

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

VALEANS 0,25 mg Capsule rigide
VALEANS 0,5 mg Capsule rigide
VALEANS 1 mg Capsule rigide
VALEANS 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione
Alprazolam

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VALEANS 0,25 mg capsule rigide
VALEANS 0,50 mg capsule rigide
VALEANS 1 mg capsule rigide
VALEANS 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

VALEANS 0,25 mg capsule rigide

Una capsula contiene:

Principio attivo:

Alprazolam mg 0,25
in 2 compresse da 0,125 mg cadauna

VALEANS 0,50 mg capsule rigide

Una capsula contiene:

Principio attivo:

Alprazolam mg 0,50
in 2 compresse da 0,25 mg cadauna

Eccipienti con effetti noti: colorante E110 giallo arancio S.

VALEANS 1 mg capsule rigide

Una capsula contiene:

Principio attivo:

Alprazolam mg 1
in 2 compresse da 0,5 mg cadauna

VALEANS 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione

1 ml contiene:

Principio attivo:

Alprazolam mg 0,75
10 gocce contengono 0,25 mg di alprazolam.

Eccipienti con effetti noti: etanolo

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide per uso orale.

Gocce orali, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa.

Attacchi di panico con o senza agorafobia.

Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a grave disagio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio ottimale dell'alprazolam va individualizzato a seconda della gravità dei sintomi e della risposta soggettiva del paziente.

Le indicazioni posologiche riportate dovrebbero coprire le esigenze della maggior parte dei pazienti. Qualora fosse necessario un dosaggio più elevato le dosi vanno aumentate gradualmente per evitare rischi di effetti collaterali. In questi casi è consigliabile aumentare prima la dose serale di quella diurna, tranne nei pazienti affetti da agorafobia e/o disturbo da attacchi di panico. In tal caso si veda il paragrafo dedicato.

In generale i pazienti mai trattati con psicofarmaci richiedono dosi minori rispetto a quei pazienti precedentemente trattati con ansiolitici o sedativi, antidepressivi, ipnotici o a pazienti alcolisti cronici.

Si consiglia di usare sempre la dose più bassa per evitare il rischio di sedazione residua o atassia.

In caso di effetti collaterali già con la somministrazione iniziale si consiglia di diminuire il dosaggio.

Il trattamento dovrebbe essere il più breve possibile.

I pazienti dovrebbero essere rivalutati regolarmente e la necessità di un trattamento continuato dovrebbe essere valutata attentamente, particolarmente se il paziente è senza sintomi.

La dose massima non deve essere superata.

La dose serale del farmaco deve essere assunta appena prima di andare a letto.

Ansia

La dose iniziale varia da 0,25 mg a 0,50 mg 3 volte al dì.

Questo dosaggio verrà aumentato secondo le esigenze del paziente fino ad un massimo di 4 mg al giorno in somministrazioni suddivise; la durata complessiva del trattamento, generalmente, non dovrebbe superare le 8 - 12 settimane compreso il periodo di sospensione graduale.

In determinati casi, può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in tal caso, ciò non deve avvenire senza una rivalutazione della condizione del paziente da parte dello specialista.

Nei pazienti anziani, in pazienti con epatopatia grave o in presenza di malattie organiche debilitanti si consiglia di iniziare con 0,25 mg 2-3 volte al giorno e di aumentare in caso di necessità, solo se tollerato.

Il trattamento può essere effettuato anche utilizzando la confezione in gocce: 10 gocce (10 tacche) corrispondono a 0,25 mg - 20 gocce (20 tacche) corrispondono a 0,50 mg.

Agorafobia e disturbo da attacchi di panico

Nei pazienti con agorafobia associata ad attacchi di panico o con disturbo da attacchi di panico con o senza evitamento fobico, la dose iniziale è di 0,5-1 mg, somministrata prima di coricarsi, per uno o due giorni. La dose dovrebbe quindi essere adattata secondo la risposta del singolo paziente. Gli incrementi del dosaggio non devono superare 1 mg ogni 3 o 4 giorni. Gli incrementi di dosaggio possono essere effettuati dapprima a mezzogiorno, poi al mattino e infine nel pomeriggio/sera fino al raggiungimento di uno schema posologico 3 o 4 volte al giorno per una durata non superiore a 8 mesi.

In uno studio multicentrico internazionale che ha coinvolto un elevato numero di pazienti, la dose media giornaliera è stata di 5,7 mg/die; soltanto in alcuni rari casi è stato necessario raggiungere 10 mg/die.

