

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alprazolam Orion 0,5 mg, tabletid
Alprazolam Orion 1 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 0,5 mg või 1 mg alprasolaami.
INN. *Alprazolamum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Alprazolam Orion 0,5 mg: üks tablett sisaldab 85,5 mg laktoosi.
Alprazolam Orion 1 mg: üks tablett sisaldab 171 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

0,5 mg tablett: Valge või peaaegu valge, katmata, ovaalne, poolitusjoonega tablett, millel kiri ORN52, mõõtmetega 9x6 mm.

1 mg tablett: Valge või peaaegu valge, katmata, lame, ümmargune, kaldservadega, poolitusjoonega tablett, millel kiri ORN50, läbimõõduga 9 mm.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Paanikahäire.
- Ärevuse sümptomaatiline ravi.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ärevuse sümptomaatiline ravi

Algannus on 0,25 kuni 0,5 mg kolm korda ööpäevas, mis määratakse individuaalselt. Säilitusannus on 0,5 kuni 3 mg ööpäevas jagatuna üksikannusteks.

Eakad patsiendid, maksa- või neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid ja ravimi sedatiivsele toimele tundlikud patsiendid: algannus ja säilitusannus on 0,25 mg 2 kuni 3 korda ööpäevas. Annust võib vajadusel järk-järgult suurendada.

Paanikahäire

Algannus on 0,5 kuni 1 mg enne magamaminekut. Annus tuleb määrata individuaalselt ja seda võib suurendada maksimaalselt 1 mg kaupa iga 3 või 4 päeva järel. Säilitusannus on 3 mg ööpäevas kuni maksimaalselt 6 mg ööpäevas jagatuna 3 kuni 4 üksikannuseks. Mõnedel juhtudel võib annust suurendada kuni 10 mg-ni ööpäevas, mis manustatakse jagatuna üksikannusteks.

Eakad patsiendid, maksa- või neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid ja sedatiivsele toimele tundlikud patsiendid: algannus ja säilitusannus on 0,25 mg 2 kuni 3 korda ööpäevas. Annust võib vajadusel järk-järgult suurendada. Maksimaalne annus on 4,5 mg ööpäevas jagatuna üksikannusteks.

Ravi kestus

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 kuni 12 nädalat, sh ravi järk-järgulise lõpetamise faas.

Uringuandmed toetavad 6-kuulist ravi ärevuse korral ja kuni 8-kuulist ravi paanikahäirete korral.

Ravi lõpetamine

Annust tuleb vähendada järk-järgult. Alprasolaami ööpäevast annust vähendatakse mitte rohkem kui 0,5 mg võrra iga kolmepäevase perioodi jooksul. Üksikud patsiendid võivad vajada veelgi aeglasemat annuse vähendamist.

Lapsed

Alprasolaami ei tohi kasutada alla 18-aastastel patsientidel. Alprasolaami ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel patsientidel ei ole tõestatud.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- *myasthenia gravis*;
- raske hingamispuudulikkus;
- raske uneapnoe;
- raske maksapuudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tolerantsus

Pärast korduvat kasutamist mitme nädala jooksul võib alprasolaami uinutav toime väheneda.

Sõltuvus

Bensodiasepiinide krooniline kasutamine võib põhjustada füüsilist ja vaimset sõltuvust. Sõltuvuse oht suureneb koos annusega ja ravi kestusega. Suurenenud oht esineb ka neil patsientidel, kel on anamneesis alkoholi, narkootikumide või ravimite kuritarvitamine. Ravimsõltuvus võib tekkida terapeutiliste annuste kasutamisel ja/või patsientidel, kellel puuduvad individuaalsed riskitegurid. Ravimsõltuvuse risk suureneb mitme bensodiasepiini kombineeritud kasutamisel, sõltumata anksiolüütilisest või hüpnootilisest näidustusest. Samuti on teatatud kuritarvitamise juhtumitest. Füüsilise sõltuvuse korral kaasnevad ravi katkestamisega ärajätunähud. Ärajätusümptomiteks võivad olla pea- ja lihavalu, tugev ärevus ja pingeline, unehäired, rahutus, segasus ja ärrituvus. Rasketel juhtudel võivad esineda depersonalisatsioon, derealisatsioon, hüperakuusia, tuimus ja torkimistunne jäsemetes, ülitundlikkus valguse, helide ja puudutuste suhtes, hallutsinatsioonid ja krampid. Ärajätunähud võivad tekkida mitu päeva pärast ravi lõppu.

