

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ALPRAZOLAM – GRINDEKS, 0,25 mg tabletid  
ALPRAZOLAM – GRINDEKS, 0,5 mg tabletid  
ALPRAZOLAM – GRINDEKS, 1 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

INN. *Alprazolamum*

Abiaine: laktoosmonohüdraat.  
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

0,25 mg tabletid- valged ovaalsed tabletid poolitusjoonega ühel küljel, teisel küljel kirje "APZM 0.25".  
0,5 mg tabletid - roosad ovaalsed tabletid poolitusjoonega ühel küljel, teisel küljel kirje "APZM 0.5".  
1 mg tabletid - helesinised ovaalsed tabletid poolitusjoonega ühel küljel, teisel küljel kirje "APZM 1".

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Ärevusseisundite, sealhulgas depressiooniga kaasneva ärevuse lühiajaline ravi.  
Paanikahäired.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

ALPRAZOLAM-GRINDEKS'i optimaalne annus sõltub haigusnähtude raskusest ja patsiendi individuaalsest ravivastusest. Kasutada tuleb väikseimat annust, mis hoiab haigusnähtude kontrolli all. Tavalised annused on toodud allpool. Üksikutel patsientidel, kes vajavad suuremaid annuseid, tuleb annust suurendada ettevaatlikult, et ära hoida kõrvaltoimete teke. Kui vajalikud on suuremad annused, tuleb õhtust annust suurendada enne päevaseid annuseid.

Üldiselt vajavad patsiendid, kes ei ole eelnevalt psühhotroopseid ravimeid saanud, väiksemaid annuseid kui varem ravi saanud patsiendid või patsiendid, kellel on anamneesis krooniline alkoholism.

*Keskmise raskusega või raske ärevuse lühiajaline ravi ja depressiooniga kaasnev ärevus*

Täiskasvanud: Ravi tuleks alustada 0,25...0,5 mg annustena kolm korda ööpäevas. Nimetatud annust võib maksimaalse ravitoime saavutamiseks 3- või 4-päevaste vahedega 0,25 mg võrra suurendada. Raskete haigusnähtude korral võib manustamist alustada suuremate annustega. Maksimaalne ööpäevane annus on 4 mg.

*Paanikahood koos agorafobiaga või ilma*

On täheldatud, et paanikahäiretega patsiendid vajavad suuremaid alprasolaami annuseid. Soovituslik algannus on 0,5 mg kolm korda ööpäevas. Sõltuvalt ravimi toimest võib annust 3- kuni 4-päevaste vahedega suurendada, kuid mitte rohkem kui 1 mg ööpäevas. Et võimaldada alprasolaami farmakodünaamilise toime täielikku avaldumist, on soovitatav aeglasem tiitrimine. Keskmine annus on ligikaudu 5 kuni 6 mg ööpäevas. Raske paanikahäire raviks võib kasutada kuni 10 mg annust ööpäevas.

Maksimaalne annus on 10 mg ööpäevas. Ravi kestus tuleb määrata iga patsiendi jaoks eraldi.

#### *Eakad või nõrgestatud organismiga patsiendid*

Algannus on 0,25 mg kaks või kolm korda ööpäevas. Vajadusel ja taluvuse korral võib annust järkjärgult suurendada.

#### *Lapsed*

Lastel (vanuses alla 18 aasta) ei ole alprasolaami ohutus ja efektiivsus tõestatud.

#### *Maksa-/neerukahjustus, krooniline alkoholism*

Maksa- või neerufunktsiooni häirete korral või alkohoolse maksakahjustusega patsientidel võib olla vaja alprasolaami ööpäevast annust poole võrra vähendada.

Raske maksakahjustusega patsientidel on alprasolaam vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Ravi kestus*

Ravi kestus peab olema nii lühike kui võimalik. Patsiendi seisundit on soovitatav hinnata vähemalt iga nelja ravinädala järel ning määrata kindlaks ravi jätkamise vajadus, eriti kui patsiendil ei esine haigusnähtusid. Ravi üldine kestus ei tohi ületada 8...12 nädalat, mis sisaldab annuse järkjärgulise vähendamise perioodi.