Il trattamento può essere effettuato anche utilizzando la confezione in gocce: 20 gocce (20 tacche) corrispondono a 0,50 mg - 40 gocce (40 tacche) corrispondono a 1 mg.

Interruzione della terapia

Come buona regola clinica, la somministrazione deve essere sospesa gradualmente.

Si suggerisce di ridurre il dosaggio giornaliero di non più di 0,5 mg ogni tre giorni. Alcuni pazienti possono richiedere una riduzione ancora più graduale (vedere paragrafo 4.4 "avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Uso pediatrico:

La sicurezza e l'efficacia di alprazolam non sono state stabilite nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni, pertanto l'uso di alprazolam non è raccomandato

Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Valeans 0,25 mg - 0,5 mg - 1 mg capsule rigide

Per la somministrazione di metà dose aprire la capsula ruotandone leggermente un'estremità e assumere una delle due compresse ivi contenute.

Conservare l'altra compressa nella capsula richiusa, che potrà essere, compreso l'involucro, ingerita come tale la volta successiva.

Valeans 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione

Una tacca dell'asta graduata del dosagocce corrisponde a una goccia di Valeans gocce orali, soluzione e a 0,025 mg di Alprazolam.

Valeans gocce orali, soluzione può essere somministrato anche diluito in acqua.

a. Per la somministrazione di Valeans gocce, mantenere il flacone verticale, aspirare lentamente la soluzione sollevando l'asta

- graduata del dosagocce fino alla tacca corrispondente alla quantità di gocce desiderate
- b. Svitare la capsula, premendo contemporaneamente sui lati opposti non zigrinati della capsula
 - c. Svotare il dosagocce, eventualmente nel bicchiere contenente acqua, spingendo lentamente la testa dell'asta fino a fine corsa.
 - d. Riavvitare la capsula sul flacone

4.3 Controindicazioni

Valeans è controindicato in pazienti con una nota ipersensibilità alle benzodiazepine, all'alprazolam o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. L'alprazolam è, inoltre, controindicato in pazienti affetti da glaucoma acuto ad angolo chiuso. Il prodotto può essere usato nei pazienti con glaucoma ad angolo aperto che ricevono una terapia appropriata. Le benzodiazepine sono inoltre controindicate in pazienti con miastenia gravis, grave insufficienza respiratoria, grave insufficienza epatica e sindrome da apnea notturna

Non somministrare ai bambini e agli adolescenti, nel primo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento.

4.4 Avvertenze Speciali e precauzioni d'impiego

Tolleranza

Dopo un uso ripetuto per alcune settimane può manifestarsi una perdita di efficacia delle benzodiazepine relativamente agli effetti ipnotici.

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; esso è maggiore in pazienti con una storia di abuso di stupefacenti o alcool.

La dipendenza può verificarsi a dosi terapeutiche e/o in pazienti senza nessun fattore di rischio individuale. Il rischio di dipendenza aumenta con l'uso concomitante di diverse benzodiazepine a prescindere dall'indicazione ansiolitica o ipnotica. Sono stati riportati anche casi di abuso.

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, la sospensione brusca del trattamento sarà accompagnata dai sintomi da astinenza.

Questi possono consistere in cefalee, dolori muscolari, ansia di estrema gravità, tensione, irrequietezza, confusione ed irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o convulsioni epilettiche

Insonnia o ansia di rimbalzo

All'interruzione del trattamento può presentarsi una sindrome transitoria in cui i sintomi che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine ricorrono in forma aggravata.

Può essere accompagnata da altre reazioni, compresi i cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno. Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si consiglia di diminuire gradualmente il dosaggio.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione) e nel caso dell'ansia non deve superare le 8 - 12 settimane, compreso il periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questo periodo non deve avvenire senza un'accurata rivalutazione della situazione clinica. Può essere utile informare il paziente quando il trattamento è iniziato che esso sarà di durata limitata e spiegare precisamente come il dosaggio deve essere diminuito progressivamente.

Inoltre è importante che il paziente sia informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, al fine di minimizzare la reazione ansiosa che l'eventuale comparsa di tali sintomi potrebbe scatenare alla sospensione del medicinale.

E' accertato che, nel caso di benzodiazepine con una breve durata di azione, possono comparire sintomi da astinenza nell'intervallo tra una dose e l'altra, particolarmente per dosaggi elevati.