Ravi lõpetamisega seotud ärevus ja pingeline

Ravi katkestamisel võivad sümptomid, mille tõttu üldse ravi bensodiasepiiniga (või sarnase ainega) alustati, kõigepealt ajutiselt taastuda isegi tugevamatenä kui enne ravi alustamist (tagasilöögi sümptomid). Võimalike tagasilöögi sümptomite hulka kuuluvad meeleolu kõikumised, unetus ja

rahutus. Risk ärajätku/tagasilöögi sümptomite tekkeks suureneb kiire annuse vähendamise või järsu ravi lõpetamise korral, mistõttu ravi lõpetamisel on soovitatav annust järk-järgult vähendada.

Ravi kestus

Ravi kestus peaks olema võimalikult lühike (vt lõik 4.2), sõltuvalt näidustusest. Ärevuse ja pinge ravimisel ei tohi ravi maksimaalne kestus ületada 8 kuni 12 nädalat, sh annuse vähendamise periood. Ravi tohib pikendada ainult pärast patsiendi seisundi uut hindamist.

Võib olla oluline, et arst juba ravi alguses selgitaks patsiendile, et ravi ei kesta pikaajaliselt ja kuidas annust ravi lõpus järk-järgult vähendatakse.

Oluline on patsiente ette valmistada tagasilöögisümptomite tekkeks, et nende esinemine ravi katkestamisel põhjustaks nii vähe probleeme kui võimalik.

On leitud, et lühitoimelised bensodiasepiinid võivad põhjustada ärajätusümptomeid isegi annuste manustamise vaheajal, eriti juhul kui kasutatakse suuri annuseid. Pika poolväärtusajaga bensodiasepiinide kasutamisel ei tohiks üle minna lühitoimelistele bensodiasepiinidele, sest nii võivad tekkida ärajätusümptomid.

Amneesia

Nii nagu teised bensodiasepiinid, võib ka alprasolaam põhjustada anterograadset amneesiat. Tavaliselt tekib see mitu tundi pärast ravimi manustamist (vt ka lõik 4.8).

Psühhiaatrilised ja paradoksaalsed reaktsioonid

Rahutuse, agiteerituse, ärrituvuse, vihasööstude, luupainajate, unehäirete süvenemise, hallutsinatsioonide, psühhoside, ebaadekvaatse käitumise, segasuse ja muude käitumishäirete tekke korral tuleb ravimi kasutamine peatada. Paradoksaalsed reaktsioonid esinevad sagedamini lastel ja eakatel patsientidel.

Lapsed

Alprasolaami ei tohi kasutada alla 18-aastastel patsientidel, sest ravimi ohutus ja efektiivsus selles vanuserühmas ei ole tõestatud.

Patsientide erirühmad

Eakaid tuleb eelistatavalt ravida tavapärasest väiksema annusega (vt lõik 4.2). Eakatel ja/või nõrgestatud organismiga patsientidel tuleb alprasolaami kasutada ettevaatusega, et vältida ataksia või ülesedatsiooni teket ning kuna bensodiasepiinide lihaseid lõõgastav toime põhjustab kukkumiste ohtu.

Kroonilise hingamispuudulikkusega patsientidel tuleb hingamist pärssiva toime tõttu kasutada tavapärasest väiksemat annust.