#### *Ravi lõpetamine*

Ravi tuleks alati lõpetada järkjärgult. Soovitatav on ööpäevast annust vähendada mitte rohkem kui 0,5 mg võrra iga kolme päeva järel. Mõned patsiendid võivad vajada isegi aeglasemat annuse vähendamist. Kui ilmnevad ärajätunähud või haigusnähtud taastuvad, tuleb ravi uuesti varasema skeemi kohaselt alustada, ja alles tervisliku seisundi stabiliseerumisel proovida ravi lõpetada aeglasema skeemi järgi.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus alprasolaami või teiste bensodiasepiinide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Äge suletudnurga glaukoom.

*Myasthenia gravis.*

Raske hingamispuudulikkus.

Äge hingamispuudulikkus.

Uneapnoe.

Raske maksapuudulikkus.

Krooniline psühhoos.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Nagu teisi bensodiasepiine, ei tohi alprasolaami kasutada igapäevaelu stressiga seotud ärevuse ravimiseks.

#### Taluvus

Pärast korduvat kasutamist mitme nädala jooksul võib bensodiasepiinide uinutav toime teataval määral 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/või narkomaania anamneesiga patsientidel.

Patsienti tuleks ravi alguses teavitada sellest, et ravi on piiratud kestusega ning selgitada täpselt annuse järk-järgulist vähendamist. Peale selle on tähtis, et patsient oleks teadlik tagasilöögifenomeni tekkevõimalusest, vähendades seeläbi ärevust sümptomite pärast, mis võivad tekkida ravimi ärajätmisel.

Kui on tekkinud füüsiline sõltuvus, võivad ravi järsu lõpetamisega kaasneda ärajätunähud. Nende hulka võivad kuuluda peavalud, lihasvalu, düsfooria, unetus, rahutus, ärrituvus, pingetunne, tugev ärevus ja segasus. Rasketel juhtudel võivad tekkida järgmised sümptomid: oksendamine, kõhukrambid, liighigistamine, treemor, paresteesia, derealisatsioon, depersonalisatsioon, deliirium, hüperakuusia, ülitundlikkus valguse, heli ja kehalise kontakti suhtes, hallutsinatsioonid ja krambid.

Tagasilöögifenomen: ravi lõpetamise järgselt võib tekkida mööduv sündroom, mille puhul tekivad väljendunud kujul uuesti sümptomid, mille tõttu bensodiasepiinravi alustati. Sellega võivad kaasneda muud reaktsioonid, sealhulgas meeolu muutused, ärevus või unehäired ning rahutus. Kuna ärajätunähtude/tagasilöögifenomeni risk on suurem ravi järsu lõpetamise korral, on soovitatav annuse järk-järguline vähendamine (vt ka lõik 4.2 *Ravi lõpetamine*).

Vältimaks ärajätunähtude või tagasilöögifenomeni teket ravi lõpetamise järgselt, peab ravi olema nii lühiajaline kui võimalik ning annust tuleb vähendada järk-järgult (vt lõik 4.2). Patsiente tuleb hoiatada, et nad ei suurendaks ravimi annust, pikendaks ravi kestust ega lõpetaks ravimi võtmist järsku ilma arsti soovituseta.

### Amneesia

Bensodiasepiinid võivad põhjustada anterograadset amneesiat. See tekib kõige sagedamini mitu tundi pärast ravimi manustamist. Suuremate annuste kasutamisel on see risk suurem.

### Psühhiaatrilised ja paradoksaalsed reaktsioonid

Bensodiasepiinide kasutamisega teadaolevalt kaasnevateks reaktsioonideks on rahutus, agiteeritus, ärrituvus, agressiivsus, luulumõtted, raevuhood, hirmuunenäod, hallutsinatsioonid, psühhoosid, kohatu käitumine ja muud käitumuslikud ilmingud. Need reaktsioonid tekivad suurema tõenäosusega eakatel, piiripealse isiksushäirega patsientidel või patsientidel, kellel on anamneesis vägivaldne või agressiivne käitumine, samuti alkoholism ja/või narkomaania. Nende reaktsioonide tekkimisel tuleb ravimi kasutamine lõpetada.

### Patsientide erirühmad

Lastel ei ole alprasolaami ohutus ja efektiivsus tõestatud.