Quando si usano benzodiazepine con una lunga durata di azione è importante avvisare il paziente che è sconsigliabile il cambiamento improvviso con una benzodiazepina a breve durata di azione, poiché possono comparire sintomi da astinenza.

Interruzione del trattamento

Come con ogni altra benzodiazepina, il dosaggio di alprazolam deve essere ridotto gradualmente dal momento che l'interruzione brusca o troppo veloce può portare alla comparsa di sintomi da astinenza (vedi "Dipendenza" al paragrafo 4.4).

I sintomi da astinenza possono includere lieve disforia e insonnia o presentarsi come sindromi maggiori con crampi muscolari e addominali, vomito, sudorazione, tremori e convulsioni.

Inoltre possono verificarsi crisi di astinenza in seguito a rapida diminuzione o interruzione brusca della terapia con alprazolam (vedi "Interruzione della terapia" al paragrafo 4.2).

Questi sintomi, specialmente i più gravi, sono generalmente più comuni in quei pazienti che sono stati trattati con dosi eccessive per prolungati periodi di tempo. Comunque, sintomi da astinenza sono stati segnalati anche a seguito di brusca interruzione della somministrazione di dosaggi terapeutici di benzodiazepine. Pertanto l'interruzione brusca deve essere evitata e deve essere prescritta una riduzione graduale del dosaggio (vedi 4.2 Posologia e modo di somministrazione)

Durante la sospensione del farmaco in pazienti affetti da disturbo da attacchi di panico, a volte si possono osservare sintomi legati alla ricomparsa degli attacchi di panico che simulano quelli tipici da astinenza.

Amnesia

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda. Ciò accade più spesso parecchie ore dopo l'ingestione del farmaco.

Reazioni psichiatriche e paradosse

E' noto che l'uso di benzodiazepine può indurre reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale deve essere sospeso. Tali reazioni sono più frequenti nei bambini e negli anziani.

Gruppi specifici di pazienti

La sicurezza e l'efficacia di alprazolam non sono state stabilite nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni, pertanto l'uso di alprazolam non è raccomandato

Pazienti Anziani

I dosaggi indicati per gli anziani sono più bassi rispetto a quelli per gli adulti (vedi 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Si raccomanda di applicare il principio della dose efficace più bassa nei pazienti anziani e/o debilitati per evitare il rischio di sedazione residua o atassia.

Le benzodiazepine e i prodotti correlati devono essere usati con estrema cautela negli anziani a causa del rischio di sedazione e / o debolezza muscolo scheletrica che può provocare cadute, spesso con gravi conseguenze in questa popolazione.

Egualemente, dosaggi ridotti sono indicati nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria.

Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti con danno renale o insufficienza epatica da leggera a moderata, mentre le benzodiazepine non sono indicate nei pazienti con grave insufficienza epatica in quanto possono precipitare l'encefalopatia.

Le benzodiazepine non sono indicate come trattamento primario della malattia psicotica.

Le benzodiazepine non devono essere usate come unico trattamento della depressione o dell'ansia associata alla depressione (aumentano il rischio di suicidio in questi pazienti).

Nei pazienti che presentano depressione maggiore o ansia associata alla depressione, le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino simili non devono essere usate come unico trattamento della depressione o dell'ansia associata alla depressione, poiché possono precipitare o aumentare il rischio di suicidio in questi pazienti.

Pertanto alprazolam in pazienti gravemente depressi o con tendenze suicide deve essere somministrato con le dovute precauzioni e prescritto in confezione appropriata.

L'alprazolam non dovrebbe essere usato in quei pazienti nei quali la depressione è caratterizzata da rallentamento psicomotorio; in pazienti affetti da depressione endogena, bipolare o con sintomi psicotici.

L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico ad evitare inattesi effetti da interazione. Come con altri farmaci psicotropi, l'alprazolam in pazienti gravemente depressi o con tendenze suicide deve essere somministrato con le dovute precauzioni e prescritto in confezione appropriata.

Dal momento che nel disturbo da attacchi di panico si osserva un'associazione con la patologia depressiva, primaria o secondaria, con aumento dei casi di suicidio nei pazienti non trattati, è importante che la medesima precauzione sia presa quando l'alprazolam è impiegato per il trattamento dei pazienti con disturbo da attacchi di panico analogamente all'uso di un qualsiasi farmaco psicotropo nel trattamento di pazienti depressi o di quelli in cui si sospetta ideazione o tentativo di suicidio.

