

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alprazolam Krka, 0,25 mg tabletid
Alprazolam Krka, 0,5 mg tabletid
Alprazolam Krka, 1 mg tabletid
Alprazolam Krka, 2 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg või 2 mg alprasolaami.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Laktoosmonohüdraat laktoosina:

	0,25 mg tablett	0,5 mg tablett	1 mg tablett	2 mg tablett
laktoos	85,98 mg	87,31 mg	89,97 mg	179,94 mg

INN. *Alprazolamum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

0,25 mg tabletid: valged kuni peaaegu valged, ümmargused, kaksikkumerad kaldservadega tabletid. Tableti ühel küljel on poolitusjoon ja teisele küljele on graveeritud tähis „0,25“, läbimõõt 7 mm. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

0,5 mg tabletid: kahvatu-roosad, marmorjad, ümmargused, kaksikkumerad kaldservadega tabletid. Tableti ühel küljel on poolitusjoon ja teisele küljele on graveeritud tähis „0,5“, läbimõõt 7 mm. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

1 mg tabletid: kahvatu-rohekassinised kuni kahvatusinised, marmorjad, ümmargused, kaksikkumerad kaldservadega tabletid. Tableti ühel küljel on poolitusjoon ja teisele küljele on graveeritud tähis „1“, läbimõõt 7 mm. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

2 mg tabletid: valged kuni peaaegu valged, ümmargused, kaksikkumerad kaldservadega tabletid, mille mõlemal küljel on poolitusjoon. Tableti mõlemal küljel, poolitusjoone ühel poolel, on graveeritud tähis „2“, läbimõõt 9 mm. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Alprasolaam on näidustatud järgmiste seisundite lühiajaliseks raviks täiskasvanutel:

- ärevushäire;

- depressiooniga kaasnev ärevus;
- paanikahäire agorafobiaga või ilma.

Alprasolaam on näidustatud ainult siis, kui häire on tõsine, kahjustab töövõimet või põhjustab inimesel väljendunud pingeseisundit.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Optimaalse toime saavutamiseks tuleb annus kohandada individuaalselt, vastavalt haigusnähtude raskusele ja patsiendi ravivastusele. Ravi tuleb alustada väikseima soovitusliku annusega vastavalt seisundile. Maksimaalset annust ei tohi ületada.

Üldiselt vajavad patsiendid, kes ei ole eelnevalt psühhotroopseid ravimeid saanud, väiksemaid annuseid kui varem ravi saanud patsiendid või patsiendid, kellel on anamneesis krooniline alkoholism. Patsientidel, kes vajavad suuremaid annuseid, tuleb annust suurendada ettevaatlikult, et ära hoida kõrvaltoimete teke. Liiga suurte annuste kasutamine eakatel võib põhjustada segasusseisundit.

Ärevuse farmakoloogiline ravi peab alati olema adjuvantne. Paanikahoogude korral võib esmaseks raviks olla siiski farmakoloogiline ravi.

Võimalusel peab ravi alustama, jälgima ning lõpetamata üks ja sama arst.

Ärevushäire

Algannus on 0,25...0,5 mg 3 korda ööpäevas. Annus tuleb kohandada individuaalselt. Säilitusannus on 0,5...3 mg ööpäevas, jagatuna mitmeks annuseks.

Depressiooniga kaasnev ärevus

Depressiooniga kaasneva ärevuse ja agitatsiooni ravis kasutatakse 3 mg annust ööpäevas, jagatuna mitmeks annuseks.

Paanikahäire

Algannus on 0,5...1 mg enne magamaminekut. Annust tuleb kohandada individuaalselt ja seda võib suurendada maksimaalselt 1 mg kaupa päevas iga 3...4 päeva tagant. Kliinilistes uuringutes oli keskmine säilitusannus 6±2 mg ööpäevas jagatuna 3...4 annuseks. Mõned patsiendid vajasisid maksimaalset annust 10 mg ööpäevas.

Eakad ja alprasolaami sedatiivsele toimele tundlikud patsiendid

Algannus ärevushäire korral on 0,25 mg 2...3 korda ööpäevas, annust võib vajadusel järk-järgult suurendada. Paanikahäire korral võib annust suurendada kuni 4,5 mg-ni ööpäevas, jagatuna mitmeks annuseks.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide ravimisel on soovitatav ettevaatus (vt lõik 4.4). Alprasolaam on vastunäidustatud raske maksakahjustuse korral (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientide ravimisel on soovitatav ettevaatus (vt lõik 4.4).