Eakad, nõrgestatud organismiga või orgaanilise ajukahjustusega patsiendid on tundlikumad bensodiasepiinide toime suhtes kesknärvisüsteemile (ataksia, sedatsioon ja hüpotensioon). Seetõttu tuleb nendele patsientidele ravimit manustada väiksemas annuses (vt lõik 4.2).

Hingamisdepressiooni ohu tõttu peab kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse või hingamispuudulikkusega patsientide ravimisel olema ettevaatlik ning kasutama alprasolaami väiksemaid annuseid.

Ettevaatlik peab olema ka neeru- või maksafunktsiooni häiretega patsientide ravimisel kliirensi vähenemise tõttu. Vajalikuks võib osutada väiksemate annuste kasutamine. Ravimi pikaajalisel kasutamisel on soovitatav regulaarselt teha maksafunktsioonide testid ja kontrollida täisverepilti. Raske maksakahjustusega patsientidel on bensodiasepiinid vastunäidustatud, sest võivad stimuleerida entsefalopaatia teket (vt lõik 4.3).

Ravim ei ole näidustatud skisofreenia, psühhoosi, isiksushäirete ega obsessiiv-kompulsiivsete häirete raviks.

Bensodiasepiine ei tohi kasutada monoterapiana depressiooni või depressiooniga kaasneva ärevuse raviks (nendel patsientidel võib see esile kutsuda suitsiidi). Ravimi kasutamisel raske depressiooniga või suitsidaalsetel patsientidel peab rakendama vajalikke ettevaatusabinõusid.

Alkoholismi või narkomaania anamneesiga patsientidel peab alprasolaami kasutama äärmiselt ettevaatlikult.

Tuleb arvestada sellega, et suitsetajatel võib alprasolaami kontsentratsioon olla mittesuitsetajatega võrreldes kuni 50% väiksem (vt lõik 5.2).

Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasidetsiit või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei peaks seda ravimit kasutama.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

- Alkohol: ravimi manustamisel koos alkoholiga sedatiivne toime võimendub. See mõjutab võimet juhtida autot ja masinatega töötada.
- Psühhotroopsed ravimid: psühhotroopsete ravimite, nagu näiteks antipsühhootikumid (neuroleptikumid), uinutid, anksiolüütikumid/rahustid, antidepressandid, narkootilised analgeetikumid, epilepsiavastased preparaadid ja anesteetikumid ning sedatiivsed antihistamiinid, samaaegsel manustamisel võib suureneda kesknärvisüsteemi pidurdamine. Narkootiliste valuvaigistite kasutamine võib põhjustada ka kõrgendatud meeleolu, mille tõttu võib lõpuks tekkida psühholoogiline sõltuvus.
- Antimükotikumid: farmakokineetiliste koostoimete tõttu (tsütokroom P-450) ei ole ketokonasooli, itrakonasooli ja teiste asooltüüpi fungitsiidsete ravimite alprasolaamiga samaaegne manustamine soovitatav.
- Nefasodoon, fluvoksamiin ja tsimetidiin: alprasolaamiga koos manustades tuleb olla ettevaatlik ja vajaduse korral tuleb alprasolaami annust vähendada.
- Teised tsütokroom P450 3A4 inhibiitorid: ettevaatlik tuleks olla fluoksetiini, propoksüfeeni, suukaudsete rasestumisvastaste vahendite, diltiaseemi, makroliidantibiootikumide, nagu näiteks erütromütsiin ja troleandomütsiin, samaaegsel kasutamisel alprasolaamiga.
- Digoksiin: alprasolaam tõstab digoksiini plasmataset (suureneb mürgistuse oht).
- HIV proteaasi inhibiitorid: HIV proteaasi inhibiitorite (nt indinaviir, ritonaviir) kasutamist koos alprasolaamiga tuleks rahusti toimeaja pikenemise ja respiratoorse depressiooni suurenenud riski tõttu vältida.
- Karbamasepiin: ravim kiirendab metabolismi ja bensodiasepiinide eritumist.
- Imipramiin ja desipramiin: on täheldatud, et kuni 4 mg ööpäevaste annustena alprasolaami samaaegne manustamine põhjustab imipramiini ja desipramiini püsivate plasmakontsentratsioonide tõusu keskmiselt vastavalt 31% ja 20% võrra, samas ei ole nende muutuste kliiniline tähtsus teada.
- Alprasolaami toimel võib tugevneda nitraatide, adrenoblokaatorite, alfa-blokaatorite, AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide, diureetikumide, klonidiini, diasoksiidi, metüüldopa, moksonidiini, perifeersete lihasrelaksantide hüpotensiivne või sedatiivne toime.
- Naistepuna (*Hypericum perforatum*): alprasolaami plasmakontsentratsioon võib väheneda; alprasolaami kliirens võib suureneda.
- Võimaliku koostoime tõttu peab alprasolaami ettevaatlikult kasutama koos kavapipraga (*Piper methysticum*).