Le benzodiazepine devono essere usate con estrema cautela in pazienti con una storia di abuso di stupefacenti o alcool (vedi paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione).

Pazienti che abitualmente abusino di alcool e/o sostanze stupefacenti, quando in trattamento con benzodiazepine devono essere tenuti sotto stretto controllo medico, a causa della predisposizione di tali soggetti all'assuefazione e alla dipendenza.

Per lo stesso motivo i pazienti devono essere avvertiti dei pericoli connessi con la contemporanea assunzione di alcool o di altri farmaci aventi azione depressiva sul SNC.

VALEANS 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione contiene il 23 vol % di etanolo, corrispondente a 0,24 g di alcool per dose massima (pari a 40 gocce - 1 mg), equivalenti a 6,2 ml di birra e a 2,6 ml di vino. Dannoso per gli alcolisti. Tenere in considerazione la presenza di alcool per donne in gravidanza e durante l'allattamento, e per gruppi di pazienti ad alto rischio quali quelli affetti da epatopatie o epilessia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le benzodiazepine producono effetti depressivi aggiuntivi sul SNC quando somministrate in concomitanza di alcool o altri farmaci aventi azione depressiva sul SNC.

L'assunzione concomitante di alcool va evitata. L'effetto sedativo può essere aumentato quando il medicinale è assunto congiuntamente all'alcool. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari.

Particolare attenzione deve essere usata con i farmaci ad azione deprimente respiratoria come gli oppioidi (analgesici, sedativi della tosse, trattamenti sostitutivi).

Alprazolam deve essere usato con cautela in combinazione con altri deprimenti del SNC. Associazione con farmaci che deprimono il SNC: l'effetto depressivo centrale può aumentare nei casi di uso concomitante di antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici e antistaminici-H₁ sedativi.

Nel caso di analgesici narcotici può verificarsi un aumento dell'effetto euforizzante del narcotico con aumento della dipendenza psichica.

Interazioni farmacocinetiche possono verificarsi quando alprazolam viene somministrato insieme a farmaci che inibiscono l'enzima epatico CYP3A4 causando aumenti di livelli plasmatici di Alprazolam. In minor grado, questo si applica anche alle benzodiazepine metabolizzate soltanto per coniugazione.

La co-somministrazione di alprazolam con potenti inibitori del CYP3A4 come antifungini azolici (ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo), inibitori della proteasi o di alcuni macrolidi (eritromicina, claritromicina, telitromicina) deve essere effettuata con cautela e deve essere presa in considerazione una riduzione sostanziale della dose.

Le concentrazioni plasmatiche allo steady state di imipramina e desipramina aumentano rispettivamente del 31% e del 20% a seguito di somministrazione concomitante di alprazolam in dosi fino a 4 mg/die.

Sono state descritte interazioni cinetiche tra le benzodiazepine ed altri farmaci. Per esempio la clearance dell'alprazolam e di alcune altre benzodiazepine può essere diminuita dalla somministrazione concomitante di cimetidina o antibiotici macrolidi.

Il significato clinico di questi effetti non è stato definito.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

I dati relativi alla teratogenicità e agli effetti sullo sviluppo postnatale e il comportamento a seguito del trattamento con benzodiazepine sono incoerenti.

Gravidanza

Una grande quantità di dati basati su studi in coorte indicano che l'esposizione alle benzodiazepine durante il primo trimestre non è associata ad un aumento del rischio di malformazioni maggiori. Tuttavia, alcuni primi studi epidemiologici caso controllo hanno evidenziato un aumentato rischio di schisi orale. I dati hanno indicato che il rischio di avere un bambino con una schisi orale, dopo un'esposizione materna alle benzodiazepine è inferiore a $2/1000$ a fronte di un tasso atteso per tali difetti di circa $1/1000$ nella popolazione generale. Il trattamento con benzodiazepine a dosi elevate, durante il secondo e/o il terzo trimestre di gravidanza, ha rivelato una diminuzione di movimenti attivi fetali e una variabilità del ritmo cardiaco fetale.

Quando il trattamento deve essere somministrato per ragioni mediche durante l'ultima parte della gravidanza, anche a basse dosi, si possono osservare i sintomi della sindrome "floppy infant" quali ipotonia assiale e problemi di suzione o ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria dovuti all'azione del farmaco che portano ad un ridotto aumento di peso. Questi segni sono reversibili, ma possono durare da 1 a 3 settimane, secondo l'emivita media del prodotto. Dosi elevate possono causare effetti nel neonato quali depressione respiratoria o apnea, ipotermia, ipotonia.

