

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 kestoltaan 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 annossuosittukset 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 fyysistä 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 päänsäryt, 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 päihdeharkuisesti. 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 neuvota käyttämättömien lääkkeiden oikeasta säilytyksestä ja hävittämisestä (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 4.9).

Rebound-ilmiö

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

Eritysisryhmät

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

Psykyenlääkkeet

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää samanaikaisesti muita psykyenlääkkeitä. Keskushermoston toiminta voi vaimentua entisestään, jos potilas käyttää tämän tablettivalmisteen kanssa samanaikaisesti muita psykyenlääkkeitä, 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, dekstropoksifeenin, 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 kaksin-kolminkertaistui 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 indusioivia aineita, kuten rifampisiinia, fenytoiinia, karbamatsipiinia tai mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*). Plasman alpratsolaamipitoisuus eliminaatiovaiheessa riippuu tietyistä metaboliassa tarvittavista maksaentsyymeistä (erityisesti CYP 3A4:stä), ja näitä entsyymejä indusoivat aineet pienentävät alpratsolaamipitoisuutta. Jos mäkikuisman tai muiden CYP 3A4:ää indusioivien 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 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 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 hengitysvajausta 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 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 ravitseemus		Ruokahalun heikkeneminen, ruokahalun lisääntyminen, anoreksia		
Psyykkiset häiriöt	Masennus	Sekavuus, desorientaatio, alentunut sukupuoli-vietti, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus, lisääntynyt sukupuoli-vietti*	Mania* (ks. kohta 4.4), hallusinaatit*, raivonpuuskat*, kiihtyneisyys*, lääkeriippuvuus	Hypomania*, aggressiivisuus*, vihamielisyys*, ajatusharhat*, psykomotorinen yliaktiivisuus*, väärinkäyttö*
Hermosto	Sedaatio, uneliaisuus, ataksia, muistin huononeminen, puheen puuroutuminen, huimaus,	Tasapainohäiriö, koordinaation häiriöt, keskittymisvaikeudet, liikaunisuus, letargia, vapina	Muistinmenetykset, humalan kaltainen tila	Autonomisen hermoston oireet*, dystonia*, reaktiivisuuden alentuminen, puheongelmat, hypotonia

	päänsärky			
Silmät		Näön hämärtyminen		
Ruoansulatus-elimistö	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			Lihashyökkös	
Munuaiset ja virtsatiet			Inkontinenssi*	Virtsauampi*
Sukupuolielimet ja rinnat		Seksuaalinen toimintahäiriö*	Kuukautisten epäsäännöllisyys*	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus, ärtyvyys		Vieroitusoireyhtymä*	Ääreisturvotus*
Tutkimukset		Painon nousu, painon lasku		Kohonnut silmänpaine*

*Markkinoille tulon jälkeen raportoitu haittavaikutus

Masennus

Piilevä masennus voi herkillä ihmisillä puhjeta bentsodiatsepiinihoidon aikana.

Psykkiset 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 psykkistä riippuvuutta voi esiintyä. Väärinkäyttötapauksia on ilmoitettu (ks. kohta 4.4).

Muistinmenetykset

Anterogradinen muistinmenetykset 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yleistä toksisuudesta

Muiden bentsodiatsepiinien tavoin alpratsolaamin yliannostuksen ei pitäisi olla hengenvaarallinen, jollei yliannostukseen liity myös muita keskushermoston toimintaa vaimentavia aineita (mukaan lukien alkoholi). Minkä tahansa lääkevalmisteiden yliannostuksen hoidossa on pidettävä mielessä, että

potilas on saattanut ottaa useita lääkkeitä. 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. Vaikeammassa 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. Kouristuskohtauksia, 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 aktiivihäiriöitä ja tarvittaessa sitä on jätettävä mahaan yhdessä ulostuslääkkeen kanssa. Jos potilaan tiedetään ottaneen suuren annoksen, lääkkeen vaikutus voi kestää vielä pitkään. Tehostetusta diureesista tai hemodialysista 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 nielimisestä 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 puoliintumisajat 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.

Ikäkkäät 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

HDPE-tölkki, HDPE-kierrekorkki: 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

16.6.2023

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, psykos, olämpligt beteende och andra beteendestörningar. Om sådana reaktioner inträffas ska produkten sättas ut. Paradoxala reaktioner uppkommer oftare hos barn och äldre. Särskild försiktighet bör iaktas vid förskrivning av bensodiazepiner till patienter med emotionellt instabil personlighet eller antisocial personlighetsstörning.

Pediatrisk 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 leverenzym (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.

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 leverenzym (särskilt CYP3A4) som behövs för metabolismen. Plasmakoncentrationen minskar genom inducerare av dessa enzymer. Om användning med Johannesört eller andra CYP3A4-inducerare plötsligt avslutas kan symptom 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 CYP3A 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 rådats 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. 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 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-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 dostoxicitetsstudie (12 månader) där höga perorala doser gavs till hundar, observerades krampor, 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

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

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

16.6.2023