

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

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

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

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

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

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- Paniikkihäiriö
- Ahdistuneisuuden oireenmukainen hoito.

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### Ahdistuneisuuden oireenmukainen hoito

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

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

### Paniikkihäiriö

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

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

### Hoidon kesto

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

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

### Hoidon lopetus

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

### *Pediatriset potilaat*

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

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

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

### Toleranssi

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

### Riippuvuus

Bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäyttö voi aiheuttaa fyysisistä ja psyykkistä riippuvuutta. Riippuvuusriski suurenee annoksen suurenemisen ja hoidon pitkittymisen myötä. Riski on suurentunut myös niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut lääkkeiden, päihteiden tai alkoholin väärinkäyttöä. Lääkeriippuvuutta voi ilmetä käytettäessä hoitoannoksia ja/tai potilailla, joilla ei ole mitään yksilöllistä riskitekijää. Useiden bentsodiatsepiinivalmisteiden yhteiskäyttöön liittyy valmisteiden käyttöaiheesta (ahdistuneisuus tai unen edistäminen) riippumatta lääkeriippuvuuden riskin suureneminen. Myös väärinkäyttötapauksia on ilmoitettu. Mahdollisessa fyysisessä riippuvuudessa hoidon keskeyttämiseen liittyy vieroitusoireita. Vieroitusoireita voivat olla päänsärky ja lihaskipu, vaikea ahdistuneisuus ja jännittyneisyys, unihäiriöt, levottomuus, sekavuus ja ärtyisyys. Vaikeissa tapauksissa voi ilmetä depersonalisaatiota, derealisaatiota, hyperakusaa, raajojen puutumista ja pistelyä, yliherkkyttä valolle, äänille ja kosketukselle, aistiharhoja ja kouristuskohtauksia. Vieroitusoireet voivat ilmetä useiden päivien kuluttua hoidon päättymisestä.

### Ahdistuneisuus ja jännittyneisyys poisjättoireina

Alpratsolaamihoidon keskeyttämisen yhteydessä bentsodiatsepiinilla (tai senkaltaisella aineella)

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

#### Hoidon kesto

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

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

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

#### Muistinmenetys

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

#### Psyykkiset ja paradoksaaliset reaktiot

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

#### Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

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

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### *Erityisryhmät*

Bentsodiatsepiineja ja niiden sukuisia valmisteita tulee määrätä varoen iäkkäille potilaille niihin liittyvän sedaation ja/tai lihasheikkouden riskin vuoksi. Nämä vaikutukset voivat lisätä kaatumisia, joilla on usein vakavia seurauksia tässä potilasryhmässä. Iäkkäitä ja/tai heikkokuntoisia potilaita hoidettaessa suositellaan ataksian ja liiallisen sedaation välttämiseksi yleissääntönä pienimmän tehokkaan annoksen käyttämistä.

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

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

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

Bentsodiatsepiinit eivät ole tehokkaita psykoosien ensisijaisena hoitona.

Masennuspotilailla on ilmoitettu esiintyneen hypomania- ja maniajaksoja alpratsolaamihoidon aikana.

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

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

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

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

#### Apuaineet

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

##### *Psyykenlääkkeet*

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

##### *Opioidit*

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

##### *Alkoholi*

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

##### *Klotsapiini*

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

#### *Lihassetrelaksantit*

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.

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

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

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

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

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

#### *CYP 3A4:ää indusoivat aineet*

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

#### Alpratsolaamin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

#### *Digoksiini*

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

#### *Imipramiini ja desipramiini*

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

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

#### *Varfariini*

Mahdollista vaikutusta protrombiiniaikaan ja plasman varfariinipitoisuuteen ei ole pystytty määrittämään.

Yhteisvaikutusta propranololin ja disulfiraamin kanssa ei ole todettu.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

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

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

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

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

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

Potilasta on varoitettava edellä mainitusta riskistä, ja häntä on kehotettava olemaan ajamatta autoa ja käyttämästä koneita hoidon aikana. Alkoholilla voimistaa mainitun kaltaisia vaikutuksia (ks. kohta 4.5).

### **4.8 Haittavaikutukset**

Mahdolliset haittavaikutukset ilmenevät yleensä hoidon alussa ja häviävät hoidon jatkuessa tai annosta

pienennettäessä.

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä käytössä raportoidut haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Umpieritys				Hyperprolaktinemia*
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Ruokahalun heikkeneminen		
Psykkiset häiriöt	Masennus	Sekavuus, desorientaatio, alentunut sukupuoli-vietti, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus, lisääntynyt sukupuoli-vietti*	Mania* (ks. kohta 4.4), hallusinaatit*, raivonpuuskat*, kiihtyneisyys*	Hypomania*, aggressiivisuus*, vihamielisyys*, ajatusharhat*, psykomotorinen yliaktiivisuus*
Hermosto	Sedaatio, uneliaisuus, ataksia, muistin huononeminen, puheen puuroutuminen, huimaus, päänsärky	Tasapainohäiriö, koordinaation häiriöt, keskittymisvaikeudet, liikaunisuus, letargia, vapina	Muistinmenetykset	Autonomisen hermoston oireet*, dystonia*
Silmät		Näön hämärtyminen		
Ruoansulatus-elinistö	Ummetus, suun kuivuus	Pahoinvointi, oksentelu		Ruoansulatuselimestön häiriöt*
Maksa ja sappi				Maksatulehdus*, maksan toimintahäiriö*, keltaisuus*
Iho ja ihonalainen kudos		Dermatiitti*		Angioedeema*, valoherkkyysreaktio*
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihashyökkäykset	
Munuaiset ja virtsatiet			Inkontinenssi*	Virtsauampi*
Sukupuolielimet ja rinnat		Seksuaalinen toimintahäiriö*	Kuukautisten epäsäännöllisyys*	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus, ärtyvyys			Ääreisturvotus*
Tutkimukset		Painon nousu, painon lasku		Kohonnut silmänpaine*

\*Markkinoille tulon jälkeen raportoitu haittavaikutus

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä

haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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, hypotoniaa, hypotensiota ja hengityslama. Harvinaisissa tapauksissa esiintyy koomaa, ja hyvin harvinaisissa tapauksissa yliannostus voi johtaa kuolemaan.

### Hoito

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

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

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

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

### Vaikutusmekanismi

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

### Farmakodynaamiset vaikutukset

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



### Kliininen teho ja turvallisuus

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

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

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

### Eliminaatio

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

### *Iäkkäät potilaat*

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

### *Heikentynyt maksan toiminta*

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

Suurten alpratsolaamiannosten anto rotille ja kaniineille lisäsi syntymävikoja ja sikiökuolemia.

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

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Maissitärkkelys  
Liivate  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

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

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. syyskuuta 2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5. huhtikuuta 2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.5.2018