

## 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 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.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Alprox on tarkoitettu aikuisille ahdistuneisuuden lyhytaikaiseen, oireenmukaiseen hoitoon. Alprox on tarkoitettu käytettäväksi vain, jos ahdistuneisuus on vaikeaa, heikentää toimintakykyä tai aiheuttaa äärimmäistä kuormitusta.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

*Hoidon kesto:* Pienintä mahdollista tehoavaa Alprox-annosta on käytettävä mahdollisimman lyhyen ajan, enintään 2–4 viikkoa. Hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava säännöllisesti. Pitkäaikaista hoitoa ei suositella. Riippuvuusriski voi suurentua annoksen kasvaessa ja hoidon keston pidentyessä (ks. kohta 4.4).

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.

## Annostus

### Aikuiset

#### *Ahdistuneisuus*

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

### Erityiset potilasryhmät

#### *Iäkkäät tai heikkokuntoiset potilaat*

Aloitusannos on 0,25 mg 2–3 kertaa vuorokaudessa. Ylläpitoannos on 0,5–0,75 mg/vrk jaettuina annoksina. Annosta voidaan tarvittaessa suurentaa asteittain, jos potilas sietää sen hyvin.

#### *Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta*

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).

### Pediatriset potilaat

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

### Hoidon lopetus

Alprox-hoito on lopetettava pienentämällä annosta vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi (ks. kohta 4.4).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys bentsodiatsepiineille, alpratsolaamille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Alpratsolaamin käyttö on vasta-aiheista myös henkilöille, joilla on *myasthenia gravis*, vaikea hengitysvajaus, uniapnea-oireyhtymä tai vaikea maksan vajaatoiminta.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Hoidon kesto

Hoidon on oltava kestoaltaan mahdollisimman lyhyt, enintään 2–4 viikkoa (ks. kohta 4.2). Hoitoa ei saa jatkaa tätä pidempään arvioimatta tilannetta uudelleen.

Potilaalle on hyvä kertoa jo hoidon alkaessa, että lääkitys on vain tilapäistä, ja selittää yksityiskohtaisesti, kuinka annostusta pienennetään asteittain.

Lyhytvaikutteisia bentsodiatsepiineja käytettäessä on havaittu merkkejä vieroitusoireiden ilmaantumisesta annosten välillä, etenkin jos annos on suuri. Kun käytetään pitkävaikutteisia bentsodiatsepiineja, on tärkeää kertoa potilaalle, ettei hän saa vaihtaa lyhytvaikutteiseen bentsodiatsepiiniin, koska vieroitusoireiden kehittyminen on mahdollista.

### Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

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

### Toleranssi

Alpratsolaamin sedatiivinen vaikutus voi heiketä useita viikkoja kestävässä toistuvassa käytössä.

### Riippuvuus

Bentsodiatsepiinien käyttö voi aiheuttaa fyysisistä ja psyykkistä riippuvuutta. Riippuvuusriski suurenee annoksen ja hoidon keston myötä sekä silloin, jos eri bentsodiatsepiinivalmisteita käytetään samanaikaisesti. Riski on suurentunut myös niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä. Lääkeriippuvuutta voi ilmetä käytettäessä hoitoannoksia ja/tai potilailla, joilla ei ole mitään yksilöllistä riskitekijää.

Kun fyysinen lääkeriippuvuus on kehittynyt, valmisteiden käytön äkillinen lopettaminen aiheuttaa vieroitusoireita. 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 (ks. kohta 4.8). Vieroitusoireet voivat ilmaantua useita päiviä hoidon lopettamisen jälkeen. Alpratsolaamihoitoa lopetettaessa annosta on pienennettävä asteittain.

### *Väärinkäyttö*

Väärinkäyttö on tunnettu riski alpratsolaamilla ja muilla bentsodiatsepiineilla, ja potilaita tulee tarkkailla tämän varalta hoidon aikana. Alpratsolaamia voidaan käyttää päihdeharkoisesti. On raportoitu yliannokseen liittyviä kuolemia, kun alpratsolaamia on käytetty väärin muiden keskushermostoa lamaavien aineiden, kuten opioidien, muiden bentsodiatsepiinien ja alkoholin kanssa. Nämä riskit tulee ottaa huomioon määrättäessä alpratsolaamia potilaalle. Riskien vähentämiseksi tulee käyttää pienintä mahdollista tehokasta annosta ja potilaita tulee neuvoa käyttämättömien lääkkeiden oikeasta säilytyksestä ja hävittämisestä (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 4.9).