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele on bensodiasepiinid vastunäidustatud, sest bensodiasepiinid võivad soodustada entsefalopaatia teket. Neerukahjustusega või kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientide ravimisel soovitatakse olla ettevaatlik.

Bensodiasepiinid ei ole psühhoside esimeses ravis efektiivsed.

Mõnel latentse depressiooniga patsiendil on teatatud mania episoodidest.

Bensodiasepiinid ei ole raske depressiooni esimeses ravis tõhusad. Raske depressiooniga kaasneva ärevuse raviks ei tohi kasutada bensodiasepiine ainsa ravimina, sest sellised patsiendid võivad sooritada suitsiidi. Ravimi määramisel raske depressiooniga ja suitsidaalsetele patsientidele tuleb rakendada vastavaid ettevaatusabinõusid ja välja kirjutada sobiv hulk ravimit.

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.

Et bensodiasepiinidel võib olla antikolinergilisi kõrvaltoimeid, siis tuleb bensodiasepiine kasutada suure ettevaatusega patsientidel, kellel on äge suletudnurga glaukoom või kellel võib olla kalduvus antikolinergiliste kõrvaltoimete tekkeks.

Bensodiasepiine tuleb suurima ettevaatusega kasutada ka nendel patsientidel, kellel on anamneesis alkoholi, narkootikumide või ravimite kuritarvitamine.

Tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, Lapp'i laktaasi defitsiidi või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Psühhotroopsed ravimid

Kui patsient kasutab samaaegselt teisi psühhotroopseid ravimeid, siis tuleb olla ettevaatlik. Tablettide võtmisel samaaegselt selliste psühhotroopsete ravimitega, nagu antipsühhootikumid (neuroleptikumid), uinutid, rahustid, antidepressandid, narkootilised valuvaigistid, epilepsiavastased ravimid, anesteetikumid ja sedatiivse toimega antihistamiinikumid, võib KNS aktiivsust pärssiv toime tugevneda. Selle ravimi kasutamine samaaegselt narkootiliste valuvaigistitega võib eufooriat süvendada, mis võib omakorda veelgi tugevdada vaimset sõltuvust.

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

Alkohol

Alprasolaami ja alkoholi samaaegne kasutamine tugevdab alprasolaami sedatiivset toimet. See mõjutab patsiendi autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet. Alprasolaami võtmise ajal tuleb alkoholi tarvitamisest hoiduda.

Klosapiin

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

Lihaslõõgastid

Kui patsient kasutab alprasolaami koos lihaslõõgastiga, tuleb teada teavitada, et lihaseid lõõgastav toime on tugevam (kukkumise oht), seda eriti alprasolaamravi alustamisel.

Farmakokineetilised koostoimed

Alprasolaam metaboliseerub teatud maksaensüümide (eriti CYP3A4) vahendusel, seetõttu mõjutavad selle ravimi toimet teised seda ensüümi inhibeerivad ained. Seega on vajalik ettevaatus ja võimalik, et tuleb vähendada alprasolaami annust patsientidel, kes võtavad samaaegselt maksaensüüme inhibeerivaid ravimeid.

CYP3A4 inhibiitorid

Seentevastased ravimid: Itrakonasooli, ketokonasooli ja teiste asooli-tüüpi seentevastaste ravimite (tugevad CYP3A4 inhibiitorid) samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

Eriliselt ettevaatlik tuleb olla ravimi manustamisel samaaegselt selliste CYP3A4 inhibiitoritega, nagu HIV-proteaasi inhibiitorid, fluoksetiin, dekstropropoksüfeen, suukaudsed kontratseptiivid, sertraliin, diltiaseem või makroliidi tüüpi antibiootikumid, nagu erütromütsiin ja troleandomütsiin.

