

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alprasedon 0,25 mg, tabletid
Alprasedon 0,5 mg, tabletid
Alprasedon 1 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Alprasedon 0,25 mg: 1 tablett sisaldab 0,25 mg alprasolaami.
Teadaolevat toimet omav abiaine: Üks tablett sisaldab 92,46 mg laktoosi, 0,12 mg naatriumbensoaati.

Alprasedon 0,5 mg: 1 tablett sisaldab 0,5 mg alprasolaami.
Teadaolevat toimet omav abiaine: Üks tablett sisaldab 92,15 mg laktoosi, 0,12 mg naatriumbensoaati.

Alprasedon 1 mg: 1 tablett sisaldab 1 mg alprasolaami.
Teadaolevat toimet omav abiaine: Üks tablett sisaldab 91,71 mg laktoosi, 0,12 mg naatriumbensoaati.

INN. *Alprazolamum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Alprasedon 0,25 mg: valged piklikud poolitusjoonega tabletid
Alprasedon 0,5 mg: roosad piklikud poolitusjoonega tabletid
Alprasedon 1 mg: helesinised piklikud poolitusjoonega tabletid

Tabletid saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ärevuse lühiajaline sümptomaatiline ravi.
Alprasolaam on näidustatud ainult siis, kui häire on raskekujuline, kahjustab töövõimet või põhjustab inimesel väljendunud pingeseisundit.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab olema võimalikult lühiajaline. Patsiendi seisundit ja ravi jätkamise vajadust tuleb regulaarselt hinnata, eriti juhul, kui patsient on sümptomivaba. Ravi kogupikkus ei tohi ületada 8...12 nädalat, sh ravi järk-järgulise lõpetamise faas.

Teatavatel juhtudel võib vajalikuks osutuda pikem ravi, kuid see võib toimuda ainult pärast patsiendi staatuse hindamist spetsiaalse ekspertiisi abil.

Alprasolaami optimaalne annus tuleb määrata individuaalsel alusel, olenevalt sümptomite raskusest ja patsiendi ravivastusest.

Ravi kestuse osas tuleb patsiendiga kokku leppida ning teda tuleb teavitada potentsiaalsetest kõrvaltoimetest ravi alustamisel ning äräjätunähtude võimalusest ravi lõpetamisel (vt lõik 4.4). Eakatel patsientidel on alprasolaami kliirens väiksem ning nad on sellele ravimile tundlikumad.

Enamikul inimestel alluvad ärevussümptomid tavaliselt ravile annustega 0,5...3 mg ööpäevas, mis manustatakse mitme osaannusena. Mingil juhul ei tohi ületada maksimaalset ööpäevast annust 3 mg ööpäevas. Kroonilised alkohoolikud ja patsiendid, kes ei ole kunagi varem psühhotroopseid ravimeid kasutanud, vajavad tavaliselt väiksemaid annuseid kui need, keda on juba trankvillisaatorite, antidepressantide või uinutitega ravitud. Ataksia või ülemäärase sedatsiooni vältimiseks soovitatakse kasutada kõige väiksemat efektiivset annust.

Täiskasvanud

Algannus*: 0,25...0,5 mg kolm korda ööpäevas.

Säilitusannus*: 0,5...3 mg ööpäevas eraldi üksikannustena (annust suurendatakse 3...4-päevaste intervallide kaupa).

Eakad, tundlikud, nõrgestatud või neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Algannus*: 0,25 mg 2...3 korda ööpäevas.

Säilitusannus: 0,5...0,75 mg ööpäevas eraldi üksikannustena. Vajadusel ja kui haigus võimaldab, tuleb annust järk-järgult suurendada, mitte rohkem kui 0,5 mg iga kolme päeva järel.

Maksimaalne annus: nõrkadel konstitutsioonitüüpidel 0,75 mg kuni tugevatel konstitutsioonitüüpidel 1,5 mg ööpäevas.

* Kõrvaltoimete tekkimisel tuleb annust vähendada.

Annuse suurendamise vajadusel tuleb esmalt suurendada öhtust annust.