### *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 unihäiriöitä ja levottomuutta. Koska vieroitusoireiden/rebound-ilmion todennäköisyys kasvaa, jos hoito lopetetaan äkillisesti, suositellaan annoksen pienentämistä vähitellen (ks. kohta 4.2). On tärkeää, että potilas tietää rebound-ilmion mahdollisuudesta, jotta minimoitaisiin oireiden aiheuttama ahdistuneisuus, mikäli niitä ilmenee lääkkeen käytön loppuessa.

### Muistinmenetys

Muiden bentsodiatsepiinien tavoin alpratsolaami voi aiheuttaa anterogradisen muistinmenetyksen. Muistinmenetys ilmenee tavallisesti useiden tuntien kuluttua valmisteiden ottamisesta ja riskin vähentämiseksi potilaan on sen vuoksi varmistettava, että hän voi nukkua keskeytyksettä 7–8 tunnin ajan.

### 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, valmisteiden käyttö on lopetettava. Paradoksaalisia reaktioita esiintyy muita useammin lapsilla ja iäkkäillä potilailla. Erityistä varovaisuutta on noudatettava määrättäessä bentsodiatsepiineja potilailla, joilla on epävakaa persoonallisuus tai epäsosiaalinen persoonallisuushäiriö.

### Pediatriset potilaat

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

### Eritisyryhmät

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.

Bentsodiatsepiineja tai bentsodiatsepiinien kaltaisia aineita ei saa käyttää ainoana lääkkeenä masennuksen 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. Masennuspotilailla on ilmoitettu esiintyneen hypomania- ja maniajaksoja alpratsolaamihoidon aikana.

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

#### *Psykenlääkkeet*

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää samanaikaisesti muita psykenlääkkeitä. Keskushermoston toiminta voi vaimentua entisestään, jos potilas käyttää tämän tablettivalmisteen kanssa samanaikaisesti muita psykenlääkkeitä, 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 Alprox-valmisteen, 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.

### *Lihasselaksantit*

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-proteaasin 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 puoliintumisajan 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.

Omepratsoli voi estää alpratsolaamin metaboliaa aiheuttaen alpratsolaamin plasmapitoisuuksien suurenemista ja alpratsolaamin vaikutuksen voimistumista.

### *CYP 3A4:ää indusoivat aineet*

Alpratsolaamin vaikutus voi vähentyä, jos potilas käyttää samanaikaisesti CYP 3A4:ää indusoivia aineita, kuten rifampisiinia, fenytoiinia, karbamatsepiinia 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.

Yhteisvaikutukset HIV-proteaasin estäjien (kuten ritonaviiri) kanssa ovat monimutkaisia ja ajasta riippuvaisia. Lyhyellä aikavälillä 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 pienentämistä tai alpratsolaamihoidon keskeyttämistä.

Alpratsolaamia ja teofylliiniä samanaikaisesti saavilla potilailla alpratsolaamin pitoisuus plasmassa on huomattavasti alhaisempi kuin pelkkää alpratsolaamia saavilla potilailla, mikä johtuu mahdollisesti indusoituneesta metaboliasta. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole vielä määritetty.

#### 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 digoksiinitoksisuuden 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 Hedeelmällisyys, 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 sydänrytmien 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 hengitysvajauksia tai -katkoksia ja alilämpöä. Lisäksi muutaman päivän ikäisillä vastasyntyneillä saattaa ilmetä vieroitusoireita, kuten yliarthyvyyttä, 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 alpratsolaamihoitoa raskautensa loppuvaiheessa, suuria annoksia on vältettävä ja

vastasyntyntä on tarkkailtava vieroitusoireiden ja/tai velton lapsen oireyhtymän varalta.

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

#### Imetys

Alpratsolaami kulkeutuu rintamaitoon. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Alprox-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

#### Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Alpratsolaamilla on tuntuva vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. 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 lihasheikkouden vuoksi. Jos potilas ei nuku riittävästi, tarkkaavaisuuden heikentymisriski suurenee.

