

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

XANOR® DEPOT 0,5 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää alpratsolaamia 0,5 mg.

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Valmisteen kuvaus. Sininen pyöreä depottabletti, jossa on merkintä 'P&U 57'.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ahdistuneisuus tai tuskaisuus, johon liittyy masennusoireita.

Paniikkihäiriö, myös silloin kun siihen liittyy foobista välttämiskäyttäytymistä.

4.2 Annostus ja antotapa

Xanor Depot -depottablettien optimaalinen annostus määritetään yksilöllisesti oireiden vaikeusasteen ja vasteen perusteella. Normaaliannos vastaa useimpien potilaiden tarpeita. Jos potilas tarvitsee suuremman annoksen, annostusta on suurennettava varovasti haittavaikutusten välttämiseksi. Potilaalle, joka ei ole aikaisemmin saanut psyykenlääkkeitä, riittää yleensä hieman pienempi annos kuin potilaalle, jota on hoidettu rauhoittavilla, masennus- tai unilääkkeillä. Suositusten mukaan iäkkäillä ja heikkokuntoisilla potilailla tulisi käyttää pienintä tehokasta annosta ataksian ja liiallisen sedaation estämiseksi.

Tabletit on nieltävä kokonaisina.

Ahdistuneisuus tai tuskaisuus, johon liittyy masennusoireita

Aloituseros on 1 mg yhtenä tai kahtena annoksena. Normaali ylläpitoannostus on 0,5 - 4 mg vuorokaudessa yhtenä tai kahtena annoksena.

Paniikkihäiriöt

Aloituseros on 0,5 - 1 mg nukkumaan mentäessä tai 0,5 mg kahdesti vuorokaudessa. Kliinisissä tutkimuksissa käytetty Xanor Depotin ylläpitoannos on ollut keskimäärin 5 - 6 mg vuorokaudessa yhtenä tai kahtena annoksena. Erittäin harvat potilaat ovat tarvinneet jopa 10 mg vuorokaudessa. Annosta saa titrata potilaan vasteen mukaan suuremmaksi enintään 1 mg vuorokaudessa kolmen tai neljän päivän välein.

Jos potilas on iäkäs tai heikkokuntoinen tai hänellä on maksasairaus, tavallinen aloituseros on 0,5 mg yhtenä tai kahtena annoksena. Annosta voidaan tarvittaessa suurentaa enintään 4,5 mg/vrk.

Kaikessa bentsodiatsepiinilääkityksessä tulee pyrkiä lyhyeen, enintään 8 - 12 viikon lääkitykseen. Jos hoitoa jatketaan pitkään tai suuriannoksena, suositellaan psykiatrin konsultoimista. Joillakin potilailla tarvitaan 6 kuukauden alpratsolaamihoitajakso vaikean tuskaisuuden hoidossa ja jopa 8 kuukauden hoitajakso paniikkihäiriöiden hoidossa.

Hoidon lopetus

Xanor Depot -hoito lopetetaan pienentämällä annosta hitaasti hyvän hoitokäytännön mukaisesti. Suosituksen mukaan Xanor Depotin vuorokausiannosta saa pienentää kerralla enintään 0,5 mg kolmen päivän välein. Joissakin tapauksissa annosta on pienennettävä tätäkin hitaammin.

Alpratsolaamin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu alle 18-vuotiailla potilailla.

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. Hoidon aloitus, seuranta ja lopetus tulisi mahdollisuuksien mukaan tapahtua saman lääkärin valvonnassa. Lääkärin on keskusteltava potilaan kanssa hoidon kestosta ja hoidon alussa esiintyvistä haittavaikutuksista.

Alpratsolaamin käytössä on noudatettava varovaisuutta, kun potilas on iäkäs tai lääkkeiden väärinkäyttäjä, hänellä on maksan tai munuaisten vajaatoiminta tai hänen yleistilansa on huono. Liian suuri annos voi aiheuttaa iäkkäille tai heikkokuntoisille potilaille ataksiaa ja liiallista sedaatiota.

Bentsodiatsepiiniannoksen nopea pienentäminen tai hoidon äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa parestesioita, aistihäiriöitä, depersonalisaatiota tai ahdistusoireiden voimakasta pahenemista ("rebound" ilmiö). Oireet saattavat kestää useita viikkoja. Joissakin tapauksissa on todettu kouristuksia.

Muiden bentsodiatsepiinien tavoin myös alpratsolaami voi aiheuttaa habituaatiota ja psyykkistä tai fyysistä riippuvuutta. Habituaatiovaaran vuoksi lääkkeen määräämisessä on noudatettava varovaisuutta. Lääkkeiden ja alkoholin väärinkäyttöön taipuvaista potilasta on seurattava tarkoin hoidon aikana.