Lapsed

Alprasolaami ohutust ja efektiivsust lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud, mistõttu alprasolaami kasutamine ei ole soovitatav.

Ravi lõpetamine

Ärajätunähtude vältimiseks soovitatakse annust järk-järgult vähendada. Ööpäevast annust tuleb vähendada 0,5 mg kaupa iga kolme päeva tagant ning mõne patsiendi puhul veelgi aeglasemini.

Võimalusel peab ravi alustama, jälgima ning lõpetama üks ja seesama arst.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tablette tuleb manustada koos vedelikuga, kuid võib võtta söögikorrast sõltumatult.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus alprasolaami, teiste bensodiasepiinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes
Uneapnoe sündroom

Myasthenia gravis

Raske hingamispuudulikkus

Raske maksapuudulikkus

Alkoholist või teistest KNS-le toimivatest ainetest põhjustatud äge mürgistus

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Eripopulatsioonid

Lapsed

Alprasolaami ohutust ja efektiivsust ei ole tõestatud lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel, mistõttu neil ei soovitata alprasolaami kasutada.

Eakad patsiendid

Bensodiasepiine ja nende sarnaseid preparaate tuleb eakatel patsientidel kasutada ettevaatusega, kuna esineb liigse sedatsiooni ja/või lihas-skeleti nõrkuse risk, mis võib soodustada kukkumisi, põhjustades sageli sel patsiendirühmal raskeid tagajärgi.

Eakatel ja/või nõrgestatud patsientidel on soovitatav kasutada minimaalset efektiivset annust, vältimaks ataksia või liigse sedatsiooni teket (vt lõik 4.2). Kasutage alprasolaami eakatel ettevaatusega, kuna bensodiasepiinide müorelakseerivate toimete tõttu kaasneb kukkumiste risk.

Neerufunktsiooni kahjustuse või kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientide ravimisel soovitatakse olla ettevaatlik (vt lõik 4.2).

Bensodiasepiinid ei ole näidustatud raskete maksahäiretega patsientide raviks, kuna bensodiasepiinid võivad soodustada entsefalopaatia kujunemist (vt lõik 4.3).

Bensodiasepiine tuleb kasutada äärmise ettevaatusega patsientidel, kel on anamneesis alkoholi, uimastite või ravimite kuritarvitamine (vt lõik 4.5).

Kroonilise hingamispuudulikkusega patsientidel tuleb kasutada väiksemat annust, kuna esineb respiratoorse depressiooni võimalus.

Bensodiasepiine ei tohi kasutada psühhooside esmaseks raviks.

Raske depressiooniga või ärevusega kaasneva depressiooniga patsientidel ei tohi bensodiasepiine ega bensodiasepiinitaolisi ravimeid depressiooni raviks monoterapijana kasutada, kuna need võivad esile kutsuda või tõsta suitsiidi riski. Seega tuleb depressioonihäire või suitsidaalsete kalduvustega patsientidel alprasolaami kasutada ettevaatusega ning piirata väljakirjutatud annuse kogust.

Tolerantsus

Pärast mõnenädalast korduvat kasutamist võib areneda bensodiasepiinide uinutava toime efektiivsuse teatav kadumine.

Sõltuvus

Bensodiasepiinide kasutamine võib esile kutsuda füüsilist ja psüühilist sõltuvust nende ravimite suhtes. Mida suurem on annus ja pikaajalisem ravi, seda suurem on sõltuvuse oht, kuid see oht on suurem ka neil patsientidel, kel on anamneesis alkoholi või ravimite kuritarvitamine. Ravimsõltuvus võib tekkida terapeutiliste annuste puhul ja/või patsientidel, kel ei esine mingit määratletud riskifaktorit. Ravimsõltuvuse risk on suurem mitme bensodiasepiini kombineeritud kasutamisel, vaatamata sellele, kas kasutatakse anksiolüütilisel või uinutaval näidustusel. On registreeritud ka kuritarvitamise juhtumeid.