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Kui alprasolaam-ravi määratakse rasestumiseas naisele, tuleks teda teavitada sellest, et kui ta kavatseb rasestuda või kahtlustab enesel rasedust, peab ta ravi võimalikuks katkestamiseks pöörduma arsti poole.

Kahjulike toimete tõenäosust ei saa hinnata, kuna bensodiasepiinide kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavalt andmeid. Teiste bensodiasepiinide puhul on saadud tõendeid selle kohta, et kokkupuude ravimiga *in utero* võib olla seotud väärarengutega. Seetõttu tuleks ravimit raseduse ajal kasutada ainult mõjuvatel meditsiinilistel põhjustel.

Kui alprasolaami manustatakse raseduse lõpus või sünnituse ajal suurtes annustes, on ravimi farmakoloogilise toime tõttu oodata mõju vastündinule, mis avaldub hüpotermia, hüpotoonia või mõõduka hingamisdepressioonina.

Peale selle võib raseduse lõpuosas bensodiasepiine pikaajaliselt kasutanud emade lastel olla tekkinud füüsiline sõltuvus ning esineb teatav risk ärajätunähtude tekkeks postnataalsel perioodil. Seepärast on ravimi kasutamine raseduse hilises faasis ja sünnituse ajal lubatud ainult mõjuvatel meditsiinilistel põhjustel.

#### Imetamine

Kuna alprasolaam eritub rinnapiima, siis seetõttu ei soovitata alprasolaami võtvatel naistel last rinnaga toita.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Unisus, pearinglus, amneesia, tähelepanuvõime langus, ähmane nägemine, keskendumisraskused ja lihaskontraktsiooni häired võivad ebasoodsalt mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Kui patsient ei maga piisavalt, suureneb tähelepanuhäirete tekkimise oht. Neid toimeid tugevdab alkohol (vt ka lõik 4.5).

Patsiente tuleb nimetatud ohust teavitada ja soovitada ravi ajal mitte autot juhtida ja masinaid käsitseda.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Unisus, pearinglus, emotsioonide tuimenemine, tähelepanuvõime langus, peavalu, segasus, väsimus, kahelinägemine või ähmane nägemine, lihaskontraktsioon ja ataksia tekivad enamasti ravi alguses ning kaovad tavaliselt ravimi korduva manustamise või annuse vähendamise järgselt.

Järgmised kõrvaltoimed on toodud MedDRA organsüsteemi klasside ja MedDRA esinemissageduse konventsiooni järgi: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>MedDRA organsüsteemi klassid</b>	<b>Esinemissagedus</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu suurenemine või vähenemine
	Aeg-ajalt	Söögiisu kaotus
Psühhiaatrilised häired	Väga sage	Unetus, rahutus, depressioon <sup>1</sup> , segasus, libiido langus
	Sage	Libiido tõus, agitatsioon, võimetus ennast kontrollida, jutukus, hirmunenäod, derealisatsioon, hirm, närvilisus
	Aeg-ajalt	Emotsionaalne tundlikkus pahameele ja valu suhtes
	Harv	Isiksushäired, paradoksaalsed reaktsioonid <sup>2</sup>
	Väga harv	Hüpomania või mania (depressiooniga patsientidel)
	Teadmata	Emotsioonide tuimenemine, tähelepanuvõime langus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Unisus, pearinglus, peavalu, mäluhäired, kognitiivsed häired, segane kõne, ataksia, kontrollimatud tahtmatud liigutused, paresteesia
	Sage	Minestus, akatiisia, treemor, vasomotoorsed häired
	Aeg-ajalt	Amneesia <sup>3</sup> , düstoonia, psühhomotoorne pidurdus, tasakaaluhäired, keskendumisraskused
	Harv	Krambihood
Silma kahjustused	Väga sage	Ähmane nägemine
	Aeg-ajalt	Kahelinägemine