Lapsed

Alprasolaami ohutus ja efektiivsus lastel ning alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud; seetõttu ei ole alprasolaami kasutamine soovitatav.

Ravi kestus

Ravi peab olema võimalikult lühiajaline. Patsiendi seisundit tuleb hinnata regulaarselt vähemalt iga nelja nädala järel ning määrata kindlaks ravi jätkamise vajadus, eriti kui patsiendil ei esine haigusnähtusid. Ravi üldine kestus ärevushäire korral ei tohi ületada 8...12 nädalat, sh ravi

järkjärgulise lõpetamise faas (vt lõik 4.4).

Ravi lõpetamine

Ärajätunähtude vältimiseks tuleb ravi lõpetada järk-järgult (vt lõik 4.4). Soovitav on ööpäevast annust vähendada mitte rohkem kui 0,5 mg võrra iga kolme päeva järel. Mõned patsiendid võivad vajada isegi aeglasemat annuse vähendamist.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tablette võib võtta koos toiduga või ilma ning need tuleb alla neelata koos vähese koguse vedelikuga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- *Myasthenia gravis*.
- Raske hingamispuudulikkus.
- Uneapnoe sündroom.
- Raske maksapuudulikkus.
- Alkoholist või teistest KNS-le toimivatest ainetest põhjustatud äge mürgistus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsientide erirühmad

Lapsed

Alprasolaami ohutus ja efektiivsus lastel ning alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud; seetõttu ei ole alprasolaami kasutamine soovitatav.

Neeru- ja maksakahjustus

Neerufunktsioonihäirega või kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientide ravimisel on soovitatav ettevaatus (vt lõik 4.4). Alprasolaam on vastunäidustatud raske maksapuudulikkuse korral, kuna bensodiasepiinid võivad soodustada entsefalopaatia kujunemist.

Eakad ning nõrgestatud organismiga patsiendid

Bensodiasepiine ja sarnaseid ravimeid tuleb eakatel kasutada ettevaatusega, sest sedatsiooni risk ja/või lihas-luukonna nõrkus võib põhjustada kukkumisi, mis on selles populatsioonis tihti seotud raskete tagajärgedega. Eakate ja/või nõrgestatud organismiga patsientide raviks on üldiselt soovitatav kasutada väikseimat efektiivset annust, et vältida ataksia või liigse sedatsiooni teket (vt lõik 4.2).

Hingamispuudulikkus

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

Anamneesis alkoholism või ravimite kuritarvitamine

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

Depressioon/ärevus

Bensodiasepiine ja bensodiasepiinilaadseid aineid ei tohi depressiooni või depressiooniga seotud ärevuse ravimiseks üksikravimina kasutada, sest sellistel patsientidel võib tekkida või suurened a enesetapurisk. Seetõttu tuleb alprasolaami kasutada ettevaatusega ja määratud annus peab olema depressiooni sümptomitega või suitsiidimõtetega patsientidel piiratud.

On leitud, et paanikahäire kaasneb esmase ja sekundaarse depressiooniga ja suurendab ravimata patsientidel kalduvust suitsiidile. Seetõttu on suurte alprasolaami annuste kasutamisel paanikahäire korral vajalik samasugune ettevaatus nagu teiste psühhotroopsete ravimite kasutamisel depressiooni või kahtlustatud suitsiidimõtete/-katsetega patsientide raviks.

Seoses alprasolaami kasutamise­ga depressiooniga patsientidel on teatatud hüpomania ja mania episoodidest.

Psühhoosid

Bensodiasepiine ei soovitata kasutada psühhooside esmaseks raviks.

Opioidide samaaegse kasutamise­ga seotud riskid

Alprasolaami ja opioidide kooskasutamine võib põhjustada sedatsiooni, respiratoorset depressiooni, koomat ja surma. Nende riskide tõttu tuleb sedatiivseid ravimeid, nagu bensodiasepiinid, või sarnaseid ravimeid, nagu alprasolaam, samaaegselt opioididega määrata patsientidele, kellele ei sobi muu alternatiivne ravi. Kui on otsustatud määrata alprasolaami samaaegselt koos opioididega, tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust ning ravi kestus peab jääma võimalikult lühikeseks (vt ka üldisi annustamissoovitusi lõigus 4.2).