Füüsilise sõltuvuse korral kaasnevad ravi järsu lõpetamisega abstinentsinähud. Nendeks võivad olla peavalud, lihasvalu, äärmuslik ärevus, pinge, rahutus, segasus, ärrituvus. Rasketel juhtudel võivad esineda järgmised sümptomid: derealisatsioon, depersonalisatsioon, hüperakuusia, tuimus ja kirvendus jäsemetes, valgus-, heli- ja füüsilise kontakti ülitundlikkus, hallutsinatsioonid või epileptilised krambid. Ärajätunähud võivad tekkida mitu päeva pärast ravi lõppu.

Ravi lõpetamisega seotud unetus ja ärevus

Ravi lõpetamisel võib esineda ajutiselt sündroom, mille puhul taastuvad intensiivsemalt sümptomid, mis vajasid bensodiasepiinravi. Sellega võivad kaasneda muud reaktsioonid nagu meeleolu muutused, ärevus või unehäired ja rahutus. Kuna ärajäätu-/tagasilööginähtude tekkeoht on suurem ravi järsul lõpetamisel, siis soovitatakse annust vähendada järk-järgult.

Ravi kestus

Ravi kestus peaks olema võimalikult lühike (vt lõik 4.2), olenevalt näidustusest, kuid ei tohi ületada 8...12 nädalat ärevuse puhul, sh annuse järk-järgulise vähendamise protsess. Ilma seisundi uue hindamiseta ei tohi ravi üle nende perioodide pikendada.

Ravi alguses võib osutada kasulikuks teavitada patsienti, et see on piiratud kestusega ning selgitada täpselt, kuidas annust lõpus järk-järgult vähendatakse. Lisaks on oluline, et patsient oleks teadlik ärajätunähtude võimalusest, et seeläbi minimeerida patsientide ärevust nende sümptomite tekke pärast, kui need peaksid ravimi ärajätmisel esinema. Lühikese toimeajaga bensodiasepiinide puhul on viiteid, et ärajätunähud võivad ilmned a annustevahelise intervalli jooksul, eriti suurte annuste korral.

Pika toimeajaga bensodiasepiinide kasutamisel on oluline patsiente hoiatada lühikese toimeajaga bensodiasepiinidele ülemineku osas, kuna võivad tekkida ärajätusümptomid. Bensodiasepiinide järsk ärajätmine võib põhjustada paresteesiat, tajumishäireid ja depersonalisatsiooni ühe või mitme nädala vältel. Mõnel juhul on täheldatud krampe.

Psühhiaatrilised ja paradoksaalsed reaktsioonid

On teada, et bensodiasepiinide kasutamisel võivad esineda sellised reaktsioonid nagu rahutus, agiteeritus, ärrituvus, agressiivsus, delusioon, vihad, õudusunenäod, hallutsinatsioonid, psühhosid, unetuse süvenemine, deliirium, ebaadekvaatne käitumine ja muud ebasoodsad toimed käitumisele. Kui see peaks juhtuma, tuleb ravimi kasutamine lõpetada. Need võivad suurema tõenäosusega esineda lastel ja eakatel patsientidel. Äärmiselt ettevaatlik tuleb olla bensodiasepiinide ordineerimisel piiripealse või antisotsiaalse isiksusehäirega patsientidele.

Amneesia

Bensodiasepiinid võivad põhjustada anterograadset amneesiat. See seisund tekib kõige sagedamini mitu tundi pärast ravimi manustamist, mistõttu tuleb selle riski vähendamiseks tagada, et patsiendid saaksid katkematult magada 7...8 tundi.

Opioidide samaaegsest kasutamisest tingitud risk

Alprasolaami ja opioidide samaaegne kasutamine võib põhjustada sedatsiooni, hingamisdepressiooni, koomat ning surma. Nende riskide tõttu tuleb sedatiivseid ravimeid, nagu bensodiasepiinid, või sarnaseid ravimeid, nagu alprasolaami, määrata samaaegselt opioididega patsientidele, kelle puhul alternatiivsed ravivalikud ei ole võimalikud.

