

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

XANOR® 2 mg tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 2 mg alpratsolaamia.

Apuaineet, ks. 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

*Valmisteen kuvaus.* Kolme poikittaista jakouurretta, merkintä 'U94', väri valkoinen.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Ahdistuneisuus/tuskaisuus, johon liittyy depressio-oireita. Paniikkihäiriö, myös silloin kun siihen liittyy foobista välttämiskäyttäytymistä.

### 4.2 Annostus ja antotapa

*Ahdistuneisuus/tuskaisuus, johon liittyy depressio-oireita:* Alkuannos 0,25 - 0,5 mg kolmasti vuorokaudessa, sovitetaan yksilöllisesti. Ylläpitoannostus 0,5 - 4 mg/vrk jaettuina annoksina. Iäkkäille ja herkille potilaille annetaan aluksi 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 enintään 6 mg/vrk jaettuna 3 - 4 annokseen. Joissakin tapauksissa annostus voidaan suurentaa jopa 10 mg:aan/vrk, joka annetaan jaettuina annoksina.

Iäkkäillä ja herkillä potilailla enimmäisannostus on 4,5 mg/vrk jaettuina annoksina.

Jos suuriannoksista hoitoa jatketaan, on psykiatrin konsultointi suositeltavaa.

Tutkimustulokset tukevat 6 kuukauden alpratsolaamihoidojaksoa tuskaisuutta hoidettaessa ja jopa 8 kuukauden hoitajaksoa paniikkihäiriötä hoidettaessa. Hoitoa lopetettaessa vuorokausiannos pienennetään 0,25 - 0,5 mg:aan kolmen vuorokauden välein - joissakin tapauksissa vieläkin hitaammin.

Alpratsolaamin turvallisuutta ja tehokkuutta alle 18-vuotiailla potilailla ei ole vahvistettu.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys bentsodiatsepiineille. Myasthenia gravis. Vaikea hengitysvajaus. Vaikea uniapnea.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ahdistuneisuuden lääkehoidon tulisi aina olla liitännäishoitoa. Jos mahdollista saman lääkärin olisi

aloitettava hoito, seurattava sitä ja lopetettava se. Hoidon kestosta on neuvoteltava potilaan kanssa ja hänelle on kerrottava hoidon alussa esiintyvistä haittavaikutuksista.

Alpratsolaamin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita ja potilaita, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoimintaa, huono yleistila. Varovaisuutta on noudatettava myös silloin, jos potilas on lääkkeiden väärinkäyttäjät. Liian suuret annokset voivat aiheuttaa ataksiaa ja liiallista sedaatiota iäkkäille ja heikkokuntoisille potilaille.

Bentsodiatsepiinihoidon äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa parestesioita, aistihäiriöitä ja depersonalisaatiota. Tällaiset oireet saattavat kestää useita viikkoja. Joissakin tapauksissa on todettu kouristuksia. Hoitoa lopetettaessa on annosta pienennettävä vähitellen.

Xanor-hoito voi heikentää potilaan reaktiokykyä, mikä on otettava huomioon erityistä tarkkaavaisuutta vaativissa tehtävissä, kuten autoa ajettaessa.

Bentsodiatsepiinit, myös alpratsolaami, saattavat aiheuttaa habituaatiota ja psyykkistä/fyysistä riippuvuutta. Habituaatiovaaran vuoksi on lääkettä määrättäessä noudatettava varovaisuutta. Lääkkeiden ja alkoholin väärinkäyttöön taipuvaisia potilaita on seurattava tarkoin hoidon aikana.

Alpratsolaamihoidon aikana on noudatettava varovaisuutta muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden ja alkoholin käytössä. Alkoholin käyttöä on vältettävä hoidon aikana.

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

Valmiste sisältää laktoosia.