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

Paniikkihäiriöiden yhteydessä on havaittu primaarista ja sekundaarista vaikeaa masennusta ja itsemurhien lukumäärän lisääntymistä hoitamattomilla potilailla. Siksi varovaisuutta on noudatettava sekä silloin, kun paniikkihäiriöpotilaille annetaan suuria alpratsolaamiannoksia, että silloin, kun psykenlääkkeitä annetaan masennuspotilaille tai potilaille, joilla epäillään olevan itsemurha-ajatuksia tai -suunnitelmia.

Valmiste sisältää laktoosia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Alpratsolaami hidastaa imipramiinin puhdistumaa ja suurentaa imipramiinin ja desipramiinin pitoisuuksia plasmassa.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia voi ilmetä sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka estävät eräitä maksaentsyymejä, erityisesti sytokromi P450 3A:ta (CYP 3A). Tällaiset lääkkeet voivat suurentaa alpratsolaamin pitoisuutta ja lisätä sen vaikutusta. Tulokset alpratsolaamilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista, *in vitro* -tutkimuksista ja samalla tavoin metaboloituvien lääkkeiden kliinisistä

tutkimuksista viittaavat siihen, että alpratsolaamilla on eriasteisia yhteisvaikutuksia monien lääkkeiden kanssa. Sitä ei tulisi antaa samanaikaisesti ketokonatsolin, itrakonatsolin tai muiden atsolytyyppisten sienilääkkeiden kanssa. Varovaisuutta on noudatettava ja alpratsolaamiannosta ehkä pienennettävä silloin, kun potilas saa samanaikaisesti alpratsolaamin kanssa nefatsodonia, fluvoksamiinia tai simetidiiniä. Varovaisuutta on noudatettava myös silloin, kun alpratsolaamia annetaan yhdessä fluoksetiin, dekstropropoksifeenin, ehkäisytablettien, sertraliinin, diltiatseemin tai makrolidiantibioottien (esim. erytromysiinin, roksitromysiinin ja troleandomysiinin) kanssa.

Keskushermostoa lamaava vaikutus voimistuu, jos bentsodiatsepiineja käytetään yhdessä psykoosi-, uni-, masennus- ja epilepsialääkkeiden tai narkoottisten kipulääkkeiden ja anesteettien kanssa. Narkoottisten kipulääkkeiden yhteydessä esiintyvä euforia voi voimistua ja voimistua psyykkistä riippuvuutta.

Alkoholi yleensä voimistaa bentsodiatsepiinien vaikutusta. Siksi alpratsolaamia saavaa potilasta on varoitettava mahdollisesta additiivisesta vaikutuksesta, joka vaikuttaa tarkkuutta vaativista tehtävistä, kuten autolla ajamisesta tai koneiden käyttämisestä, suoriutumiseen.

Sisapridi voi lisätä bentsodiatsepiinien vaikutusta ohimenevästi nopeuttamalla niiden imeytymistä.

4.6 Raskaus ja imetys

Eläimillä tehtyjen tutkimusten mukaan alpratsolaami läpäisee istukan ja kertyy sikiöön. Muista bentsodiatsepiineista saatujen kokemusten perusteella Xanor Depotin voidaan olettaa suurentavan synnyntäisten epämuodostumien, kuten huuli-suulakihalkion, riskiä etenkin suurilla annoksilla. Siksi alpratsolaamin käyttöä on vältettävä raskauden, erityisesti ensimmäisen raskauskolmanneksen, aikana. Erityistä varovaisuutta lääkkeen käytössä on noudatettava viimeisten raskauskuukausien aikana, koska bentsodiatsepiinin farmakologiset vaikutukset voivat aiheuttaa vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten hypotermiaa, hypotensiota ja lievää tai kohtalaista hengityksen lamaantumista.

Alpratsolaamin käyttöä imetysaikana ei suositella. Äidinmaitoon kulkeutuva bentsodiatsepiini voi väsyttää lasta, ja lääkityksen äkillinen lopettaminen voi altistaa lapsen vieroitusoireille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yleisen ahdistuneisuuden tai masennukseen liittyvän ahdistuneisuuden hoito

Tavalliset. Hoidon alussa voi esiintyä sedaatiota, joka kuitenkin häviää yleensä muutaman päivän kuluessa, kun annostusta pienennetään.

Harvinaiset. Päänsärky, masennus, unettomuus, hermostuneisuus, vapina, painonmuutokset, muistinmenetys tai muistin huononeminen, koordinaatiohäiriöt, huimaus, näön hämärtyminen, maha-suolikanavan oireet ja suun kuivuminen.

Anksiolyyttisesti vaikuttavien bentsodiatsepiinien, myös alpratsolaamin, käytön yhteydessä on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia: dystonia, ärtyisyys, ruokahaluttomuus, heikotus, puheen puuroutuminen, ihon keltaisuus, uupumus, luustolihasien heikkous, sukupuolivietin muutokset, kuukautisten epäsäännöllisyys, pidätyskyvyttömyys, virtsaumpi ja maksan toimintahäiriöt.

Silmänpaineen kohoamista on ilmoitettu vain harvoin.