Potilasta on varoitettava edellä mainitusta riskistä, ja häntä on kehoitettava 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 esiintyvyyden arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Umpieritys				Hyperprolaktinemia*
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Ruokahalun heikkeneminen, ruokahalun lisääntyminen, anoreksia		
Psyykkiset häiriöt	Masennus	Sekavuus, desorientaatio, alentunut sukupuoli, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus, lisääntynyt	Mania* (ks. kohta 4.4), hallusinaatiot*, raivonpuuskat*, kiihtyneisyys*, lääkeriippuvuus	Hypomania*, aggressiivisuus*, vihamielisyys*, ajatusharhat*, psykomotorinen yliaktiivisuus*, väärinkäyttö*

		sukupuolivietti*		
Hermosto	Sedaatio, uneliaisuus, ataksia, muistin huononeminen, puheen puuroutuminen, huimaus, päänsärky	Tasapainohäiriö, koordinaation häiriöt, keskittymisvaikeudet, liikaunisuus, letargia, vapina	Muistinmenetys, humalan kaltainen tila	Autonomisen hermoston oireet*, dystonia*, reaktiokyvyn alentuminen, puheongelmat, hypotonia
Silmät		Näön hämärtyminen		
Ruoansulatuselimistö	Ummetus, suun kuivuus	Pahoinvointi, oksentelu		Ruoansulatuselimistön häiriöt*, nielemisvaikeudet
Maksa ja sappi				Maksatulehdus*, maksan toimintahäiriö*, keltaisuus*
Iho ja ihonalainen kudos		Dermatiitti*		Angioedeema*, valoherkkyysreaktio*
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihashyökköys	
Munuaiset ja virtsatiet			Inkontinenssi*	Virtsaumpi*
Sukupuolielimet ja rinnat		Seksuaalinen toimintahäiriö*	Kuukautisten epäsäännöllisyys*	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus, ärtyvyys		Vieroitus-oireyhtymä*	Ääreisturvotus*
Tutkimukset		Painon nousu, painon lasku		Kohonnut silmänpaine*

\*Markkinoille tulon jälkeen raportoitu haittavaikutus

### *Masennus*

Piilevä masennus voi herkillä ihmisillä puhjeta bentsodiatsepiinihoidon aikana.

### *Psyykkiset ja paradoksaaliset reaktiot*

Reaktioita, kuten levottomuus, kiihtyneisyys, ärtyneisyys, aggressiivisuus, harhaluulot, raivokohtaukset, painajaisunet, hallusinaatiot, psykoosit, epätarkoituksenmukainen käyttäytyminen ja muut käyttäytymishäiriöt, voi ilmetä. Reaktiot ovat todennäköisempiä iäkkäillä potilailla.

### *Riippuvuus*

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

### *Muistinmenetys*

Anterogradinen muistinmenetys voi ilmaantua jopa terapeuttisilla annoksilla, ja riski kasvaa suuremmilla annoksilla. Muistinmenetykseen voi liittyä epäasiallista käytöstä (ks. myös 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](http://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, huimausta, dysartriaa, lihasheikkoutta, hypotoniaa, hypotensiota, hengityslamaa ja paradoksaalisia reaktioita kuten kiihtyneisyyttä, aggressiivisuutta sekä hallusinaatioita, mahdollisesti myös mydriaasia tai mioosia. Harvinaisissa tapauksissa esiintyy koomaa, ja hyvin harvinaisissa tapauksissa yliannostus voi johtaa kuolemaan.

Ahdistuneisuus ja hallusinoosi ovat yleisempiä alpratsolaamin käytön yhteydessä verrattuna muihin bentsodiatsepiineihin.

Suurilla annoksilla voi esiintyä hengityslamaa ja mahdollisesti verenpaineen laskua. Kouristuskohhtauksia, rytmihäiriöitä ja AV-katkoksia voi myös esiintyä, samoin takykardiaa, hypotermiaa, pahoinvointia ja oksentelua.

### *Toksisuus*

25–50 mg yhdessä alkoholin kanssa (2 promillea veressä) aikuisella aiheutti tappavan myrkytyksen. 0,3 mg/kg 8-vuotiaalle aiheutti kohtalaisen vakavan myrkytyksen. 10 mg 13-vuotiaalle aiheutti keskivaikean myrkytyksen. 15 mg (yhdessä alkoholin kanssa) aikuisella aiheutti vakavan myrkytyksen, kun taas 20–40 mg aikuisella aiheutti keskivaikean myrkytyksen. Kuten muidenkin bentsodiatsepiinien kohdalla, yliannostuksen ei pitäisi aiheuttaa hengenvaaraa, ellei sitä yhdistetä muihin keskushermostoa lamaaviin aineisiin (mukaan lukien alkoholi). Minkä tahansa lääkevalmisteen yliannostuksen hoidossa on pidettävä mielessä, että on saatettu ottaa useita aineita. Hoitoa on mukautettava vastaavasti.