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

Alpratsolaami hidastaa imipramiinin puhdistumaa. Samanaikaisesti käytetty alpratsolaami suurentaa imipramiinin ja desipramiinin pitoisuuksia plasmassa.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia voi ilmaantua sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka estävät eräitä maksaentsyymejä, erityisesti sytokromi P450 3A:ta (CYP 3A). Nämä voivat suurentaa alpratsolaamin pitoisuutta ja lisätä sen aktiivisuutta. Tällaisia lääkkeitä ovat ketokonatsoli, itrakonatsoli ja muut atsolytyypiset sienilääkkeet. Annoksen pienentämistä tulee harkita nefatsodonin, fluvoksamiinin ja simetidiinin yhteydessä. Yhteisvaikutuksia on odotettavissa myös fluoksetiinin, deksametasonin, suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden, sertraliinin, diltiatseemin ja makrolidiantibioottien, kuten erytromysiinin ja troleandomysiinin, kanssa.

Keskushermostoa lamaava vaikutus voimistuu, jos bentsodiatsepiineja käytetään yhdessä antipsykoottien, unilääkkeiden, depressiolääkkeiden, narkoottisten analgeettien, epilepsialääkkeiden ja anesteettien kanssa. Narkoottisten analgeettien yhteydessä tavattava euforia voi voimistua ja lisätä psyykkistä riippuvuutta.

Alkoholi lisää pääsääntöisesti bentsodiatsepiinien vaikutusta.

Sisapridi saattaa väliaikaisesti lisätä bentsodiatsepiinien vaikutusta nopeuttamalla niiden imeytymistä.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että alpratsolaami läpäisee istukan ja kertyy sikiöön. Muilla

bentsodiatsepiineillä saatujen kokemusten perusteella Xanor valmisteen voidaan olettaa lisäävän synnynnäisten epämuodostumien, kuten huuli-kitalakihalkion riskiä etenkin suurilla annoksilla. Tämän vuoksi alpratsolaamin käyttöä tulisi välttää raskauden aikana, erityisesti kolmen ensimmäisen raskauskuukauden aikana. Erityistä varovaisuutta lääkkeen käytössä on noudatettava raskauden viimeisten kuukausien aikana, koska bentsodiatsepiinien farmakologisten vaikutusten seurauksena saattaa vastasyntyneillä esiintyä haittavaikutuksia, kuten hypotermiaa, hypotensiota ja lievää tai kohtalaista hengityksen lamaantumista.

Alpratsolaamin käyttöä ei suositella imettämisen aikana. Äidinmaitoon kulkeutuvat bentsodiatsepiinit voivat väsyttää lasta ja lääkityksen äkillinen lopettaminen voi altistaa lapsen vieroitusoireille.

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

Alpratsolaami voi heikentää potilaan reaktiokykyä, mikä on otettava huomioon autoa ajettaessa ja vaarallisia koneita kuljettaessa.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

*Yleisen ahdistuneisuuden/depressioon liittyvän ahdistuneisuuden hoidossa.*

Mahdolliset haittavaikutukset ilmaantuvat yleensä hoidon alussa ja vähenevät tai häviävät kokonaan hoitoa jatkettaessa tai annosta pienennettäessä.

*Yleisiä:* Alussa saattaa esiintyä sedaatiota ja joskus myös huimausta, jotka kuitenkin häviävät yleensä muutaman päivän kuluessa annostusta pienennettäessä.

*Harvinaisempia:* Päänsärky, depressio, unettomuus, hermostuneisuus, vapina, painon muutokset, muistinmenetys tai muistin huononeminen, koordinaatiohäiriöt, näön hämärtyminen, ruoansulatuskanavan oireet, suun kuivuminen.

Anksiolyyttisesti vaikuttavien bentsodiatsepiinien, myös alpratsolaamin, käytön yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia: dystoniaa, ärtyisyyttä, ruokahaluttomuutta, heikotusta, epäselvää puhetta, ihon keltaisuutta, lihasheikkoutta, sukupuolivietin muutoksia, kuukautisten epäsäännöllisyyttä, pidätyskyvyttömyyttä, virtsaumpea ja maksan toimintahäiriöitä. Harvainen haittavaikutus on silmänpaineen kohoaminen.