Patsiente tuleb jälgida hoolikalt respiratoorse depressiooni ning sedatsiooni nähtude ja sümptomite osas. Seega on tungivalt soovitatav teavitada patsiente ja nende hooldajaid (kui need on olemas) sellistest sümptomitest (vt lõik 4.5).

Taluvus

Pärast korduvat kasutamist mõne nädala jooksul võib bensodiasepiinide uinutava toime efektiivsus väheneda.

Sõltuvus

Bensodiasepiinide kasutamine võib viia füüsilise ja psüühilise sõltuvuse tekkimiseni. Sõltuvuse risk suureneb annuse ja ravi kestuse tõustes; see on suurem ka alkoholismi ja narkomaania anamneesiga patsientidel. 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 neid kasutatakse anksiolüütilisel või uinutaval näidustusel. Samuti on teatatud kuritarvitamise juhtumitest.

Ärajätunähud

Füüsilise sõltuvuse korral kaasnevad ravi katkestamisega ärajätunähud. Nendeks võivad olla peavalud, lihasevalu, tugev ärevus, pinged, rahutus, segasus, unetus, ärritus, düsfooria. Rasketel juhtudel võivad esineda järgmised sümptomid: derealisatsioon, depersonalisatsioon, hüperakuusia, tuimus ja torkimistunne jäsemetes, lihas- ja kõhukrambid, oksendamine, higistamine, treemor, ülitundlikkus valguse, helide ja puudutuste suhtes, hallutsinatsioonid või epileptilised krambihood. Ärajätunähud võivad tekkida mitu päeva pärast ravi lõppu. Alprasolaamravi katkestamisel tuleb annust vähendada järk-järgult, et vältida neid sümptomeid. Soovitatav on vähendada alprasolaami annust mitte rohkem kui 0,5 mg võrra nädalas või mõnedel juhtudel isegi aeglasemini (vt lõik 4.2).

Ravi lõpetamisega seotud (tagasilöögi) ärevus ja unetus

Ravi lõpetamisel võib esineda mööduv sündroom, mille puhul sümptomid, mille tõttu bensodiasepiinravi alustati, tekivad väljendunud kujul uuesti. Sellega võivad kaasneda muud reaktsioonid, sealhulgas meeleolu muutused, ärevus või unehäired ja rahutus. Kuna ärajätu-/tagasilööginähtude tekkeoht on suurem ravi järsul lõpetamisel, on soovitatav annuse järkjärguline vähendamine.

Ravi kestus

Ravi kestus peab sõltuvalt näidustusest olema nii lühike kui võimalik (vt lõik 4.2), kuid see ei tohi koos annuse vähendamise perioodiga ületada 8...12 nädalat. Ravi kestuse pikendamine üle selle aja võib toimuda ainult pärast olukorra uuesti hindamist.

Ravi alguses võib osutada vajalikuks teavitada patsienti, et ravi on piiratud kestusega ning selgitada täpselt, kuidas annust lõpus järk-järgult vähendatakse. Väga oluline on, et patsient oleks tagasilöögifenomenist teadlik, sest see vähendab patsiendi ärevust, kui ravimi ärajätmise korral

peaksid sellised sümptomid tekkima. Lühitoimeliste bensodiasepiinide puhul on viiteid, et ärajätunähud võivad ilmneda annustevahelise intervalli jooksul, eriti suurte annuste korral.

Pika toimeajaga bensodiasepiinide kasutamisel on oluline patsiente hoiatada lühikese toimeajaga bensodiasepiinidele ülemineku osas, kuna võivad tekkida ärajätusümptomid.

Psühhiaatrilised ja paradoksaalsed reaktsioonid

On teada, et bensodiasepiinide kasutamisel võivad esineda reaktsioonid, nagu rahutus, agiteeritus, ärrituvus, agressiivsus, meelepetted, vihahood, hirmunenäod, hallutsinatsioonid, psühhoosid, kohatu käitumine ja teised käitumist mõjutavad kõrvaltoimed. Selliste nähtude esinemisel tuleb ravimi kasutamine katkestada. Need võivad suurema tõenäosusega esineda lastel ja eakatel. Ettevaatlik tuleb olla bensodiasepiinide määramisel 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 (vt lõik 4.8).