### 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 aktiivihäilyä ja tarvittaessa sitä on jätettävä mahaan yhdessä ulostuslääkkeen kanssa. Jos potilaan tiedetään ottaneen suuren annoksen, lääkkeen vaikutus voi kestää vielä pitkään. Tehostetusta diureesista 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 Farmakokineetiikka

#### 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 puoliintumisaikat 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 kouristuskohtauksia, 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: 18 kuukautta.  
0,5 mg ja 1 mg: 2 vuotta.

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Korkeatiheyksisestä polyeteenistä (HDPE) valmistettu tölkki, jossa on kuivausainekapseli ja HDPE-kierrekorkki.

Pakkauskoot: 20, 30, 50 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **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**

18.6.2024

# 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 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.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Alprox är indicerat för symptomatisk korttidsbehandling av ångest hos vuxna.

Alprox är endast indicerad om ångesten är svår, funktionsnedsättande eller orsakar patienten mycket stora obehag.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

*Behandlingens längd:* Den lägsta möjliga effektiva dosen Alprox ska användas så kort tid som möjligt, högst i 2–4 veckor. Behovet för fortsatt behandling ska utvärderas ofta. Långvarig behandling rekommenderas inte. Risken för beroende kan öka med dosen och behandlingens längd (se avsnitt 4.4).

Läkemedelsbehandling av ångest ska alltid vara tilläggsterapi. Behandlingen ska i möjligaste mån inledas, uppföljas och avslutas av en och samma läkare. Man bör komma överens med patienten om

behandlingens längd samt uppmärksamma patienten på de initiala biverkningarna.

## Dosering

### Vuxna

#### *Ångest*

Initialt ges 0,25–0,5 mg tre gånger dagligen, dosen ska individualiseras. Som underhållsdos ges 0,5–3 mg dagligen i delade doser.

### Särskilda patientgrupper

#### *Äldre och patienter med nedsatt allmäntillstånd*

Initialt ges 0,25 mg 2–3 gånger dagligen. Som underhållsdos ges 0,5–0,75 mg dagligen i delade doser. Dosen kan ökas gradvis vid behov, om patienten tolererar det bra.

#### *Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion*

Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion eller med mild till måttligt nedsatt leverfunktion. Behandlingen är kontraindicerad hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3.).

### Pediatrik population

Alprazolams säkerhet och effekt har inte fastställts hos patienter under 18 år. Användning av alprazolam rekommenderas därför inte.

### Avslutande av behandling

Alprox ska sättas ut genom att dosen gradvis minskas för att undvika abstinenssymtom (se avsnitt 4.4).

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot bensodiazepiner, alprazolam eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Användningen av alprazolam är också kontraindicerad hos personer som lider av *myastenia gravis*, svår andningssvikt, sömnapné syndrom eller svårt nedsatt leverfunktion.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Behandlingens längd

Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt och inte längre än 2–4 veckor (se avsnitt 4.2). En förlängning av behandlingstiden utöver detta ska inte ske utan att patientens tillstånd har omprövats.

Det kan vara lämpligt att informera patienten redan vid behandlingens start om att behandlingen är tidsbegränsad samt att förklara exakt hur dosen gradvis kommer att minskas.

Det finns tecken som tyder på att utsättningssymtom kan uppkomma inom dosintervallet vid användning av kortverkande bensodiazepiner, särskilt vid höga doser. När långverkande bensodiazepiner används är det viktigt att upplysa patienten om att inte byta till en kortverkande bensodiazepin eftersom utsättningssymtom då kan utvecklas.

### 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).

#### Tolerans

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

#### Beroende

Användning av bensodiazepiner kan resultera i utveckling av fysiskt och psykiskt beroende. Beroenderisken ökar allteftersom dosen och behandlingstiden ökar och vid kombination av olika bensodiazepiner. Det finns också en ökad risk hos patienter som varit alkohol- eller läkemedelsmissbrukare. Läkemedelsberoende kan förekomma vid terapeutiska doser och/eller hos patienter utan individuella riskfaktorer.