Paradoksaalisia reaktioita, kuten sekavuutta, keskittymisvaikeuksia, kiihtymystä, aggressioita,

hallusinaatioita ja vihamielisyyttä, on esiintynyt joissakin harvoissa tapauksissa. Potilaat, joilla on raportoitu käyttäytymishäiriöitä, ovat käyttäneet samanaikaisesti muita keskushermostoon vaikuttavia lääkkeitä ja/tai heillä on ollut piileviä mielenterveyshäiriöitä. Muutaman tutkimusraportin mukaan ne, 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 potilaille, joilla on posttraumaattinen stressi. Liian suuret annokset voivat aiheuttaa sekavuustiloja iäkkäille potilaille.

Paniikkihäiriöiden hoito

Seuraavat haittavaikutukset ovat (suurempien annosten vuoksi) tavallisempia paniikkihäiriöiden kuin ahdistuneisuuden hoidossa tai niitä esiintyy vain paniikkihäiriöiden hoidossa, edellä mainittujen lisäksi.

Tavalliset. Ataksia, koordinaatiohäiriöt ja epäselvä puhe.

Harvinaiset. Mielialan vaihtelut, maha-suolikanavan oireet, dermatiitti, muistihäiriöt, seksuaaliset häiriöt, älyllisten toimintojen heikkeneminen ja sekavuus.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireita ovat väsymys, sekavuus, koordinaatiovaikeudet, refleksien heikkeneminen ja kooma. Myös kuolemantapauksia on raportoitu. Verenkierron ja hengitystoiminnan pysähtymistä on havaittu eläimillä tehdyissä tutkimuksissa, kun laskimonsisäinen annos on ollut 195 mg/kg. Ennustetta parantaa elvytys ja diureesin lisääminen. Bentsodiatsepiinijohdosten antagonistiksi on flumatseniili. Sitä voidaan käyttää alpratsolaamin yliannostuksen yhteydessä annosteluohjeen mukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: bentsodiatsepiinit, ATC-koodi: N05BA12

Alpratsolaami on bentsodiatsepiini, jonka rakenteeseen on lisätty triatsolirengas. Alpratsolaami sitoutuu GABA_A-reseptoreihin ja vahvistaa siten GABA-järjestelmän vaikutuksia. Sen anksiolyyttinen vaikutus alkaa nopeasti ja lievittää yleisiä ahdistuneisuusoireita, kuten hermostuneisuutta, levottomuutta ja jännittyneisyyttä. Alpratsolaami lievittää tuskaisuutta masennuspotilaille. Hoitoannokset aiheuttavat sedaatiota vain harvoin. Anksiolyyttiset annokset eivät aiheuta merkittävää lihasheikkoutta. Toleranssin kehittymistä sedatiivista, mutta ei anksiolyyttistä, vaikutusta vastaan on havaittu.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Alpratsolaamin biologinen hyötyosuus on noin 90 prosenttia. Alpratsolaami imeytyy Xanor Depot-tableteista hitaammin kuin tavallisista Xanor-tableteista. Siksi niiden huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 5 - 11 tunnin kuluttua annostelusta ja se on vain noin puolet tavallisten tablettien huippupitoisuudesta. Suuri vaihteluväli johtuu siitä, että alpratsolaamin pitoisuus pysyy melko tasaisena koko tämän ajan.

Farmakokinetiikka on annoksen suhteen lineaarinen 10 mg annokseen asti. Xanor Depot- ja Xanor-tablettien eliminaation puoliintumisaika ja samanlaiset metaboliittipitoisuudet ovat samat, mikä osoittaa, että alpratsolaamin metabolia ja eliminaatio ovat samanlaiset lääkemuo-
dosta riippumatta.

Depottablettien ja tavallisten tablettien vakaan tilan pitoisuus seerumissa on yhtä suuri silloin, kun Xanor Depot annetaan 12 tunnin välein ja Xanor neljä kertaa vuorokaudessa. Imeytyneen lääkkeen kokonaismäärä on sama lääkemuodosta riippumatta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Alpratsolaamilla ei havaittu karsinogeenisiä vaikutuksia kaksivuotisissa tutkimuksissa, joissa rotille annettiin alpratsolaamia enintään 30 mg/kg/vrk (150 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositeltu enimmäisvuorokausiannos, 10 mg/vrk) ja hiirille enintään 10 mg/kg/vrk (50 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositeltu enimmäisvuorokausiannos).

Alpratsolaami ei ollut mutageeninen rotan mikrotumatestissä, kun annos oli enintään 100 mg/kg (500 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositeltu enimmäisvuorokausiannos, 10 mg/vrk). Alpratsolaami ei myöskään ollut mutageeninen *in vitro* -testeissä.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Indigokarmiini (E 132)
Hypromelloosi
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (+15 - +25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

20 ja 100 depottablettia läpipainopakkausessa (polyamidialumiini ja vinyylilakkaus).

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Tabletit on nieltävä kokonaisina.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

11534.

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.8.1994 / 25.8.1999/26.8.2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.12.2003