Kui on tehtud otsus alprasolaami samaaegseks kasutamiseks koos opioididega, tuleb kasutada väikseimat toimivat annust ning ravi kestus peab olema võimalikult lühike (vt ka üldisi annustamissoovitusi lõigus 4.2).

Patsiente tuleb hingamisdepressiooni ja sedatsiooni nähtude ja sümptomite suhtes hoolikalt jälgida. Sellega seoses on tungivalt soovitatav informeerida patsiente ja nende hooldajaid (kui need on olemas) mainitud sümptomite osas tähelepanelik olema (vt lõik 4.5).

Abiained

Laktoos: Patsiendid, kel esinevad harvaesinevad pärilikud häired, nagu galaktoositalumatus, laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium: See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Alkohol

Koosmanustamine alkoholiga täiendab bensodiasepiinide toimet. Seega ei soovitata samaaegset alkoholi tarbimist. Kombinatsioon alkoholiga võimendab alprasolaami sedatiivset toimet.

Psühhotroopsed ravimid

Eriti ettevaatlik tuleb olla hingamisfunktsiooni pärssivate ravimitega nagu opioidid (valuvaigistid, kõhavadastased ravimid, asendusravimid), eriti eakatel.

Kombinatsioonis teiste KNS pärssivate ravimitega tuleb alprasolaami kasutada ettevaatlikult. Bensodiasepiinide manustamisel koos teiste KNS pärssivate või psühhotroopsete ravimitega nagu antipsühhootikumid (neuroleptikumid), anksiolüütikumid/sedatiivid, mõned antidepressandid, uinutid, narkootilised analgeetikumid (opioidid), krambivastased ravimid, tuimastid ja sedatiivse toimega H₁-antihistamiinid võib tugevneda tsentraalne pärssiv toime ning bensodiasepiinide toime võib tugevneda.

Ometi võib alprasolaami kasutamisel koos narkootiliste analgeetikumidega tugevneda eufooria, mis võib tekitada suuremat psüühilist sõltuvust.

Klosapiin

Koos klosapiiniga manustamisel esineb suurem hingamis- ja/või südameseiskuse oht.

Lihaslõõgastid

Eriti ravi alguses tuleb alprasolaami manustamisel samaaegselt lihaslõõgastitega valmis olla suuremaks müorelakseerivaks toimeks (kukkumiste oht).

Opioidid

Sedatiivsete ravimite, nagu bensodiasepiinid, või sarnaste ravimite, nagu alprasolaam, kasutamine koos opioididega suurendab sedatsiooni, hingamisdepressiooni, kooma ning surma tekkeriski KNS'i pärssiva toime tõttu. Samaaegsel kasutamisel peab annus ja ravi kestus olema piiratud (vt lõik 4.4).

Farmakokineetilised koostoimed

CYP3A4 inhibiitorid

Kui alprasolaami manustatakse koos maksaensüüm CYP3A4 inhibeerivate ravimitega, võivad esineda farmakokineetilised koostoimed, mistõttu alprasolaami tase plasmas tõuseb. Seega tuleb samaaegselt selliseid ravimeid manustavatel patsientidel alprasolaami kasutada ettevaatusega ning vajadusel annust vähendada.

Tugev CYP3A4 inhibiitor itrakonasool suurendab alprasolaami AUC-d ja pikendab eliminatsiooni poolväärtusaega. Uuringus, milles manustati tervetele vabatahtlikele itrakonasooli 200 mg ööpäevas ja alprasolaami 0,8 mg, suurenes alprasolaami AUC kaks kuni kolm korda ja eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenes kuni ligikaudu 40 tunnini. Samuti on täheldatud muutusi alprasolaami toimes psühhomotoorsetele funktsioonidele. Itrakonasool võib tugevdada alprasolaami KNS pärssivaid toimeid ning itrakonasoolravi lõpetamisega võib kaasneda alprasolaami terapeutilise efektiivsuse vähenemine.

Samaaegset kasutamist tugevate CYP3A4 inhibiitoritega nagu näiteks itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool, HIV proteaasi inhibiitorid või mõningad makroliidid (klaritromütsiin, telitromütsiin) ei soovitata. Siiski kui alprasolaami ja tugeva CYP3A4 inhibiitori samaaegne kasutamine on möödapääsmatu, tuleb alprasolaami annus vähendada pooleni või ühe kolmandikuni.