Erihoiatuse koostisosade kohta

Alprazolam Krka sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Psühhotroopsed ravimid

Alprasolaami kasutamisel koos teiste KNS-i pärssivate ravimitega, nagu antipsühhootikumid (neuroleptikumid), uinutid, rahustid, mõned antidepressandid, narkootilised analgeetikumid, epilepsiavastased ravimid, anesteetikumid ja sedatiivse toimega antihistamiinid, võib tugevneda tsentraalne pärssiv toime. Alprasolaami kasutamisel koos narkootiliste analgeetikumidega võib tugevneda eufooria, mis võib tekitada suuremat psüühilist sõltuvust.

Alkohol

Alkoholi tarbimine ravi ajal ei ole soovitatav. Alprasolaami ja alkoholi samaaegne kasutamine tugevdab alprasolaami sedatiivset toimet.

Opioidid

Opioidide samaaegne kasutamine koos sedatiivsete ravimitega, nagu bensodiasepiinid, või sarnaste ravimitega nagu alprasolaam, suurendab sedatsiooni, respiratoorse depressiooni, kooma ja surma tekkeriski KNS-i pärssiva toime tõttu. Samaaegsel kasutamisel peab annus ja ravi kestus olema limiteeritud (vt lõik 4.4).

Klosapiin

Samaaegne kasutamine koos klosapiiniga suurendab riski hingamis- ja/või südameseiskuse tekkeks.

Farmakokineetilised koostoimed

CYP3A4 inhibiitorid

Alprasolaam metaboliseerub CYP3A4 maksaensüümide vahendusel, seetõttu mõjutavad alprasolaami toimet ja suurendavad kontsentratsiooni teised seda ensüümi inhibeerivad ained. Samaaegselt CYP3A4 ensüümi inhibeerivaid ravimeid manustavatel patsientidel tuleb alprasolaami kasutada ettevaatusega ning vajadusel kaaluda annuse vähendamist.

Alprasolaami kliiniliste uuringute, *in vitro* uuringute ja alprasolaamiga samamoodi metaboliseeritavate ravimite kliiniliste uuringute andmed tõendavad mitmete ravimite erineva tugevusega koostoimeid ja võimalikke koostoimeid alprasolaamiga.

CYP3A4 tugev inhibiitor itrakonasool suurendab alprasolaami biosaadavust ja pikendab eliminatsiooni poolväärtusaega. Uuringus, milles manustati tervetele vabatahtlikele itrakonasooli 200 mg ööpäevas ja alprasolaami 0,8 mg, suurenes alprasolaami biosaadavus 2...3 korda ja eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenes kuni ligikaudu 40 tunnini. Samuti on täheldatud muutusi alprasolaami toimes psühhomotoorsetele funktsioonidele. Itrakonasool võib tugevdada alprasolaami KNS-i pärssivaid toimeid ning itrakonasoolravi lõpetamisega võib kaasneda alprasolaami efektiivsuse vähenemine.

Samaaegset kasutamist CYP3A4 tugevate inhibiitoritega, nagu itrakonasool, ketokonasool, vorikonasool ja HIV proteaasi inhibiitorid, ei soovitata. Kui alprasolaami ja CYP3A4 tugeva inhibiitori samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb alprasolaami annust vähendada pooleni või ühe kolmandikuni.

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. Nende ravimite samaaegse kasutamise korral tugevnevad alprasolaami psühhomotoorsed toimed; vajalikuks võib osutuda annuse kohandamine.

Erütromütsiin inhibeerib alprasolaami metabolismi ja suurendab alprasolaami kontsentratsiooni plasmas ligikaudu 50% võrra; vajalikuks võib osutuda annuse kohandamine.

Teised CYP3A4 inhibiitorid, mis võivad suurendada alprasolaami kontsentratsiooni plasmas, on klaritromütsiin, telitromütsiin, diltiaseem ja flukonasool. Vajalikuks võib osutuda annuse kohandamine.

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

CYP3A4 indutseerijad

Kuna alprasolaam metaboliseerub CYP3A4 vahendusel, võivad selle ensüümi indutseerijad kiirendada alprasolaami metabolismi.

Koostoimed HIV proteaasi inhibiitorite (ritonaviir) ja alprasolaami vahel on kompleksed ning ajast sõltuvad. Ritonaviiri lühiajalised, väikesed annused põhjustasid alprasolaami kliirensi olulist vähenemist, pikendasid selle eliminatsiooni poolväärtusaega ja tugevdasid kliinilisi toimeid. Pikaajalisel kokkupuutel ritonaviiriga CYP3A induktioon siiski tasakaalustas selle inhibeerimise. See koostoime vajab alprasolaami annuse kohandamist või ravi katkestamist.

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.