	Teadmata	Kuivsilmsus, müdriaas
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Kumin kõrvus
Südame häired	Väga sage	Tahhükardia
	Teadmata	Täielik AV-blokaad
Vaskulaarsed häired	Teadmata	Hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Ninakinnisus
	Sage	Hüperventilatsioon, ülemiste hingamisteede infektsioon
	Harv	Hingamisdepressioon, suurenenud bronhiaalsekretsioon
Seedetrakti häired	Väga sage	Vähenenud süljeeritus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, kõhukinnisus
	Sage	Suurenenud süljeeritus
	Harv	Suukuivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Suurenenud higistamine, lööve
	Sage	Allergilised reaktsioonid
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage	Lihaskrambid, lihasvärin, lihastoonuse häired, lihasjäikus
	Aeg-ajalt	Lihasnõrkus
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Urineerimishäired
	Sage	Uriinipidamatus
	Aeg-ajalt	Uriinipeetus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Väga sage	Menstruaaltsükli häired
	Sage	Seksuaalfunktsiooni häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus, ärrituvus, rindkerevalu
	Sage	Nõrkus, kuumatunne, turse
Vere ja lümfisüsteemi häired	Harv	Muutused verepildis, sh agranulotsütoos, aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia, neutropeenia
	Teadmata	Hemoglobiinisalduse ja hematokriti langus
Uuringud	Väga sage	Kehakaalu vähenemine või suurenemine
	Väga harv	Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine (ASAT, ALAT), plasma bilirubiinisalduse suurenemine, vere glükoositaseme muutused
	Teadmata	Hüperprolaktineemia

<sup>1</sup> Bensodiasepiinide kasutamise ajal võib avalduda olemasolev depressioon.

<sup>2</sup> Vt lõik 4.4.

<sup>3</sup> Terapeutiliste annuste kasutamisel võib tekkida anterograadne amneesia, mille risk suureneb suuremate annuste kasutamisel. Amnestilised toimed võivad olla seotud kohatu käitumisega (vt lõik 4.4).

#### *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. Kirjeldatud on surmaga lõppenud alprasolaami ärajätmise juhtu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Sarnaselt teiste bensodiasepiinidega ei tohiks üleannustamine olla eluohtlik, välja arvatud juhul, kui ravimit kasutatakse kombinatsioonis teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ravimitega (kaasa arvatud alkoholiga). Mis tahes ravimi üleannustamise puhul tuleb meele pida, et kasutatud võib olla mitmeid ravimeid.

Bensodiasepiinide üleannustamine avaldub tavaliselt erineva raskusega kesknärvisüsteemi depressioonina, mis ulatub unisusest koomani. Kergetel juhtudel tekivad unisus, vaimne segasus ja letargia, lihasnõrkus, düsartria; raskematel juhtudel võivad tekkida ataksia, reflekside nõrgenemine, hüpotoonia, hüpotsioon, hingamisdepressioon, harva kooma ja väga harva võib üleannustamine lõppeda surmaga.

*Ravi:* alprasolaami üleannustamise järgselt võib esile kutsuda oksendamise (ühe tunni jooksul), kui patsient on teadvusel, või teha maoloputuse (kaitstes hingamisteid), kui patsient on teadvuseta. Kui mao tühjendamisel ei ole tulemust, tuleb imendumise vähendamiseks manustada aktiivsütt. Erilist tähelepanu tuleb pöörata hingamisele ja südame-veresoonkonna tööle intensiivravi tingimustes.

Juhul, kui on alla neelatud väga suur kogus, võib nimetatud viis olla mõjus ka pika aja möödudes.

Kooma esinemise korral on ravi peamiselt sümptomaatiline, mille käigus tuleks ära hoida sellised komplikatsioonid nagu keele allavajumisest tingitud lämbus või okse sattumine hingamisteedesse. Dehüdratsiooni vältimiseks võib manustada infusioonilahuseid.

Diureesi esilekutsumisel või hemodialüüsil on väiksem mõju.