Tugevatoimeline CYP3A4 inhibiitor itrakonasool suurendab alprasolaami AUC-d ja pikendab selle eliminatsiooni poolväärtusaega. Uuringus, kus tervetele vabatahtlikele manustati ööpäevas 200 mg itrakonasooli ja 0,8 mg alprasolaami, suurenes alprasolaami AUC kaks kuni kolm korda ja eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenes kuni ligikaudu 40 tunnini. Täheldatud on ka alprasolaami mõju psühhomotoorsele funktsioonile. Itrakonasool võib tugevdada alprasolaami kesknärvisüsteemi

pärssivat toimet ja itrakonasooli manustamise lõpetamine võib vähendada alprasolaami terapeutilist toimet.

Nefasodoon, fluvoksamiin ja tsimetidiin: Nimetatud toimeaineid (CYP3A4 inhibiitorid) ja alprasolaami tuleb samaaegselt manustada ettevaatusega. Arvestada tuleb alprasolaami annuse võimaliku vähendamise vajadusega.

Nefasodoon inhibeerib alprasolaami CYP3A4 vahendatud oksüdatsiooni, mille tagajärjel alprasolaami kontsentratsioon plasmas kahekordistub ja toime kesknärvisüsteemile tugevneb. Neid ravimeid kombineerides on seetõttu soovitatav vähendada alprasolaami annust poole võrra.

Fluvoksamiinravi pikendab alprasolaami poolväärtusaega 20 tunnilt 34 tunnini ning kahekordistab alprasolaami sisaldust vereplasmas. Neid ravimeid kombineerides soovitatakse kasutada poolt alprasolaami annust.

Tsimetidiin vähendab alprasolaami kliirensit, mis võib alprasolaami toimet tugevdada. Selle koosmõju kliinilist tähendust ei ole veel välja selgitatud.

CYP3A4 indutseerijad

Alprasolaami toime võib nõrgeneda patsientidel, kes võtavad samaaegselt CYP3A4 indutseerijaid nagu rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin või naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*).

Eliminatsioonifaasis sõltub alprasolaami sisaldus plasmas teatud maksaensüümidest (eriti CYP3A4-st), mida vajatakse metabolismiks ja see väheneb neid ensüüme indutseerivate ravimite kasutamise tagajärjel. Naistepuna või teiste CYP3A4 indutseerivate ainete manustamise järsul katkestamisel võivad ilmned alprasolaami üleannustamise nähud.

Alprasolaami mõju teiste ravimite farmakokineetikale

Digoksiin

Digoksiini ja alprasolaami 1 mg ööpäevase annuse samaaegsel kasutamisel on, eriti eakatel patsientidel, täheldatud digoksiini sisalduse suurenemist plasmas. Seetõttu tuleb alprasolaami ja digoksiini üheaegselt kasutavaid patsiente hoolikalt jälgida digoksiini intoksikatsiooni nähtude ja sümptomite suhtes.

Imipramiin ja desipramiin

Alprasolaami samaaegne manustamine (kuni 4 mg ööpäevas) koos imipramiini ja desipramiiniga suurendas nende ainete püsikontsentratsiooni plasmas vastavalt 31% ja 20% võrra. Nende muutuste kliiniline olulisus ei ole veel selge.

Varfariin

Võimalik toime protrombiini ajale ja varfariinile ei ole tõestatud.

Propranolooli ja disulfiraamiga koostoimeid ei leitud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Suur hulk kohortuuringute andmeid näitab, et kokkupuude bensodiasepiiniga esimesel trimestril ei ole seotud suurenenud väärendite riskiga. Mõned varasemad epidemioloogilised juhtkontrolluuringud on siiski leidnud suulaelõhede riski suurenemise. Andmed näitasid, et suulaelõhede riski suurenemine pärast seda, kui ema oli kasutanud bensodiasepiini on väiksem kui 2/1000, võrreldes üldpopulatsioonis oodatava ligikaudse 1/1000-ga.

Suurtes annustes bensodiasepiinravi 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 kuni 3 nädalat. Suurtes annustes võivad vastsündinutel ilmneda 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 poolväärtusaja pikkusest.