Andmed näitasid, et karbamasepiin indutseerib alprasolaami metabolismi, mille tulemusel alprasolaami toime väheneb. Selle koostoime kliiniline tähendus ei ole veel teada. Sarnane toime võib ilmnedu rifampitsiini või naistepuna (*Hypericum perforatum*) kasutamisel.

Alprasolaami mõju teiste ravimite farmakokineetikale

1 mg alprasolaami manustamisel on eriti eakate (> 65-aastased) puhul teatatud digoksiini kontsentratsiooni suurenemisest. Alprasolaami ja digoksiini manustavaid patsiente tuleb digoksiini toksilisusega seotud nähtude ja sümptomite esinemise suhtes jälgida.

Alprasolaami kasutamisel koos lihaskõõgastiga tuleb patsiente teavitada, et lihaseid lõõgastav toime on tugevam (kukkumise oht), seda eriti ravi alustamisel.

Ravimite kombinatsioonid, mida tuleb vältida

Dekstropropoksüfeen võib inhibeerida alprasolaami metabolismi või vähendada kliirensit, mis põhjustab alprasolaami kontsentratsiooni suurenemist plasmas, tugevdades selle toimet. Samaaegset kasutamist dekstropropoksüfeeniga peab vältima.

Ravimite kombinatsioonid, mis võivad vajada annuse kohandamist

Alprasolaamravi alguses võib imipramiin ja selle metaboliit desmetüülipramiin suurendada plasmakontsentratsiooni 30% võrra metabolismi inhibeerimise tõttu.

Nefasodoon inhibeerib alprasolaami CYP3A4-vahendatud oksüdatsiooni, mille tagajärjel kahekordistub alprasolaami plasmakontsentratsioon ja tugevneb toime. Tuleb kaaluda alprasolaami annuse vähendamist poole võrra.

Koostoimed annuse kohandamisel

Rasestumisvastased ravimid: Rasestumisvastased ravimid võivad inhibeerida bensodiazepiinide metabolismi ja alprasolaami oksüdatsiooni, mis viib alprasolaami annuste suurenemiseni plasmas ja tugevdab selle toimet.

Omeprasool võib inhibeerida alprasolaami metabolismi, mis suurendab alprasolaami plasmakontsentratsiooni ja toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Suur hulk kohortuuringute andmeid näitab, et kokkupuude bensodiazepiiniga esimesel trimestril ei ole seotud suurenenud väärendite riskiga. Mõned varasemad epidemioloogilised juhtkontrolluuringud on siiski leidnud suulaelõhede riski suurenemise. Andmed näitavad, et suulaelõhede riski suurenemine pärast seda, kui ema oli kasutanud bensodiazepiini, on väiksem kui 2/1000 võrreldes üldpopulatsiooniga oodatava ligikaudse 1/1000-ga. Suures annuses bensodiazepiinravi on raseduse teise ja/või kolmanda trimestri ajal põhjustanud loote aktiivsete liigutuste vähenemist ja loote südamerütmi muutlikkust. Kui meditsiinilistel põhjustel peab isegi väikestes annustes ravi määrama raseduse lõpus, siis on oht nn lõdva imiku sündroomi tekkeks, mida iseloomustab hüpotoonia ja imemisprobleemidest tingitud madal kehakaal. Need nähud on pöörduvad, kuid võivad ravimi poolestusajale vastavalt kesta 1...3 nädalat. Suurtes annustes võivad vastsündinutel ilmned hingamise pärssimine või apnoe ja hüpotermia. Lisaks on täheldatud vastsündinutel mõne päeva jooksul pärast sündi ärajätunähte, nagu ülierutuvus, agiteeritus ja värisemine, seda isegi siis, kui lõdva imiku sündroomi ei esine. Ärajätunähtude ilmumine pärast sündi sõltub ravimi poolestusaja pikkusest.

Võttes neid andmeid arvesse, võib alprasolaami kasutamist raseduse ajal kaaluda, kui näidustustest ja annustamisest peetakse rangelt kinni ja ravi on hädavajalik. Arst, kes määrab alprasolaami fertiilses eas naisele, peab patsiente hoiatama, et kui nad plaanivad rasestuda või kui oletatakse rasedust, tuleb arstiga konsulteerida ravi katkestamise osas. Arvestades antud farmakoloogilist toimet võib alprasolaam tekitada vastsündinutel hüpotermiat, hüpotooniat ja mõõdukat hingamisdepressiooni. Seetõttu on alprasolaami kasutamine raseduse ajal soovitatav vaid kriitilise näidustuse korral. Lisaks võib esineda lastel, kelle emad kasutasid bensodiazepiini raseduse lõpufaasis, sünnijärgselt ärajätunähte.