När fysiskt läkemedelsberoende har utvecklats åtföljs ett abrupt behandlingsavbrott av abstinenssymtom (se avsnitt 4.2). Dessa kan bestå av huvudvärk, muskelsmärta, mycket svår oro, spänning, rastlöshet, förvirring, irritation och sömnlöshet. I allvarliga fall kan följande symtom uppträda: överklighetskänsla, depersonalisation, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud och beröring, hallucinationer eller epileptiska anfall (se avsnitt 4.8). Abstinenssymtomen kan uppträda flera dagar efter avslutad behandling. Vid utsättande av alprazolambehandling ska dosen minskas gradvis.

#### *Missbruk*

Läkemedelsmissbruk är en känd risk med alprazolam och andra bensodiazepiner och patienterna ska följas noga under behandlingen för detta. Alprazolam kan vara föremål för diversion. Rapporter om överdoseringsrelaterade dödsfall har förekommit när alprazolam missbrukas tillsammans med andra medel som har depressiva effekter på centrala nervsystemet, såsom opioider, andra bensodiazepiner och alkohol. Dessa risker ska beaktas vid förskrivning av alprazolam till patienten. För att minska riskerna ska lägsta möjliga effektiva dos användas och patienten rådas om korrekt förvaring och kassering av oanvänt läkemedel (se avsnitt 4.2, 4.8 och 4.9).

#### *Reboundfenomen*

Vid utsättande av behandlingen kan ett övergående tillstånd inträffa där de symtom som ursprungligen föranlett behandling med bensodiazepiner återkommer i förstärkt form. Även andra symtom kan inträffa såsom humörsvängningar, ångest, sömnstörningar och rastlöshet. Eftersom risken för abstinenssymtom/reboundfenomen är större efter abrupt utsättning av behandlingen rekommenderas att dosen reduceras gradvis (se avsnitt 4.2). Det är viktigt att patienten känner till reboundfenomenet så att ångestinducerade symtom minimeras, om de uppkommer då användningen av läkemedlet avslutas.

#### Amnesi

Bensodiazepiner kan orsaka anterograd amnesi. Detta uppträder vanligtvis flera timmar efter att läkemedlet tagits och för att minska risken ska patienten därför se till att hen kan sova oavbrutet i 7–8 timmar.

#### Psykiska och paradoxala reaktioner

Det är känt att användningen av bensodiazepiner är förknippad med följande reaktioner: rastlöshet, agitation, irritation, aggression, vanföreställningar, raseriutbrott, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och andra beteendestörningar. Om sådana reaktioner inträffas ska produkten sättas ut. Paradoxala reaktioner uppkommer oftare hos barn och äldre. Särskild försiktighet bör iakttas vid förskrivning av bensodiazepiner till patienter med emotionellt instabil personlighet eller antisocial personlighetsstörning.

#### 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 leverinsufficiense.

Bensodiazepiner är inte effektiva vid primär behandling av psykosor.

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande läkemedel ska inte förskrivas som enda behandling vid depression eftersom de kan utlösa eller öka risken för suicid. Alprox ska användas med försiktighet och den förskrivna mängden ska begränsas hos patienter med tecken och symtom på depressiva tillstånd eller suicidala tendenser. Episoder av hypomani och mani har rapporterats i samband med användning av alprazolam hos patienter med depression.

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. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## **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 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 alprazolamdoserna bör övervägas. Nefazodon hämmar CYP3A4-medierad oxidation av alprazolam, vilket resulterar i en dubbling av alprazolams plasmakoncentration och förstärkta CNS-effekter. Vid samtidig behandling rekommenderas därför att alprazolamdoserna halveras.

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

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

Omeprazol kan hämma metabolismen av alprazolam vilket ger högre plasmakoncentrationer och en förstärkning av alprazolams effekt.

#### *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 metabolismen. Plasmakoncentrationen minskar genom inducerare av dessa enzymer. Om användning med Johannesört eller andra CYP3A4-inducerare plötsligt avslutas kan symtom på överdos av alprazolam förekomma.

Interaktioner med HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir) och alprazolam är komplexa och tidsberoende. På kort sikt resulterade låga doser ritonavir i en stor nedsättning av alprazolam clearance, förlängd halveringstid och ökade kliniska effekter. Men efter lång exponering av ritonavir, kompenserade CYP3A4 induktionen denna hämning. Denna interaktion kräver en dosreduktion eller utsättande av alprazolam.