Võttes neid andmeid arvesse, võib alprasolaami kasutamist raseduse ajal kaaluda, kui näidustustest ja annustamisest peetakse rangelt kinni.

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

Arst, kes määrab Alprazolam Orion'i fertiilses eas naisele, peab oma patsiente hoiatama, et kui nad plaanivad rasestuda või kui oletatakse rasedust, tuleb arstiga konsulteerida ravi katkestamise osas.

Imetamine

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Alprasolaam mõjutab oluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Isikuid, kelle töö nõuab millegi täpset ja kestvat jälgimist, valmisolekut langetada õigeid otsuseid ja täit kontrolli oma kehaliigutuste üle, tuleb hoiatada, et sedatiivne toime, amneesia, keskendumisvõime vähenemine ja lihaskõrge võivad neid võimeid vähendada. Kui patsient ei ole saanud piisavalt magada, siis oht tähelepanuvõime languseks süveneb.

Patsiente tuleb nimetatud riski suhtes hoiatada ja soovitada neil ravi ajal mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid. Alkoholi tugevdab neid toimeid (vt lõik 4.5).

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedasem bensodiasepiinidega seotud kõrvaltoime on nende sedatiivne toime, mis võib olla seotud ataksia, koordinatsiooni häirete ja segadusega. Tundlikkus nendele toimetele sõltub üksikisikust. Need toimed on annusest sõltuvad ja vähenevad annuse vähendamisel. Eakad on eriti tundlikud sedatiivsele toimele. Bensodiasepiinide rahustav ja koordinatsioonihäireid põhjustav toime on kõige intensiivsem ravi alguses ja nende toimete taluvus areneb jätkuval kasutamisel.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratud järgmiselt:

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)

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Endokriin-süsteemi häired			Hüperprolaktineemia		
Ainevahetus- ja toitumishäired		Söögiisu langus	Anoreksia	Söögiisu suurenemine	
Psühhiaatrilised häired		Depressioon (vt allpool), segasus, akatiisia	Psühhiaatrilised ja paradoksaalsed häired (vt allpool), unetus, ebanormaalne mõtlemine, närvilisus, stimulatsioon, libiido muutused	Sõltuvus (vt allpool)	
Närvisüsteemi häired	Sedatsioon, unisus	Ataksia, koordinatsiooni-	Amneesia (vt allpool), düstoonia,	Tundlikkuse vähenemine,	Autonoomse närvisüsteemi

		häired, mäluhäire, ebaselge kõne, kontsentratsiooni raskused, pearinglus, peavalu, kerge pearinglus	treemor	tähelepanuvõime vähenemine	tasakaalu häired
Silma kahjustused		Hägune nägemine	Nägemishäired, kahelinägemine, silma siserõhu suurenemine		
Südame häired		Tahhükardia, palpitatsioonid			
Vaskulaarsed häired				Hüpotensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Ninakinnisus			
Seedetrakti häired		Seedetrakti häired (kõhukinnisus, kõhulahtisus, iiveldus, suukuivus, süljeerituse suurenemine, neelamishäired)	Oksendamine		
Maksa ja sapiteede häired			Ikterus, normist erinev maksafunktsioon		Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Allergiline dermatiit	Sügelemine	Naha-reaktsioonid	Angioödeem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			Lihasnõrkus		
Neerude ja kuseteede häired			Kusepidamatus, kusepeetus		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Menstruatsiooni-häired, seksuaalfunktsiooni häire		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus, asteenia, ärritatavus			Perifeerne ödeem
Uuringud			Kehakaalu muutused		

Amneesia

Anterograadne amneesia võib tekkida isegi terapeutiliste annuste kasutamisel ja oht suureneb suuremate annuste kasutamisel. Amneesiaga võib kaasneda ebaadekvaatne käitumine (vt ka lõik 4.4).

Depressioon

Bensodiasepiinide kasutamise ajal võib tundlikel isikutel ilmneda varem märkamata jäänud depressioon.