Kui ravi alprasolaamiga on vajalik raseduse lõpus, tuleb vältida suuri annuseid ning jälgida vastsündinut ärajätunähtude ja/või lõdva imiku sündroomi tekke suhtes.

Kui alprasolaami kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub alprasolaami kasutamise ajal, tuleb patsienti teavitada võimalikest kõrvaltoimetest vastsündinul.

Imetamine

Alprasolaam eritub rinnapiima vähesel määral. Siiski ei soovitata alprasolaami imetamise ajal kasutada. Arvestades imetamisest saadavat kasu lapsele ning ravist saadavat kasu naisele, tuleb otsustada, kas lõpetada imetamine või lõpetada/vältida ravi alprasolaamiga.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Alprazolam Krka mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

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

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud ravi ajal alprasolaamiga, järgmiste esinemissagedustega:

- 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 (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

MedDRA organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Endokriinsüsteemi häired	Teadmata	Hüperprolaktineemia*
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Söögiisu vähenemine
	Teadmata	Anoreksia, söögiisu suurenemine
Psühhiaatrilised häired	Väga sage	Depressioon
	Sage	Segasus, desorientatsioon, libiido langus, ärevus, unetus, närvilisus, libiido tõus*
	Aeg-ajalt	Mania* (vt lõik 4.4), hallutsinatsioonid*, viha*, agiteeritus*
	Teadmata	Hüpomania*, agressiivsus*, vaenulikkus*, meelepetted*, psühhomotoorne hüperaktiivsus*
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Sedatsioon, unisus, ataksia, mäluhäire, kõnehäire, pearinglus, peavalu, peapööritus
	Sage	Tasakaaluhäired, koordinatsioonihäired, keskendumisraskused, hüpersomnia, letargia, värisemine, uimasus
	Aeg-ajalt	Amneesia
	Teadmata	Autonoomse närvisüsteemi tasakaalu häire*, düstoonia*
Silma kahjustused	Sage	Hägune nägemine
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhukinnisus, suukuivus
	Sage	Iiveldus
	Aeg-ajalt	Oksendamine, kõhulahtisus
	Teadmata	Seedetrakti häired*, düsfaagia
Maksa ja sapiteede häired	Teadmata	Hepatiit*, maksafunktsiooni häire*, ikterus*

Naha ja nahaaluskoekahjustused	Sage	Dermatiit*
	Teadmata	Angioödeem*, valgustundlikkus*
Lihaste, luustiku ja sidekoekahjustused	Aeg-ajalt	Lihasnõrkus
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Kusepidamatus*
	Teadmata	Kusepeetus*
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Seksuaalfunktsiooni häire*
	Aeg-ajalt	Ebaregulaarne menstruatsioon*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus, ärrituvus
	Teadmata	Perifeerne ödeem*
Uuringud	Sage	Kehakaalu langus, kehakaalu tõus
	Teadmata	Silmasisese rõhu tõus*

* turuletulekujärgsed kõrvaltoimed

Depressioon

Bensodiasepiinide kasutamisel võib tundlikel inimestel avalduda eelnevalt tuvastamata depressioon.

Psühhiaatrilised ja paradoksaalsed reaktsioonid

Bensodiasepiinide kasutamisega võivad kaasneda rahutus, agiteeritus, ärritatavus, osavõtmatus, meelepetted, raevuhood, luupainajad, hallutsinatsioonid, psühhoosid, ebaadekvaatne käitumine ja teised käitumishäired, seda eriti eakatel.

Sõltuvus

Ravimi (isegi terapeutiliste annuste) kasutamine võib viia füüsilise sõltuvuse tekkimiseni: ravi lõpetamisel võivad ilmneda ärajätunähud või tagasilöögifenomen (vt lõik 4.4). Tekkida võib psüühiline sõltuvus. Teatatud on bensodiasepiinide kuritarvitamisest.

Amneesia

Terapeutiliste annuste korral on täheldatud anterograadset amneesiat, suuremate annuste puhul on see risk kõrgem. Amneesia võib kaasneda ebaadekvaatne käitumine (vt ka lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Sarnaselt teiste bensodiasepiinidega ei tohiks üleannustamine olla eluohtlik, välja arvatud juhul, kui ravimit kasutatakse kombinatsioonis teiste KNS-i pärssivate ravimitega (kaasa arvatud alkohol). Mis tahes ravimi üleannustamise puhul tuleb meeles pidada, et kasutatud võib olla mitmeid ravimeid.