Erütromütsiin inhibeerib alprasolaami metabolismi. Alprasolaami kontsentratsioon plasmas tõuseb ligikaudu 50 % võrra. Sellise kombinatsiooni puhul võib vajalikuks osutuda annuse korrigeerimine.

Nefasodoon inhibeerib alprasolaami CYP3A4-vahendatud oksüdatsiooni, mille tagajärjel kahekordistub alprasolaami kontsentratsioon plasmas ja võivad tugevneda KNS toimed. Seetõttu on sellise kombinatsiooni kasutamisel soovitatav alprasolaami annust vähendada poole tavalise annuseni.

Fluvoksamiinravi pikendab alprasolaami poolväärtusaega 20 tunnilt 34 tunnile ning kahekordistab alprasolaami kontsentratsiooni plasmas.

Sellise kombinatsiooni korral soovitatakse kasutada poole väiksemat alprasolaami annust.

Fluoksetiin inhibeerib mõõdukalt alprasolaami metabolismi, mille tagajärjeks on alprasolaami kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu tugevnevad nende ravimite samaaegse kasutamise korral alprasolaami psühhomotoorsed toimed. Vajalikuks võib osutada annuse korrigeerimine.

Teisteks CYP3A4 inhibiitoriteks, mis võivad suurendada alprasolaami kontsentratsiooni plasmas, on diltiaseem ja flukonasool. Vajalikuks võib osutada annuse vähendamine.

Tsimetidiin vähendab alprasolaami kliirensit, mis võib alprasolaami toimet tugevdada. Selle koostoime kliiniline tähendus ei ole teada.

CYP3A4 indutseerijad

Samaaegselt alprasolaami ja teofüllüüni kasutataval patsientidel esineb plasmas tunduvalt väiksem alprasolaami kontsentratsioon kui neil, kes saavad ainult alprasolaami, mis on tingitud arvatavasti indutseeritud metabolismist. Selle koostoime kliinilist tähendust ei ole veel kindlaks tehtud.

Karbamasepiin indutseerib arvatavasti alprasolaami metabolismi, mille tulemusel alprasolaami toime väheneb. Selle koostoime kliiniline tähendus ei ole veel teada.

Alprasolaami toime teiste ravimite farmakokineetikale

Digoksiini ja alprasolaami annuse 1 mg ööpäevas samaaegsel kasutamisel on täheldatud digoksiini plasmataseme tõusu, eriti eakatel. Seetõttu tuleb samaaegselt alprasolaami ja digoksiini kasutavaid patsiente digoksiini toksilisuse nähtude suhtes tähelepanelikult jälgida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kohortuuringutel põhinev suur hulk andmeid näitab, et bensodiasepiini toimega esimesel trimestril ei kaasne suuremate väärarengute riski tõusu. Siiski mõned varasemad juhtumivõrdluse epidemioloogilised uuringud on näidanud suulaelõhede riski suurenemist. Andmed näitasid, et suulaelõhega lapse sündimise risk pärast bensodiasepiini ekspositsiooni emal on alla 2/1000, võrreldes selliste defektide oodatava määraga ligikaudu 1/1000 tavapopulatsioonil.

Suurte annustega bensodiasepiinravi raseduse teisel ja/või kolmandal trimestril on näidanud loote aktiivsete liigutuste vähenemist ja südamerütmi muutlikkust.

Kui ravimit tuleb meditsiinilistel põhjustel manustada raseduse teisel poolel – isegi väikeste annustena – võidakse täheldada lõdva imiku sündroomi (*floppy infant syndrome*) nagu nt aksiaalset hüpotooniat ja imemishäireid, mille tulemuseks on aeglane kaaluuive. Need sümptomid on mööduvad, kuid need võivad kesta alates 1-st kuni 3 nädalani, vastavalt ravimi poolväärtusajale. Suurte annuste puhul võivad vastsündinul ilmned respiratoorne depressioon või apnoe ja hüpotermia. Lisaks võib täheldada mõni päev pärast sündi neonataalseid ärajätunähte ülierutuvuse, agiteerituse ja treemoriga, isegi kui lõdva imiku sündroomi ei sedastata. Ärajätusümptomite ilmumine pärast sündi on ravimi poolväärtusajast.