Patienter som samtidigt behandlas med alprazolam och teofyllin får signifikant lägre plasmakoncentrationer av alprazolam än patienter enbart behandlade med alprazolam, möjligen på grund av inducerad metabolism. Interaktionens kliniska betydelse är ännu ej fastställd.

#### 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 2/1 000 jämfört med den förväntade frekvensen för denna defekt som uppskattas till 1/1 000 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.

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

### Amning

Alprazolam utsöndras i modersmjölken. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Alprox efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

### Fertilitet

Alprazolam försämrade inte fertiliteten hos råttor upp till den högsta testdosen på 5 mg/kg/dag vilket är 25 gånger högre än den maximala dygnsdosen på 10 mg/dag som rekommenderas för människor.

### **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, ökad aptit, anorexi		
Psykiska störningar	Depression	Förvirring, desorientering, minskad libido, oro, insomni, nervositet, ökad libido*	Mani* (se avsnitt 4.4), hallucinationer*, ilska*, agitation*, läkemedelsberoende	Hypomani*, aggression*, fientlighet*, abnormala tankar*, psykomotorisk hyperaktivitet*, läkemedelsmissbruk*
Centrala och perifera nervsystemet	Sedation, somnolens, ataxi, minnesrubbningar, dysartri, yrsel, huvudvärk	Balansrubbningar, koordinations-svårigheter, störningar i uppmärksamhet, hypersomni, letargi, tremor	Amnesi, berusningskänsla	Obalans i autonoma nervsystemet*, dystoni*, nedsatt reaktionsförmåga, talsvårigheter, hypotoni
Ögon		Dimsyn		

Magtarmkanalen	Förstoppning, muntorrhet	Illamående, kräkningar		Gastrointestinal sjukdom*, dysfagi
Lever och gallvägar				Hepatit, onormal leverfunktion*, gulsot*
Hud och subkutan vävnad		Dermatit*		Angioödem*, fotosensitivetsreaktion*
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		Utsättningsyndrom*	Perifera ödem*
Undersökningar		Viktminskning, viktökning		Ökat intraokulärt tryck*

\*Biverkningar som identifierats efter marknadsföringsstart

### *Depression*

Tidigare oupptäckt depression kan visa sig hos mottagliga personer vid användning av bensodiazepiner.

### *Psykiatriska och paradoxala reaktioner*

Reaktioner som rastlöshet, agitation, irritation, aggressivitet, vanföreställningar, raseriutbrott, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och andra beteendestörningar kan förekomma. Dessa uppstår främst hos äldre patienter.

### *Beroende*

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).

### *Amnesi*

Anterograd amnesi kan uppstå även vid terapeutiska doser och risken ökar vid högre doser. Amnesi kan åtföljas av olämpligt beteende (se även 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. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://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 dåsighet till koma. De lindriga symtomen vid överdosering är dåsighet, förvirring och letargi. I mer grava fall ses ataxi, yrsel, dysartri, muskelsvaghet, hypotoni, hypotension, andningsdepression, paradoxala reaktioner som agitation, aggressivitet och hallucinationer, eventuellt mydriasis eller mios. I sällsynta fall ses koma och i mycket sällsynta fall kan överdosering leda till död.

Oro och hallucinos är vanligare med alprazolam än med övriga bensodiazepiner.

Vid höga doser uppträder andningsdepression och eventuellt blodtrycksfall. Även kramper, arytmier och AV-block kan förekomma, liksom takykardi, hypotermi, illamående och kräkningar.

### *Toxicitet*

25–50 mg i kombination med alkohol (2 promille i blod) till vuxen gav letal intoxikation. 0,3 mg/kg till 8-åring gav måttlig till allvarlig intoxikation. 10 mg till 13-åring gav måttlig intoxikation. 15 mg (samt alkohol) till vuxen gav allvarlig intoxikation, medan 20–40 mg till vuxen endast gav måttlig intoxikation. Överdosis i kombination med andra CNS-dämpande läkemedel och substanser, inklusive alkohol, medför mortalitetsrisk. Vid händelse av överdos av något läkemedel ska man ha i åtanke att flera läkemedel kan ha tagits. Behandling ska anpassas i enlighet med detta.

### 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-aminosmörsyra (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 dostoxicitetsstudie (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: 18 månader.

0,5 och 1 mg: 2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med en torkmedelskapsel och skruvlock (HDPE).

Förpackningsstorlekar: 20, 30, 50 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande 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**

18.6.2024