Sümptomid

Bensodiasepiinide üleannustamine avaldub tavaliselt kesknärvisüsteemi erineva raskusega depressioonina, mis ulatub unisusest koomani. Kergetel juhtudel tekivad unisus, vaimne segasus ja letargia; raskematel juhtudel võivad tekkida ataksia, pearinglus, düsarrhia, lihasnõrkus, hüpotoonia, hüpotsüüsi, hingamisdepressioon, paradoksaalsed reaktsioonid, nagu agiteeritus, agressiivsus ja

hallutsinatsioonid. Tekkida võivad müdriaas ja mioos. Harva võib tekkida kooma ja väga harva võib üleannustamine lõppeda surmaga.

Võrreldes teiste bensodiasepiinidega, esineb ärevust ja hallutsinatsioone sagedamini ravi ajal alprasolaamiga. Alprasolaami suured annused võivad põhjustada hingamisdepressiooni ja hüpotensiooni. Alprasolaam võib põhjustada krampe ja südamehäireid, näiteks tahhükardiat. Esineda võivad hüpotermia, iiveldus ja oksendamine.

Toksilisus

Alprasolaami 25...50 mg annus kombinatsioonis alkoholiga (2 promilli veres) on põhjustanud letaalset intoksikatsiooni täiskasvanutel. Alprasolaami 0,3 mg/kg annus põhjustas mõõdukat intoksikatsiooni 8-aastasele lapsele, sama põhjustas ka alprasolaami 10 mg annus 13-aastasele. Rasket intoksikatsiooni täheldati pärast 15 mg annuse manustamist (koos alkoholiga) täiskasvanule, kusjuures 20...40 mg manustamine eraldi kutsus esile mõõduka intoksikatsiooni.

Ravi

Mürgistuse kergete sümptomitega patsiendid peavad meditsiinilise jälgimise all välja magama. Pärast suukaudsete bensodiasepiinide tugevat üleannustamist tuleb läbi viia maoloputus, kaitstes hingamisteid, kui patsient on teadvusetu. Kui patsient on teadvusel, tuleb esile kutsuda oksendamine (ühe tunni jooksul). Imendumise vähendamiseks on näidustatud aktiivsõe kasutamine, samuti on toetavaks meetmeks respiratoorsete ja kardiovaskulaarsete funktsioonide jälgimine. Rasketel mürgistustel peab kaaluma bensodiasepiini antagonistide (flumaseeniil) kasutamist koos püsiinfusiooniga, arvestades bensodiasepiinide toime pikka kestust (vt infot annustamise kohta flumaseeniili ravimi omaduste kokkuvõttest). Flumaseeniil 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.

Toimemehhanism

Sarnaselt teiste bensodiasepiinidega on alprasolaamil suur afiinsus ajus leiduva bensodiasepiinide seondumiskoha suhtes. Alprasolaam toimib kesknärvisüsteemis (KNS) asuvatele spetsiifilistele bensodiasepiini retseptoritele, mis on funktsionaalselt seotud aju peamise inhibeeriva neurotransmitteri, gamma-aminovõihappe (GABA) retseptoritega.

Farmakodünaamilised toimed

Alprasolaam on anksiolüütiline ravim. Lisaks anksiolüütilistele omadustele on alprasolaamil sarnaselt teiste bensodiasepiinidega ka sedatiivne, uinutav, lihaseid lõõgastav ja krambivastane toime.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Alprasolaamil on kiire toime sageli esinevatele ärevushäiretele, nagu agiteeritus, rahutus ja pinges. Alprasolaamil on ka anksiolüütiline toime depressiooni ravimisel. Alprasolaami kasutamisel terapeutilistes annustes võib harva esineda unisust. Anksiolüütilistes annustes alprasolaam võib, aga ei pruugi põhjustada kerget lihaste nõrkust.

Uuringud on näidanud, et alprasolaam on efektiivne ärevuse ravis kuni 6 kuud ja paanikahäirete ravis kuni 8 kuud.