Psühhiaatrilised ja paradoksaalsed reaktsioonid

Rahutus, agiteeritus, ärritatavus, agressiivsus, meelepetted, raevuhood, luupainajad, hallutsinatsioonid, psüühhoosid, ebaadekvaatne käitumine ja teised käitumishäired. Sellised paradoksaalsed reaktsioonid tekivad tõenäolisemalt lastel ja eakatel patsientidel. Paradoksaalsete reaktsioonide korral tuleb ravimi manustamine katkestada.

Sõltuvus

Selle ravimi kasutamine (isegi terapeutilises annuses) võib tekitada füüsilist sõltuvust. Sellest tulenevalt võib ravi katkestamine põhjustada ärajätunähtusid ja taastekkimise sümptomeid (vt ka lõik 4.4). Ilmneda võib ka psüühiline sõltuvus. Registreeritud on kuritarvitamise juhtumeid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Üldandmed toksilisuse kohta

Sarnaselt teistele bensodiasepiinidele ei tohiks ka alprasolaami üleannustamine olla eluohtlik, välja arvatud juhul, kui seda manustatakse koos teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ainetega (sh alkohol). Igasuguse ravimi üleannustamist käsitledes tuleb arvestada võimalusega, et patsient võib olla sisse võetud mitmeid ravimeid. Ravi tuleb vastavalt kohandada.

Sümptomid

Üleannustamisel pärsitakse tavaliselt kesknärvisüsteemi, mille sümptomid ulatuvad uimasusest koomani. Kerge üleannustamise sümptomid on uimasus, segasus ja letargilisus. Raskematel juhtudel esinevad ataksia, hüpotoonia, hüpotensioon ja respiratoorne distress. Harvadel juhtudel esineb kooma ja väga harvadel juhtudel võib üleannustamine põhjustada surma.

Ravi

Vahetult pärast ravimi sissevõtmist on teadvusel patsientidel soovitatav oksendamist esile kutsuda või teadvuseta patsientidel alternatiivina teha maoloputust, samaaegselt hingamisteid intubatsiooni abil toetades. Kui mao tühjenemine ei paranda patsiendi seisundit, tuleb manustada aktiivsütt ja vajadusel jätta see makku koos laksatiiviga. See võib efektiivne olla ka pika aja möödudes, juhul kui sissevõetud annus on teadaolevalt suur. Forsseeritud diureesist või hemodialüüsist kasu ei ole.

Flumaseeniilist võib antidoodina abi olla, kui seda manustatakse vastavalt juhiste, pöörates erilist tähelepanu vastunäidustustele ja ettevaatusabinõudele.

Koomas patsientide ravi on peamiselt sümptomaatiline. Rakendada tuleb sobivaid meetmeid vältimaks selliseid tüsistusi nagu keele allavajest tingitud asfüksia või okse aspireerimine. Intravenoosne hüdreerimine võib aidata dehüdratatsiooni vältida.

Elutähtsate funktsioonide, eriti hingamise toetamine on eriti oluline, kui üleannustamisel on kasutatud ka teisi sedatiivseid ravimeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: bensodiasepiini derivaadid
ATC-kood: N05BA12

Toimemehhanism

Sarnaselt teistele bensodiasepiinidele on ka alprasolaamil suur afiinsus bensodiasepiinide seondumiskohtade suhtes ajus.

Farmakodünaamilised toimed

Suur afiinsus võimendab gamma-aminovõihappe (GABA) pre- ja post-sünaptilist inhibeerivat toimet kesknärvisüsteemis.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Alprasolaam on anksiolüütiline toimeaine. Lisaks anksiolüütilistele omadustele on alprasolaamil sarnaselt teistele bensodiasepiinidele ka sedatiivne, uinutav, lihaseid lõõgastav ja krambivastane toime.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Alprasolaam imendub kiiresti pärast suukaudset manustamist. Suukaudselt manustatud alprasolaami biosaadavus on 80% või rohkem. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 1 kuni 2 tundi pärast suukaudset manustamist.

