessa risker och rådas att inte köra bil eller använda maskiner under behandlingen. Alkohol förstärker dessa effekter (se avsnitt 4.5).

4.8 Biverkningar

Biverkningarna, om man får dem, inträffar i allmänhet i början av behandlingen och brukar minska eller försvinna efter en tids användning av läkemedlet eller av minskad dos.

Biverkningar identifierade i kliniska studier och efter marknadsintroduktion är listade nedan efter organklass och frekvens. Frekvensen för biverkningarna definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Endokrina systemet				Hyperprolaktinemi*
Metabolism och nutrition		Minskad aptit		
Psykiska störningar	Depression	Förvirring, desorientering, minskad libido, oro, insomni, nervositet, ökad libido*	Mani* (se avsnitt 4.4), hallucinationer*, ilska*, agitation*	Hypomani*, aggression*, fiendlighet*, abnormalt tankar*, psykomotorisk hyperaktivitet*
Centrala och perifera nervsystemet	Sedation, somnolens, ataxi, minnesrubbningar, dysartri, yrsel, huvudvärk	Balansrubbningar, koordinations-svårigheter, störningar i uppmärksamhet, hypersomni, letargi, tremor	Amnesi	Obalans i autonoma nervsystemet*, dystoni*
Ögon		Dimsyn		
Magtarmkanalen	Förstoppning, muntorrhet	Illamående, kräkningar		Gastrointestinal sjukdom*
Lever och gallvägar				Hepatit, onormal leverfunktion*, gulsot*
Hud och subkutan vävnad		Dermatit*		Angioödem*, fotosensitivitetsreaktion*
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelsvaghet	
Njurar och urinvägar			Inkontinens*	Urinretention*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Sexuell dysfunktion*	Menstruella störningar*	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Trötthet, irritabilitet			Perifera ödem*
Undersökningar		Viktnedgång, viktökning		Ökat intraokulärt tryck*

*Biverkningar som identifierats efter marknadsföringsstart

Användning av alprazolam (även vid terapeutiska doser) kan leda till utvecklande av ett fysiskt beroende. Behandlingsavbrott kan därför leda till utsättnings- och återfallssymtom. Psykiskt beroende kan också förekomma. Exempel på missbruk har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Allmän information om toxicitet

Liksom med andra bensodiazepiner bör överdosering av alprazolam inte utgöra någon livsfara såvida det inte kombineras med andra CNS-depressiva medel (inklusive alkohol). Vid hantering av överdosering med alla slags läkemedel ska man ha i åtanke att patienten kan ha tagit flera läkemedel. Behandlingen bör anpassas därefter.

Symtom

Vid överdos är det centrala nervsystemets aktivitet vanligtvis sänkt, vilket yttrar sig som symtom som varierar från dåsig het till koma. De lindriga symtomen vid överdosering är dåsig het, förvirring och letargi. I mer grava fall ses ataxi, hypotoni, hypotension och respiratorisk depression. I sällsynta fall ses koma och i mycket sällsynta fall kan överdosering leda till död.

Behandling

Om patienten är vid medvetande rekommenderas ett snabbt framkallande av kräkning efter peroralt intag av läkemedlet. Om medvetandenivån är sänkt bör ventrikeltömning genomföras samtidigt som luftvägarna intuberas. Om tömning av maginnehållet inte ger någon förbättring av patientens tillstånd bör aktivt kol tillföras och vid behov lämnas kvar i magsäcken i kombination med ett laxermedel. Om man vet att den intagna dosen är hög kan effekten av läkemedel finnas kvar under lång tid. Forcerad diures och hemodialys är inte till någon nytta.

Flumazenil kan vara användbart som antidot, när den administreras enligt anvisningarna och med särskild hänsyn till kontraindikationer och försiktighetsåtgärder.

För individer i koma är behandlingen främst symtomatisk. Försiktighetsåtgärder bör vidtas för att undvika möjliga komplikationer som asfyxi på grund av att patienten sväljer sin tunga eller aspiration av maginnehållet. Intravenös hydrering kan vara till nytta för att förhindra uttorkning.

Att upprätthålla vitala funktioner, i synnerhet andningen, är särskilt viktig när andra lugnande medel är inblandade i överdoseringen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel: bensodiazepinderivat, ATC-kod N05BA12

Verkningsmekanism

Liksom andra bensodiazepiner har alprazolam hög affinitet till bindningsstället för bensodiazepin i hjärnan.