Inoltre, i sintomi da astinenza neonatale come ipereccitabilità, agitazione e tremore si possono osservare alcuni giorni dopo la nascita, anche se non si osserva la sindrome "floppy infant". La comparsa di sintomi di astinenza dopo la nascita dipende dal tempo di dimezzamento del prodotto.

Tenendo conto di questi dati l'uso di Alprazolam durante la gravidanza può essere preso in considerazione solo se le indicazioni terapeutiche e la posologia sono rigorosamente rispettati.

E' stato riportato che neonati esposti alle benzodiazepine durante le fasi avanzate della gravidanza, durante la fine del terzo trimestre di gravidanza o durante il travaglio mostrano la sindrome "floppy infant" o i sintomi di astinenza neonatale.

A causa di potenziali rischi di malformazioni congenite, già osservate con altre benzodiazepine, non somministrare alprazolam nel primo trimestre di gravidanza.

Se il trattamento con alprazolam è necessario durante l'ultimo periodo della gravidanza, si raccomanda di evitare la somministrazione di alte dosi e di monitorare nel neonato i sintomi di astinenza e la sindrome floppy infant.

Allattamento

Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, esse non devono essere somministrate alle madri che allattano al seno.

Fertilità

Se il prodotto viene prescritto ad una donna in età fertile, la paziente deve essere avvertita dell'opportunità di contattare il suo medico per interrompere l'assunzione del prodotto nel caso intenda iniziare una gravidanza o sospetti di essere incinta

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La sedazione, l'amnesia, la ridotta capacità di concentrazione e la ridotta funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare e utilizzare macchinari. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedi 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione).

Dato l'effetto depressivo sul SNC dell'alprazolam, i pazienti in trattamento con il farmaco devono essere avvertiti che potrebbe essere per loro pericoloso dedicarsi ad attività che richiedano una completa attenzione mentale, quale lavorare a macchinari pericolosi o guidare autoveicoli, fino a che non sia possibile escludere per ogni paziente l'insorgenza di sonnolenza o vertigini.

4.8 Effetti indesiderati

Durante il trattamento con alprazolam sono stati osservati e riportati i seguenti effetti indesiderati con le seguenti frequenze: molto comune ($\geq 1 / 10$), comune ($\geq 1 / 100$, $<1 / 10$), non comune ($\geq 1 / 1.000$ a $<1 / 100$), raro ($\geq 1 / 10.000$ a

<1 / 1.000), molto raro (<1 / 10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per Sistemi e Organi MedDRA	Frequenza	Effetto indesiderato
Patologie endocrine	Non comune	Iperprolattinemia
Patologie dell'occhio	Comune Raro	Annebbiamento della vista Diplopia
Patologie gastrointestinali	Comune Non comune	Stipsi, nausea Vomito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune Non nota	Astenia, irritabilità Edema periferico
Patologie epatobiliari	Non Comune Non nota	Alterazioni della funzionalità epatica, ittero Epatiti
Indagini	Non Comune	Variazioni ponderali, aumento della pressione intraoculare
Disturbi psichiatrici	Comune Non comune	Confusione, depressione Allucinazioni, collera, aggressività, comportamento ostile, ansia, agitazione, cambiamenti nella libido, insonnia, pensieri anomali, nervosismo, iperattività psicomotoria, alterazioni della sfera intellettuale.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Debolezza muscolare
Patologie del sistema nervoso	Molto comune Comune	Sedazione, sonnolenza, disartria, capogiri, cefalea Atassia, disturbi della coordinazione,

	Non comune Rari Non nota	compromissione della memoria, difficoltà di linguaggio, difficoltà di concentrazione vertigini Amnesia, distonia, tremore, variazioni dell'umore Eccitazione Squilibrio del sistema nervoso autonomo
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non Comune	Disfunzioni sessuali, irregolarità nel ciclo mestruale
Patologie renali e urinarie	Non comune	Incontinenza, ritenzione urinaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuzione dell'appetito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non Comune Non Nota	Dermatiti Angioedema

Meno frequentemente è stata segnalata iperattività del sistema nervoso autonomo.

Come con altre benzodiazepine si possono manifestare in rari casi reazioni paradosse quali: agitazione e confusione. Inoltre si possono osservare: riduzione delle risposte emotive e della vigilanza.