Jaotumine

Ühekordse manustamisega saavutatav alprasolaami plasmakontsentratsioon on otseselt sõltuvuses manustatud annusest. Kui manustatav annus on 0,5 mg kuni 3 mg, siis maksimaalne plasmakontsentratsioon on 8 kuni 37 nanogrammi/ml. 1,5 mg kuni 10 mg ööpäevase annuse korral manustamisel oli keskmine tasakaalukontsentratsioon 18,3 kuni 100 nanogrammi/ml. Ligikaudu 70% alprasolaamist seondub *in vitro* plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Uriinis leiduvatest alprasolaami metaboliitidest on olulisimad alfahüdroksüalprasolaam ja bensofenooderivaat. Plasmas on peamisteks metaboliitideks alfahüdroksüalprasolaam ja 4-hüdroksüalprasolaam. Alprasolaami metabolism toimub peamiselt CYP3A4 kaudu.

Bensodiasepiini derivaat on praktiliselt inaktiivne. Alfahüdroksüalprasolaami bioloogiline aktiivsus on võrreldav alprasolaami bioloogilise aktiivsusega, samas kui 4-hüdroksüalprasolaam on ligikaudu 10 korda vähem aktiivne.

Nende metaboliitide sisaldus vereplasmas on madal. Nende poolväärtusajad sarnanevad alprasolaamiga. Seetõttu mõjutavad metaboliidid alprasolaami bioloogilist aktiivsust vaid vähesel määral.

Eritumine

Alprasolaami keskmine poolväärtusaeg on 12 kuni 15 tundi. Alprasolaam ja selle metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga.

Eakad

Eakatel võib keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg pikeneda (ligikaudu 16 h).

Maksakahjustus

Maksakahjustus pikendab alprasolaami keskmist eliminatsiooni poolväärtusaega (ligikaudu 19 h).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidele 24 kuu vältel manustatud alprasolaam põhjustas selgelt annusest sõltuval viisil nii emas- kui ka isasloomadel kataraktide ja sarvkesta vaskularisatsioonide arvukuse suurenemist.

Korduvannuse toksilisuse uuringus (kestusega 12 kuud) manustati koertele suuri suukaudseid annuseid, mille tagajärjel tekkisid krambihood, mis olid mõnedel juhtudel surmavad. Selle leiu tähtsus inimesele ei ole teada.

Rottidel annuses kuni 30 mg/kg/ööpäevas (150-kordne inimeste maksimaalne ööpäevane annus 10 mg) ja hiirtel annuses kuni 10 mg/kg/ööpäevas (50-kordne inimeste maksimaalne ööpäevane annus) läbi viidu kartsinogeensuse uuringutest ei saadud viiteid kartsinogeensele toimele.

Alprasolaami suurte annuste manustamine rottidele ja küülikutele suurendas väärarengute ja lootesurmade arvu.

Alprasolaam ei olnud mutageenne roti mikrotouma testis annustes kuni 100 mg/kg, mis ületab 500-kordselt inimese maksimaalset soovitatavat ööpäevast annust 10 mg. Alprasolaam ei olnud mutageenne ka *in vitro*.

Alprasolaam ei põhjustanud fertiilsuse kahjustust rottidel annustes kuni 5 mg/kg/päevas, mis ületab 25-kordselt inimese maksimaalset soovitatavat ööpäevast annust.

Hiirte ja rottide loodete ekspositsiooni bensodiasepiinidele, sh alprasolaamile, on seostatud muutustega järglaste postnataalses käitumises. Nende muutuste võimalik tähendus inimestele ei ole selge.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Maisitärklis
Želatiin
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) purk, kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) keeratav kork:20, 30, 50 ja 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo

Soome

8. MÜÜGILOA NUMBRID

0,5 mg: 723810

1 mg: 723610

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.12.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2014