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

Sedatiivse toime korral on täheldatud tolerantsuse teket, kuid mitte alprasolaami anksiolüütilise toime korral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Alprasolaami biosaadavus on ligikaudu 90%. Manustamine koos toiduga pikendab alprasolaami imendumist, kuid ei mõjusta imendunud aine hulka. Pärast suukaudset manustamist saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1...2 tunni pärast ning see on manustatud annusega proportsionaalne.

Jaotumine

Alprasolaam seondub plasmavalkudega ligikaudu 70% ulatuses. Kliirens on ligikaudu 1 ml/min/kg ning jaotusruumala on ligikaudu 1 l/kg.

Biotransformatsioon

Alprasolaamiga ei kaasne või kaasneb ainult vähene ensüüminduktsioon. Alprasolaam metaboliseerub ulatuslikult maksas, peamiselt hüdroksüülumise teel alfa-hüdroksü-alprasolaamiks ja 4-hüdroksü-alprasolaamiks; metaboliidid glükuroniseeritakse enne uriiniga elimineerimist.

Eritumine

Alprasolaami eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 12 tundi. Alprasolaami metaboliidid on bioloogiliselt aktiivsed. Nende poolväärtusajad on sarnased alprasolaamiga, kuid nende kontsentratsioon on vereplasmas madal, mistõttu neil on vähene mõju farmakoloogilisele toimele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Genotoksilisus ja mutageenees

Alprasolaam ei olnud *in vitro* Ames testis mutageenne. Alprasolaam ei põhjustanud kromosomaalseid kõrvalekaldeid *in vivo* mikrotuuma analüüsis rottidel kuni suurima katsetatud annuseni 100 mg/kg, mis on 500 korda suurem kui maksimaalne soovitatav annus inimestel 10 mg ööpäevas.

Korduvtoksilisus ja kartsinogeensus

Mingeid tõendeid kartsinogeensest potentsiaalist ei täheldatud alprasolaami 2-aastases bioloogilises uuringus rottidel annustes kuni 30 mg/kg ööpäevas (150 korda suurem maksimaalsest soovitatavast ööpäevasest annusest inimestel, mis on 10 mg ööpäevas) ja hiirtel annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (50 korda suurem maksimaalsest soovitatavast ööpäevasest annusest inimestel, mis on 10 mg ööpäevas).

Kui rottidele manustati suukaudseid alprasolaami annuseid 3, 10 ja 30 mg/kg ööpäevas (15 kuni 150 korda suurem maksimaalsest soovitatavast ööpäevasest annusest inimestel, mis on 10 mg ööpäevas) 2 aasta jooksul, täheldati tendentsi annusest sõltuvaks kataraktide arvu (emased) ja sarvkesta vaskularisatsiooni arvu (isased) suurenemiseks. Need kahjustused ilmsesid alles pärast 11-kuulist ravi.

Reproduktiivsus ja arengutoksilisus

Alprasolaam ei põhjustanud viljakushäireid rottidel kuni suurima katsetatud annuseni 5 mg/kg ööpäevas, mis on 25 korda suurem kui maksimaalne soovitatav annus inimestel, mis on 10 mg ööpäevas. Pärast sama annuse manustamist täheldati emastel rottidel järglaste sünnitusjärgset ellujäämise suurenemist.

Alprasolaami väga suurte annuste kasutamist tiinetel emastel rottidel ja küülikutel seostati suurenenud lootesurmade sagedusega, skeleti väärarengutega ja järglaste arenguraskustega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

0,25 mg tablett sisaldab:

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Krospovidoon (tüüp A)
Povidoon K 25
Magneesiumstearaat (E470b)
Polüsorbaat 80

0,5 mg tablett sisaldab:

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Krospovidoon (tüüp A)
Povidoon K 25
Karmiin (E120)
Magneesiumstearaat (E470b)
Polüsorbaat 80

1 mg tablett sisaldab:

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Krospovidoon (tüüp A)
Povidoon K 25
Patentsinine V (E131)
Magneesiumstearaat (E470b)
Polüsorbaat 80

2 mg tablett sisaldab:

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Krospovidoon (tüüp A)
Povidoon K 25
Magneesiumstearaat (E470b)
Polüsorbaat 80

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (PVC/PE/PVDC/Alu foolium): 10, 20, 30, 50, 60, 100 tabletti karbis.
Perforeeritud üksikannuseline blister (PVC/PE/PVDC/Alu foolium): 10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 100x1 tablett karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

0,25 mg: 968618
0,5 mg: 968718
1 mg: 968818
2 mg: 968918

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.09.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

august 2020