Farmakodynamiska effekter

Hög affinitet underlättar, både pre-och post-synaptisk, den hämmande verkan av neurotransmittorn gamma-aminosmörtsyran (GABA) i det centrala nervsystemet.

Klinisk effekt och säkerhet

Alprazolam är en anxiolytiskt aktiv substans. Liksom andra bensodiazepiner har alprazolam, förutom de anxiolytiska egenskaperna, även sedativa, hypnotiska, muskelförsvagande och antikonvulsiva egenskaper.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Alprazolam absorberas snabbt efter oral administrering. Biotillgängligheten efter oralt administrerat alprazolam är 80 % eller mer. Den maximala plasmakoncentrationen nås 1 eller 2 timmar efter oral administrering.

Distribution

Efter administrering av en singeldos är alprazolams plasmakoncentrationer direkt proportionella till den administrerade dosen. När den administrerade dosen är 0,5–3 mg, är den maximala plasmakoncentrationen 8–37 ng/ml. Vid upprepad administrering med 1,5–10 mg/dag var genomsnittlig steady state-koncentration 18,3–100 ng/ml. 70 % av alprazolam är bundet till serumproteiner, *in vitro*.

Biotransformation

De viktigaste metaboliterna av alprazolam som återfinns i urinen är alfahydroxi-alprazolam och ett bensofenonderivat. De huvudsakliga metaboliterna i plasma är alfahydroxi-alprazolam och 4-hydroxi-alprazolam. Alprazolam metaboliseras till största delen av CYP3A4.

Bensofenonderivatet är praktiskt taget inaktivt. Den biologiska aktiviteten av alfahydroxi-alprazolam är jämförbar med den för alprazolam, medan 4-hydroxi-alprazolam är cirka 10 gånger mindre aktiv.

Plasmakoncentrationerna av dessa metaboliter är låga. Deras halveringstider liknar den för alprazolam. Inverkan från metaboliterna på den biologiska aktiviteten av alprazolam är därför låg.

Elimination

Den genomsnittliga halveringstiden för alprazolam är 12 till 15 timmar. Alprazolam och dess metaboliter utsöndras främst i urinen.

Äldre

Hos äldre kan den genomsnittliga halveringstiden bli förlängd (cirka 16 timmar).

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion förlänger den genomsnittliga halveringstiden för alprazolam (cirka 19 timmar).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos råttor, som gavs alprazolam under 24 månader, sågs tydligt och på ett dosrelaterat sätt en ökning av förekomst av katarakter och vaskularisering av hornhinnan både hos honor och hanar.

I en upprepad dostoicitetsstudie (12 månader) där höga perorala doser gavs till hundar, observerades kramper, där vissa var dödliga. Relevansen av dessa fynd för människa oklar.

Inga tecken på karcinogena effekter kunde påvisas vid karcinogenicitetsstudier hos råttor vid doser på upp till 30 mg/kg/dag (150 gånger den högsta dagliga dosen till människa på 10 mg/dag) eller hos möss vid doser upp till 10 mg/kg/dag (50 gånger den högsta dagliga dosen till människa).

Administrering av höga alprazolamdoser till råttor och kanin ökade antalet fosterskador och fosterdöd.

Alprazolam var inte mutagent i mikrokärntest på råttor vid doser upp till 100 mg/kg, vilket är 500 gånger den maximala rekommenderade dagliga dosen på 10 mg/dag. Alprazolam var inte heller mutagent in vitro.

Alprazolam nedsatte inte fertilitet hos råttor vid doser på upp till 5 mg/kg/dag, vilket är 25 gånger den maximala rekommenderade dagliga dosen till människa.

Exponering av bensodiazepiner hos mus- och råttfoster, inklusive alprazolam, har förknippats med postnatale beteendeförändringar. Den möjliga betydelsen av dessa förändringar för människa är oklar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse
Gelatin
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

0,25 mg: 2 år.
0,5 och 1 mg: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Plastburkar (HDPE) burkar med skruvlock (HDPE) med 20, 30, 50 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,25 mg: 24993

0,5 mg: 24994

1 mg: 24995

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7.9.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 5.4.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.3.2020