Paradoksaalisia reaktioita, kuten sekavuutta, keskittymisvaikeuksia, kiihtymystä, aggressioita, hallusinaatioita ja vihamielisyyttä, on esiintynyt joissakin harvoissa tapauksissa. Tapauksissa, joissa on raportoitu käyttäytymishäiriöitä, potilaat ovat käyttäneet samanaikaisesti muita keskushermostoon vaikuttavia lääkkeitä ja/tai heillä on ollut piilevä psykiatrinen sairaus. Muutamien tutkimusraporttien mukaan henkilöt, joilla on taipumusta persoonallisuushäiriöihin tai alkoholin ja lääkkeiden väärinkäyttöön tai joilla on aiempi väkivaltainen käyttäytymistäusta, ovat alttiimpia edellä mainituille haittavaikutuksille. Ärtyisyyttä ja vihamielisyyttä on raportoitu lääkityksen lopettamisen yhteydessä potilailla, joilla on posttraumaattinen stressi.

*Paniikkihäiriöiden hoidossa.*

*Yleisiä:* Hoidon alussa ja annosta suurennettaessa saattaa esiintyä sedaatiota, joka kuitenkin häviää muutamassa päivässä annostusta pienennettäessä. Ataksia, koordinaatiohäiriöt, epäselvä puhe.

*Harvinaisempia:* Mielialan vaihtelut, ruoansulatuskanavan oireet, dermatiitti, muistihäiriöt, seksuaaliset häiriöt, älyllisten toimintojen heikkeneminen ja sekavuus.

#### **4.9 Yliannostus**

Yliannostuksen oireita ovat väsymys, sekavuus, koordinaatiovaikeudet, refleksien heikkeneminen ja

kooma. Kuolemia on myös raportoitu. Verenkierron ja hengitystoiminnan loppumista on havaittu eläinkokeissa, joissa laskimonsisäinen annos oli 195 mg/kg. Elvytyksen lisäksi diureesin lisääminen parantaa ennustetta. Flumatseniili on bentsodiatsepiinijohdosten antagonistti. Sitä voidaan käyttää alpratsolaamin yliannostuksen yhteydessä noudattaen annosteluohjetta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: bentsodiatsepiinijohdokset, ATC-koodi: N05BA12

Alpratsolaami on bentsodiatsepiini, jonka rakenteeseen on lisätty triatsolorengas. Alpratsolaami sitoutuu bentsodiatsepiinireseptoreihin ja vahvistaa siten GABA-järjestelmän vaikutuksia. Sen anksiolyyttinen vaikutus alkaa nopeasti ja lievittää yleisiä ahdistuneisuusoireita, kuten hermostuneisuutta, levottomuutta ja jännittyneisyyttä. Alpratsolaami lievittää tuskaisuutta depressiopotilailla. Sedaatio on harvinaista terapeuttista annosta käytettäessä. Anksiolyyttiset annokset eivät aiheuta merkittävää lihasheikkoutta. Toleranssin kehittymistä on havaittu sedatiivista mutta ei anksiolyyttistä vaikutusta vastaan.

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

### **5.2 Farmakokinetiikka**

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

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

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Alpratsolaamilla ei havaittu karsinogeenisia vaikutuksia kaksi vuotta kestäneissä tutkimuksissa rotilla annokseen 30 mg/kg/vrk (150-kertainen annos verrattuna ihmisen enimmäisvuorokausiannokseen 10 mg/vrk) saakka ja hiirillä annokseen 10 mg/kg/vrk (50-kertainen annos verrattuna ihmisen enimmäisvuorokausiannokseen) saakka.

Alpratsolaami ei ollut mutageeninen rotan mikrotumatestissä annokseen 100 mg/kg saakka, mikä on 500-kertainen annos verrattuna ihmisen suositeltuun enimmäisvuorokausiannokseen 10 mg/vrk. Alpratsolaami ei myöskään ollut mutageeninen in vitro -testeissä.

Alpratsolaami ei heikentänyt rotan hedelmöitymiskykyä annokseen 5 mg/kg/vrk saakka, mikä on 25 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositeltu enimmäisvuorokausiannos.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti 192 mg  
Mikrokiteinen selluloosa  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Maissitärkkelys  
Magnesiumstearaatti  
Dokusaattinatrium  
Natriumbentsoaatti (E 211)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

100 lasipurkki + pahvikotelo

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Oy  
Tietokuja 4  
00330 Helsinki

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

10729

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

*Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 12.6.1992*

*Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 26.8.2003*

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

6.10.2008