Neid andmeid arvestades võib alprasolaami kasutamist raseduse ajal kaalutleda, respektides rangelt näidustusi ja annustamist.

Kui alprasolaamravi on vajalik raseduse teisel poolel, tuleb suuri annuseid vältida ning vastsündinut jälgida ärajätunähtude ja/või lõdva imiku sündroomi osas. Seepärast on ravimi kasutamine sünnituse ajal lubatud ainult kriitiliste näidustuste olemasolul.

Imetamine

Alprasolaam eritub rinnapiima väheses kontsentratsioonis. Siiski ei soovitata alprasolaami imetamise ajal kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Alprasolaam mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Sedatsioon, amneesia, kontsentratsioonivõime kahjustus ja lihasfunktsioonide kahjustus võivad ebasoodsalt mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb sellest ohust teavitada ning soovitada neil ravi ajal mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid. Alkohol tugevdab neid toimeid. Ebapiisava une kestuse korral võib suureneva valvsuse vähenemise tõenäosus (vt lõik 4.5).

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on liigitatud pealkirjade alla vastavalt esinemissagedusele, lähtudes järgmisest: Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Endokriinsüsteemi häired

Aeg-ajalt: hüperprolaktineemia.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: söögiisu vähenemine.

Teadmata: isutus, söögiisu suurenemine.

Psühhiaatrilised häired

Sage: segasus, depressioon.

Aeg-ajalt: hallutsinatsioonid, viha, agressiivne käitumine, vaenulik käitumine, ärevus, agiteeritus, libiido muutused, unehäired (nt unetus), mõtlemishäired, närvilisus, stimulatsioon.

Närvisüsteemi häired

Väga sage: sedatsioon, unisus (esineb ravi algul ligikaudu 30%-l patsientidest, kuid tavaliselt see väheneb mõne päeva pärast või pärast annuse vähendamist).

Sage: ataksia, koordinatsiooni häired, mälu kahjustus, ebaselge kõne, keskendumisraskused, pearinglus, peavalu, peapööritus.

Aeg-ajalt: amneesia, düstoonia, treemor.

Teadmata: tähelepanuvõime vähenemine, autonoomse närvisüsteemi häired (nt süljeerituse suurenemine, ninakinnisus ja tahhükardia).

Silma kahjustused

Sage: hägune nägemine.

Vaskulaarsed häired

Teadmata: hüpotensioon.

Seedetrakti häired

Sage: kõhukinnisus, kõhulahtisus, iiveldus.

Aeg-ajalt: oksendamine.

Harv: suukuivus.

Teadmata: neelamishäire.

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: maksafunktsiooni häire, ikterus.

Teadmata: hepatiit.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: nahareaktsioonid, dermatiit.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: lihas-skeleti nõrkus (kukkumisoht).

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: kusepidamatus, kusepeetus.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: seksuaalfunktsiooni häired, ebaregulaarsed menstruatsioonid.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: astenia, ärrituvus.

Teadmata: väsimus, perifeerne turse.

Uuringud

Aeg-ajalt: kehakaalu muutused, silma siserõhu tõus.

Depressioon

Bensodiasepiini kasutamisel võib tundlikel inimestel avalduda eelnevalt tuvastamata depressioon.

Psühhiaatrilised ja paradoksaalsed reaktsioonid

Võivad esineda sellised reaktsioonid nagu rahutus, agiteeritus, ärrituvus, agressioon, delusioonid, raevuhood, luupainajad, hallutsinatsioonid, psühhosidid, ebaadekvaatne käitumine ja muud käitumishäired. Need võivad ilmned suurema tõenäosusega eakatel patsientidel.