Vastumürgina võib kasutada flumaseeniili.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

**Farmakoterapeutiline grupp:** anksiolüütikumid, bensodiasepiini derivaadid;

**ATC-kood:** N05BA12

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, mistõttu alprasolaam suurendab GABA aktiivsust.

Nii nagu teistelgi bensodiasepiinidel, on alprasolaamil lisaks anksiolüütilistele omadustele ka rahustav, uinutav, lihaseid lõdvestav ja krampe leevendav toime.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

Alprasolaam imendub kiiresti pärast suukaudset manustamist. Biosaadavus pärast suukaudset manustamist on 80...100%. Ravimi kontsentratsioon plasmas on kõrgeim 1...2 tunni möödudes. Pärast ühekordset manustamist on kontsentratsioon plasmas proportsionaalne manustatud annusega, pärast 0,5...3 mg annuse manustamist on plasmas registreeritud kontsentratsioon 7...40 ng/ml. Korduva, 1,5...10 mg ööpäevase annuse manustamise järel oli keskmine püsiv kontsentratsioon 18,3...100 ng/ml. *In vitro* tingimustes on 80% alprasolaamist seerumivalkudega seostunud. Alprasolaami keskmine poolväärtusaeg on 12...15 tundi.

Sarnasuse tõttu teiste bensodiasepiinidega eeldatakse, et alprasolaam läbib platsentat ja eritub rinnapiima.

Alprasolaam ja selle metaboliidid väljutatakse peamiselt uriiniga. Tähtsaimad alprasolaami metaboliidid uriinis on  $\alpha$ -hüdroksüalprasolaam ja bensofenooni derivaat. Tähtsaimad metaboliidid plasmas on  $\alpha$ -hüdroksüalprasolaam ja 4-hüdroksüalprasolaam. Bensofenooni derivaat on enamasti inaktiivne.  $\alpha$ -hüdroksüalprasolaami bioloogiline aktiivsus on võrreldav alprasolaami omaga, samal ajal kui 4-hüdroksüalprasolaam on umbes 10 korda väiksema aktiivsusega. Nimetatud metaboliitide kontsentratsioon plasmas on väike. Nende elimineerimise poolväärtusaeg paistab olevat samas suurusjärgus alprasolaami vastava väärtusega. Seetõttu on metaboliitide osakaal alprasolaami bioloogilise aktiivsuse tagamisel väga väike.

*Patsientide erigrupid*

Suitsetajatel võib alprasolaami kontsentratsioon olla kuni 50% väiksem kui mittedisetteajatel. Alprasolaami maksimaalne kontsentratsioon ja poolväärtusaeg on asiaatidel ligikaudu 15% ja 25% suuremad kui valge rassi esindajatel. Sugu ei mõjuta alprasolaami farmakokineetikat. Lastel ei ole alprasolaami farmakokineetikat uuritud.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### *Kartsinogeensus, mutageensus*

Katsed rottidel, kus kasutati annuseid, mis ületasid inimesele soovitatava alprasolaami maksimaalse annuse (10 mg/ööpäevas) 150 kordselt, ei leitud tõendeid kartsinogeensususe kohta.

Testid *in vitro* ja *in vivo* ei ole näidanud alprasolaami mutageensusust.

#### *Fertiilsus*

Annused, mis ületasid inimesele soovitatava alprasolaami maksimaalse annuse (10 mg/ööpäevas) 25 kordselt, ei tekitanud rottidel fertiilsuse häireid.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumdokusaat

Naatriumbensoaat

Modifitseeritud tärklis

Mikrokristalliline tselluloos

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Erütrosiini alumiiniumlakkvärv (E127) (0,5 mg tabletid)

Dispergeeritud indigotiinsinine (E 132) (1 mg tabletid).

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25° C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

10 tabletti blisterpakendis, mis on valmistatud PVC-kilest ja alumiiniumfooliumist.

3 blisterpakendit pappkarbis.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

AS Grindeks.

Krustpils iela 53, Riga, LV-1057, Läti.

Tel.: +371 7083205  
Faks: +371 7083505  
e-mail: grindeks@grindeks.lv

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

0,25 mg tabletid: 385202

0,5 mg tabletid: 385102

1 mg tabletid: 385002

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

07.06.2002 / 4.05.2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

09/2011

Ravimiametis kinnitatud augustis 2012