Associata all'impiego di ansiolitici benzodiazepinici, alprazolam compreso, è stata inoltre segnalata anoressia. Gli eventuali effetti indesiderati dell'alprazolam vengono osservati generalmente all'inizio del trattamento e solitamente si risolvono con il proseguimento della terapia o riducendo le dosi.

Amnesia

Amnesia anterograda può verificarsi anche ai dosaggi terapeutici; il rischio aumenta ai dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento (vedi 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Depressione

Uno stato depressivo preesistente può essere smascherato durante l'uso prolungato di benzodiazepine.

Reazioni psichiatriche e paradosse

Le benzodiazepine o i composti benzodiazepino-simili possono causare reazioni come: irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, deliri, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamenti inappropriati.

Tali reazioni possono essere abbastanza gravi: sono più frequenti nei bambini e negli anziani.

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può provocare fenomeni di rimbalzo o di astinenza (vedi 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso). Può verificarsi dipendenza psichica. E' stato segnalato abuso di benzodiazepine.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio si manifestano come aumento della sua attività farmacologica, soprattutto atassia e sonnolenza. Come per le altre benzodiazepine una dose eccessiva non dovrebbe costituire rischio per la vita, a meno che non vi sia assunzione concomitante di altri deprimenti del SNC (incluso l'alcool).

Nel trattamento del sovradosaggio di qualsiasi farmaco, deve essere considerata la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze.

A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale, si deve indurre il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente o intraprendere il lavaggio gastrico con protezione delle vie respiratorie se il paziente è privo di conoscenza.

Se non si osserva miglioramento con lo svuotamento dello stomaco, si deve somministrare carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Si deve prestare particolare attenzione alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia intensiva. Il sovradosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del SNC che varia dalla sonnolenza al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono sonnolenza, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

Il flumazenil può essere un utile antidoto.

Esperimenti effettuati in animali indicano che dopo una dose massiva per via endovenosa di alprazolam (oltre 195 mg/Kg; più di 975 volte la massima dose giornaliera nell'uomo) può manifestarsi collasso cardiocircolatorio.

Gli animali furono trattati con ventilazione meccanica ed infusione endovenosa di noradrenalina. Altri esperimenti su animali hanno dimostrato che l'emodialisi e la diuresi forzata sono di scarsa utilità nel trattamento del sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: derivati benzodiazepinici; Codice ATC: N05BA12

Valeans contiene come principio attivo alprazolam, una triazolo-benzodiazepina.

Alprazolam è efficace nei disturbi d'ansia e nel disturbo da attacchi di panico.

Alprazolam si lega al sito GABAergico delle benzodiazepine sinergizzando l'attività del GABA, neurotrasmettitore di tipo inibitorio, determinando così una riduzione dell'eccitazione neuronale. Questa caratteristica conferisce alla molecola proprietà ansiolitiche - ipnotiche - sedative.

Studi clinici in volontari sani hanno dimostrato che dosi singole fino a 4 mg producono degli effetti che possono essere considerati estensioni della sua attività farmacologica.

Non sono stati osservati effetti significativi sul sistema cardiovascolare o sull'apparato respiratorio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale l'alprazolam viene rapidamente assorbito. Le massime concentrazioni plasmatiche si ottengono da 1 a 2 ore dopo la somministrazione del farmaco.

I livelli plasmatici sono proporzionali alla dose; nell'arco di dosi tra 0,5 e 3 mg, si rilevano picchi plasmatici da 8 a 37 ng/ml.

L'emivita media dell'alprazolam nell'adulto sano è di 11,2 ore (intervallo 6,3-26,9 ore).

I principali metaboliti sono l'alfa-idrossialprazolam ed un benzofenone.

L'attività biologica dell'idrossialprazolam è circa la metà di quella dell'alprazolam. Il benzofenone è inattivo.

I livelli plasmatici di questi metaboliti sono estremamente bassi, tuttavia le loro emivite sono dello stesso ordine di grandezza di quella dell'alprazolam.

L'alprazolam ed i suoi metaboliti vengono escreti principalmente con le urine. L'alprazolam non influenza il tempo di protrombina o i livelli plasmatici di warfarin nei volontari ai quali il warfarin è stato somministrato oralmente.

In *vitro* l'alprazolam si lega per circa l'80% alle proteine sieriche.