Sõltuvus

Kasutamise tulemusel (isegi terapeutiliste annuste korral) võib areneda füüsiline sõltuvus: ravi lõpetamisel võivad esineda ärajätu- või tagasilööginähud. Võib esineda psüühiline sõltuvus. On täheldatud bensodiasepiinide kuritarvitamist (vt lõik 4.4).

Amneesia

Isegi terapeutiliste annuste korral on täheldatud anterograadset amneesiat, ning suuremate annuste puhul on see risk kõrgem. Amneesiaga võib kaasneda ebaadekvaatne käitumine (vt ka lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Bensodiasepiinide üleannustamine manifesteerub tavaliselt kesknärvisüsteemi depressiooni teatavate astmetena, ulatudes unisusest kuni koomani. Kergetel juhtudel on sümptomiteks unisus, vaimne segasus ja letargia. Tõsisematel juhtudel võivad sümptomiteks olla ataksia, hüpotoonia, hüpotensioon, respiratoorne depressioon, harva kooma ja väga harva surm.

Samuti on täheldatud peeringlust, düsartriid, ja teadvusetust, kuid ka mõnesid paradoksaalseid reaktsioone nagu agiteeritust, agressiivsust ja hallutsinatsioone.

Agiteeritus ja hallutsinatsioonid esinevad alprasolaami korral sagedamini kui muude bensodiasepiinide korral. Võivad esineda müdriaas ja mioos.

Võivad esineda ka krampid, arütmia ja AV blokaad ning samuti tahhükardia, hüpotermia, iiveldus ja oksendamine.

Toksilisus

Annus 25...50 mg kombinatsioonis alkoholiga (2 promilli veres), manustatuna täiskasvanuile, on põhjustanud letaalsed intoksikatsioonid. Annus 0,3 mg/kg, mida manustati 8-aastasele lapsele, põhjustas mõõdukat kuni tõsist intoksikatsiooni. 10 mg annus 13-aastasele põhjustas mõõdukat intoksikatsiooni. Tõsist intoksikatsiooni täheldati pärast annuse 15 mg manustamist (koos alkoholiga) täiskasvanule,

kusjuures 20...40 mg manustamine üksikuna kutsus esile mõõduka intoksikatsiooni. Nii nagu teiste bensodiasepiinidega, ei tohiks üleannus olla eluohtlik, välja arvatud kombinatsioonis teiste KNS'i pärssivate ainete, sh alkoholiga. Iga ravimi üleannustamise korral tuleb meeles pidada, et võidi manustada mitut ravimit korraga ning sellele vastavalt tuleb ravi kohandada.

Ravi

Pärast suukaudsete bensodiasepiinide üleannustamist tuleb esile kutsuda oksendamine (ühe tunni jooksul), kui patsient on teadvusel, või viia läbi maoloputus, kaitstes hingamisteid, kui patsient on teadvusetu. Intoksikatsiooni kergete sümptomitega patsiendid peavad meditsiinilise jälgimise all välja magama. Kui mao tühjendamisest ei ole kasu, on imendumise vähendamiseks tavaliselt näidustatud aktiivsöe kasutamine. Intensiivravis tuleb erilist tähelepanu pöörata respiratoorsele ja kardiovaskulaarsele funktsioonile.

Rasketel juhtudel võib kaaluda bensodiasepiini antagonistide (nt flumaseniil) kasutamist, aga kuna bensodiasepiinide toime on kestuselt pikem, siis soovitatakse püsiinfusiooni (nt täiskasvanuile 0,3...1,0 mg/min). Flumaseniil võib suurendada krambiohtu. Forsseeritud diureesist ega hemodialüüsist kasu ei ole.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: anksiolüütikumid, bensodiasepiini derivaadid.
ATC-kood: N05BA12.

Alprasolaam on bensodiasepiin, mille struktuuri on lisatud triasooliring. Alprasolaam seondub bensodiasepiini retseptoritega ning seeläbi potentseerib gamma-aminovõihappe (GABA) süsteemi toimet. Ravimi toime tavalistele ärevuse sümptomitele, nt agiteeritus, rahutus ja pinge, saabub kiiresti. Depressiooni ravis avaldab alprasolaam anksiolüütilist toimet. Terapeutiliste annustega ravi alustamisel esineb sageli unisus, kuid see tavaliselt ravi jätkumisel möödub. Anksiolüütilistes annustes ei põhjusta alprasolaam üldse või põhjustab ainult kerget lihaskõrkkust.

Alprasolaam lühendab annusest sõltuvalt REM-une faasi ja pikendab REM-une latentsust.

Seoses alprasolaamiga on täheldatud tolerantsuse teket sedatiivse toime, kuid mitte anksiolüütilise toime osas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Alprasolaami biosaadavus on ligikaudu 90%. Manustamine koos toiduga pikendab alprasolaami imendumist, kuid ei mõjuta imendunud aine hulka. Pärast suukaudset manustamist saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1...2 tunni pärast ning see on manustatud annusega proportsionaalne. Alprasolaam seondub plasmavalkudega ligikaudu 70% ulatuses, kusjuures kliirens on ca 1 ml/min/kehakaalu kg ning jaotusruumala on ca 1 L/kg. Alprasolaamiga ei kaasne või kaasneb ainult vähene ensüüminduktsioon.

Alprasolaam teeb läbi märkimisväärse metabolismi maksas, peamiselt hüdroksüülumise teel α -hüdroksü-alprasolaamiks ja 4-hüdroksü-alprasolaamiks. Enne uriiniga elimineerimist need metaboliidid glükuroniseeritakse. Mitmed uuringud on näidanud, et alprasolaami metabolismi katalüüsib ensüüm CYP3A4. Alprasolaami eliminatsiooni poolväärtusaeg on ca 12 tundi. Peamised metaboliidid on bioloogiliselt aktiivsed. Nende poolväärtusajad on ligikaudu samasugused nagu alprasolaamil ja neid esineb madalates kontsentratsioonides, mistõttu nad tõenäoliselt farmakoloogilisele toimele kaasa ei aita.

Eakatel meestel võib eliminatsiooni poolväärtusaeg olla pikenenud (ca 19 tundi).

Maksafunktsiooni kahjustuse korral on poolväärtusaeg pikenenud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel, kellele manustati 24 kuu vältel alprasolaami, täheldati tendentsi annusest sõltuvale kataraktide (emastel) ja sarvkesta vaskularisatsioonide (isastel) arvukuse suurenemisele.

Korduvannuse toksilisuse uuringus (12 kuud), milles kasutati suuri suukaudseid annuseid, täheldati koertel krampe, millest mõned lõppesid surmaga. Selle tähtsus inimesele ei ole teada.

Rottidel ja hiirtel ei tuvastatud mingeid tõendeid kartsinogeense potentsiaali kohta.

Alprasolaami suured annused põhjustasid rottidel ja küülikutel sünnikahjustusi ja lootesurmasid.

Hiirtele ja rottidele prenataalselt manustatud bensodiasepiine, sh alprasolaami on seostatud muutustega järglaste käitumises. Nende muutuste võimalik olulisus inimestele ei ole selge.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumdokusaat
Naatriumbensoaat (E211)
Preželatiniseerituditärklis
Mikrokristalliline tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Alprasedon 0,5 mg tablett: sisaldab lisaks erütrosiini alumiiniumlakkvärvi* (E127) (*koosneb erütrosiinist ja alumiiniumhüdroksiidist).

Alprasedon 1 mg tablett: sisaldab lisaks indigokarmiini alumiiniumlakkvärvi (E132) (*koosneb indigotiinist ja alumiiniumhüdroksiidist).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

0,25 mg: 2 aastat

0,5 mg ja 1 mg: 3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/PVC blister.

0,25 / 0,5 mg:

Pakendid sisaldavad 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 84, 90, 100, 200, 250, 500 või 1000 tabletti.

1 mg:

Pakendid sisaldavad 10, 14, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 84, 90, 100, 200, 250, 500 või 1000 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Alprasedon 0,25 mg: 489405
Alprasedon 0,5 mg: 489105
Alprasedon 1 mg: 489205

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.08.2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 01.02.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

mai 2019