Dopo somministrazione nel topo femmina gravida dell'alprazolam C14, la radioattività si distribuiva uniformemente nei feti in concentrazioni di C14

approssimativamente uguali a quelle presenti nel sangue e nel muscolo scheletrico della madre.

Differenze nella cinetica e nel metabolismo delle benzodiazepine sono state osservate in diverse condizioni patologiche, comprendenti alcolismo ed anomalie della funzionalità epatica e renale, così come nel paziente geriatrico.

In soggetti anziani sani, l'emivita media dell'alprazolam è di 16,3 ore (intervallo 9-26,9 ore). In donne sane l'assunzione concomitante di anticoncezionali orali prolunga l'emivita dell'alprazolam (emivita media: 12,4 ore). Anche la concomitante assunzione di cimetidina allunga l'emivita media dell'alprazolam (16,6 ore).

In pazienti con epatopatia alcolica l'emivita dell'alprazolam varia da 5,8 a 65,3 ore con una media di 19,7 ore. In soggetti obesi l'intervallo di emivita del farmaco varia da 9,9 a 40,4 ore, in media 21,8 ore.

In considerazione della similarità dell'alprazolam con le altre benzodiazepine, si ipotizza che il farmaco attraversi la placenta e venga escreto nel latte materno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati di tossicità acuta relativi all'animale da esperimento sono i seguenti:

<i>Specie animale</i>	<i>Somministrati one</i>	<i>DL₅₀ (mg/Kg)</i>
Topo	i.p.	500
Ratto	p.o.	2171
Ratto	i.p.	819

Negli studi di tossicità a lungo termine condotti su ratti trattati oralmente per 2 anni con alprazolam alle dosi di 3, 10, 30 mg/Kg/die (da 15 a 150 volte la dose massima impiegata nell'uomo), fu osservata una tendenza all'aumento dell'incidenza di cataratte correlato alla dose, nelle femmine ed una tendenza alla comparsa di vascolarizzazione corneale, anch'essa correlata alla dose, nei maschi. Tali lesioni apparvero solo dopo 11 mesi dall'inizio del trattamento.

Studi condotti sull'animale da esperimento (ratto e coniglio) hanno indicato che l'alprazolam non è teratogeno e non influenza la fertilità.

Le prove di carcinogenesi e di mutagenesi sono risultate negative.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

VALEANS 0,25 mg

Silice, Talco, Calcio fosfato bibasico diidrato, Carbosimetilamido sodico A, Cellulosa microgranulare, Magnesio stearato, E 127 Eritrosina, E 132 Indigotina, Alluminio ossido idrato, Gelatina.

VALEANS 0,50 mg

Silice, Talco, Calcio fosfato bibasico diidrato, Carbossimetilamido sodico A, Cellulosa microgranulare, Magnesio stearato, E 110 Giallo arancio S, Alluminio ossido idrato, Gelatina.

VALEANS 1 mg

Silice, Talco, Calcio fosfato bibasico diidrato, Carbossimetilamido sodico A, Cellulosa microgranulare, Magnesio stearato, Gelatina.

VALEANS 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione

Saccarina sodica, Menta essenza, Glicole propilenico, Etanolo (96%), Acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità VALEANS 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

6.3 Periodo di validità

VALEANS 0,25 mg 0,50 mg 1 mg capsule rigide, VALEANS 0,75 mg/ml gocce orali
3 anni.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

VALEANS 0,75 mg/ml gocce orali: Dopo la prima apertura del flacone: 45 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Valeans 0,25 mg-0,5 mg-1 mg capsule rigide

Blister opachi confezionati unitamente al foglio illustrativo in astucci di cartone.

VALEANS® 0,25 mg - 24 capsule

VALEANS® 0,50 mg - 24 capsule

VALEANS® 1 mg - 24 capsule

Valeans 0,75 mg/ml gocce orale, soluzione

Flacone da 30 ml di polietilene con dosagocce graduato e chiusura a prova di bambino confezionato, unitamente al foglio illustrativo, in astucci di cartone.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

VALEAS s.p.a. - Industria Chimica e Farmaceutica - Via Vallisneri, 10 - 20133 Milano.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

VALEANS 0,25 mg - 24 capsule	AIC N. 025941 028
VALEANS 0,50 mg - 24 capsule	AIC N. 025941 016
VALEANS 1 mg - 24 capsule	AIC N. 025941 042
VALEANS 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione - flacone 30 ml	AIC N. 025941 055

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO