

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALPRAZIG 0,25 mg compresse
ALPRAZIG 0,50 mg compresse
ALPRAZIG 1 mg compresse
ALPRAZIG 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ALPRAZIG 0,25 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo:

Alprazolam mg 0,25

Eccipienti: lattosio monoidrato

ALPRAZIG 0,50 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo:

Alprazolam mg 0,50

Eccipienti: lattosio monoidrato

ALPRAZIG 1 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo:

Alprazolam mg 1

Eccipienti: lattosio monoidrato

ALPRAZIG 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione

100 ml di soluzione contengono:

Principio attivo:

Alprazolam mg 75

Eccipienti: etanolo

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere sezione 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse e 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 periodo di trattamento deve essere il più breve possibile. In ciascun paziente si devono riesaminare periodicamente la necessità di trattamento con ALPRAZIG e la dose adatta.

Il dosaggio ottimale di ALPRAZIG 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. 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.

Ansia

Il trattamento deve essere il più breve possibile.

Il paziente deve essere rivalutato regolarmente e la necessità di un trattamento continuato deve essere valutata attentamente, particolarmente se il paziente è senza sintomi.

La dose iniziale varia da 0,25 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 dose massima non deve essere superata.

La durata complessiva del trattamento, generalmente, non deve 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 rivalutazione della condizione del paziente.

Nei pazienti anziani, in pazienti con epatopatia grave o con funzione renale alterata 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.

Agorafobia e disturbo da attacchi di panico

Nei pazienti con agorafobia associata ad attacchi di panico o con disturbo da attacchi di panico, la dose iniziale è di 0,5-1 mg, somministrata prima di coricarsi, per uno o due giorni. La dose deve 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 anche essere effettuato utilizzando la confezione in gocce: 10 gocce corrispondono a 0,25 mg di alprazolam, 20 gocce a 0,50 mg.

Interruzione della terapia

Come buona regola clinica, la somministrazione deve essere sospesa lentamente. Si suggerisce di ridurre il dosaggio giornaliero di non più di 0,5 mg ogni 3 giorni. Alcuni pazienti possono richiedere una riduzione ancora più graduale.

Pazienti di età inferiore ai 18 anni

ALPRAZIG non deve essere usato in questo gruppo specifico di pazienti poiché la sicurezza ed efficacia non è stata stabilita.

4.3 **Controindicazioni**

Alprazig è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità alle benzodiazepine, all'alprazolam o ad uno degli eccipienti contenuti nelle compresse e/o nelle gocce.

Le benzodiazepine incluso Alprazig ,sono inoltre controindicate in pazienti con miastenia grave, insufficienza respiratoria grave, sindrome da apnea notturna, insufficienza epatica grave.

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.

Intossicazione acuta provocata da alcol o da altri medicinali attivi sul SNC (medicinali ipnotici, analgesici o psicotropi).

Nel primo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Pazienti di età inferiore a 18 anni (vedere paragrafo 4.4).

4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso**

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 anche maggiore in pazienti con una storia di abuso di droga, alcool o in pazienti con disturbi di personalità marcata.

La farmacodipendenza può verificarsi alle dosi terapeutiche e/o in pazienti senza un fattore di rischio individuale. E' stato osservato un rischio maggiore di farmacodipendenza con l'uso concomitante di numerose benzodiazepine indipendentemente dalle indicazioni ansiolitiche o ipnotiche. 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 crisi epilettiche. I sintomi da astinenza possono manifestarsi anche diversi giorni dopo la fine del trattamento.

Ansia da rimbalzo (rebound)

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

La sindrome può essere accompagnata da altre reazioni, compresi 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 effettuare una diminuzione graduale del dosaggio.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere 4.2)

Posologia e modo di somministrazione) in base alle indicazioni; tuttavia nel caso dell'ansia non deve superare le 8 - 12 settimane, compreso un periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questo periodo non deve avvenire senza rivalutazione della situazione clinica (il prolungamento della durata del trattamento è possibile solo dopo aver rivalutato le condizioni del paziente).

All'inizio del trattamento, è importante informare il paziente del fatto che la durata del trattamento stesso 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 da rimbalzo, al fine di minimizzare la reazione ansiosa che l'eventuale comparsa di tali sintomi potrebbe scatenare alla sospensione del medicinale. Quando si utilizzano benzodiazepine con breve emivita, esiste la possibilità che i sintomi da astinenza si verificano nell'ambito dell'intervallo fra le somministrazioni, specialmente quando vengono somministrati dosaggi elevati. Quando vengono usate benzodiazepine con una lunga emivita, è importante avvisare il paziente che è sconsigliabile il cambiamento improvviso con una benzodiazepina con emivita breve, poiché possono presentarsi sintomi di astinenza.

Interruzione del trattamento

Come con ogni altra benzodiazepina, il dosaggio di ALPRAZIG deve essere ridotto gradualmente dal momento che l'interruzione brusca o troppo veloce può portare alla comparsa di sintomi da astinenza.

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

Occasionalmente possono comparire episodi convulsivi da astinenza in seguito a rapida diminuzione o interruzione brusca della terapia con alprazolam.

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

Come le altre benzodiazepine, l'alprazolam può indurre amnesia anterograda. Ciò accade generalmente parecchie ore dopo l'assunzione del farmaco (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

Reazioni psichiatriche e paradosse

E' noto che l'uso di benzodiazepine può indurre reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, insonnia grave, allucinazioni, psicosi, comportamenti inappropriati e altre alterazioni del comportamento, sonnambulismo ed altri disturbi del comportamento tipici del trattamento con benzodiazepine. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale deve essere sospeso. Le reazioni paradosse si verificano con maggior frequenza nei bambini e negli anziani.

Particolare cautela deve essere usata nella prescrizione di benzodiazepine in pazienti con disturbi di personalità.

Gruppi specifici di pazienti

Pazienti pediatrici

L'Alprazolam non deve essere somministrato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni, in quanto la sicurezza e l'efficacia del medicinale non sono state dimostrate in questa categoria di pazienti (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Pazienti anziani e/o debilitati

Si raccomanda di seguire il principio generale che prevede l'uso della dose minima efficace in pazienti anziani e/o debilitati per evitare lo sviluppo di atassia o sovrasedazione (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Pazienti con insufficienza respiratoria cronica

Nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica deve essere somministrata una dose ridotta, a causa del rischio di depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Pazienti con grave insufficienza epatica

ALPRAZIG deve essere somministrato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata.

Le benzodiazepine non sono indicate nel trattamento di pazienti affetti da grave insufficienza epatica poiché il trattamento con benzodiazepine può facilitare lo sviluppo di encefalopatia (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Pazienti con insufficienza renale

ALPRAZIG deve essere somministrato con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

Pazienti con psicosi

Le benzodiazepine non sono efficaci nel trattamento primario delle malattie psicotiche.

Pazienti con depressione

In pazienti con depressione latente, sono stati riferiti casi di episodi maniacali.

Le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario della malattia psicotica.

Le benzodiazepine e gli agenti benzodiazepino-simili non devono essere usati da soli per il trattamento della depressione in pazienti con depressione maggiore o ansia associata a depressione, poiché possono precipitare o aumentare il rischio di suicidio. Pertanto, l'alprazolam deve essere usato con cautela e la prescrizione deve essere limitata in quei pazienti che presentano segni e sintomi di disturbo depressivo o tendenze suicide.

Il disturbo da attacchi di panico è stato associato a disturbi depressivi maggiori primari e secondari e all'aumento dei casi di suicidio tra i pazienti non trattati. Pertanto, le stesse precauzioni devono essere prese quando vengono usate dosi maggiori di ALPRAZIG per il trattamento di pazienti con disturbo da attacchi di panico analogamente all'uso di un qualsiasi

medicinale psicotropo nel trattamento di pazienti depressi o di quelli in cui si sospetta ideazione o tentativo di suicidio.

ALPRAZIG non deve 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.

Le benzodiazepine devono essere usate con estrema cautela in pazienti con una storia di abuso di droghe o alcool (vedere 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.

ALPRAZIG può causare sedazione. Questo effetto è potenziato dall'alcool (vedere anche Sezione 4.7, Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari).

Le benzodiazepine devono essere usate con estrema cautela in pazienti affetti da glaucoma acuto ad angolo chiuso o nei pazienti che potrebbero essere predisposti a causa dei possibili effetti anticolinergici (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Le compresse contengono lattosio. Pertanto, pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

APRAZIG gocce orali, soluzione contiene etanolo (alcool etilico): meno di 100 mg per una dose di 0,50 mg , pari a 20 gocce.

Per chi svolge attività sportiva

L'uso dei medicinali contenenti alcool etilico può determinare positività ai test antidoping in rapporto ai limiti di concentrazione alcolemica indicata da alcune federazioni sportive.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Alcool: le benzodiazepine sviluppano un effetto additivo quando somministrate con alcool o altre sostanze aventi azione depressiva sul Sistema Nervoso Centrale (SNC). L'assunzione concomitante con alcool non è raccomandata. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare e di usare macchinari (vedere anche Sezione 4.7, Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari).

Particolare attenzione deve essere prestata con medicinali che deprimono la respirazione quali oppioidi (analgesici, antitussivi, trattamenti sostitutivi), soprattutto nei pazienti anziani.

Alprazolam deve essere somministrato con cautela quando associato a deprimenti del SNC. L'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nel

caso di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ansiolitici/sedativi, alcuni agenti antidepressivi, oppioidi, anticonvulsivanti, antistaminici anti-H1 sedativi, ipnotici, narcotici analgesici, anestetici.

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

Interazioni farmacocinetiche possono verificarsi quando alprazolam è somministrato in associazione con medicinali che inibiscono l'enzima epatico CYP3A4, aumentando così i livelli plasmatici di alprazolam.

L'assunzione concomitante di alprazolam con potenti inibitori di CYP3A4, quali antifungini azolici (ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo), inibitori delle proteasi o alcuni macrolidi (eritromicina, claritromicina, telitromicina) deve essere effettuata con cautela e deve essere considerata una sostanziale riduzione della dose.

Nefazodone, Fluvoxamina e Cimetidina: in considerazione delle interazioni farmacocinetiche (citocromo P-450, meccanismo descritto al punto 'AVVERTENZE D'USO'), in caso di assunzione di tali agenti (inibitori del citocromo P-450 3A4) in concomitanza con Alprazolam, si consiglia cautela e possibilmente riduzione del dosaggio di ALPRAZIG.

AVVERTENZE D'USO

Poiché ALPRAZIG è metabolizzato da enzimi epatici specifici (ed in particolare dal citocromo P-450 3A4), la sua attività è potenziata da farmaci inibitori di tali enzimi. Alprazolam deve, pertanto, essere somministrato con cautela in pazienti che assumono tali farmaci. Si raccomanda particolare cautela soprattutto in caso di associazione concomitante con inibitori dell'HIV proteasi, Fluoxetina, Destropropossifene, contraccettivi orali, Sertralina, Diltiazem o antibiotici macrolidi, come Eritromicina e Troleandomicina (inibitori del citocromo P-450 3A4).

Digossina: durante somministrazione concomitante di Digossina e di ALPRAZIG ad un dosaggio di 1 mg/die, è stato osservato un aumento dei livelli plasmatici di Digossina, in particolar modo nei pazienti anziani. Pertanto, i pazienti che assumono contemporaneamente ALPRAZIG e Digossina dovrebbero essere sottoposti ad attento monitoraggio per la possibilità di comparsa di segni e sintomi tossici da Digossina.

Carbamazepina: alla luce delle interazioni farmacocinetiche, in pazienti che assumono Carbamazepina e/o l'Erba di San Giovanni (induttore del citocromo P-450 3A4) l'attività di ALPRAZIG potrebbe risultare ridotta. Per quanto riguarda il metabolismo, nel corso della fase di eliminazione, le concentrazioni plasmatiche di ALPRAZIG sono dipendenti da alcuni enzimi epatici (particolarmente dal citocromo P-450 3A4) e risultano ridotte in presenza di farmaci stimolanti l'attività di tali enzimi.

Miorilassanti: se ALPRAZIG viene somministrato in corso di terapia a base di miorilassanti, è prevedibile un aumento degli effetti miorilassanti, in special modo all'inizio del trattamento con Alprazolam.

Imipramina e desipramina: è stato riferito che la concomitante somministrazione di alprazolam (a dosi fino a 4 mg/die) con imipramina e

desipramina ha provocato un aumento rispettivamente del 31% e del 20% dei livelli plasmatici in stato stabile di queste sostanze. Non è noto se tali variazioni nelle concentrazioni plasmatiche sono clinicamente rilevanti.

Warfarin: Non è stato possibile determinare se c'era un effetto sulla cinetica della protrombina e sui livelli plasmatici di Warfarin.

Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*): l'uso a lungo termine dell'Erba di San Giovanni può diminuire l'efficacia clinica di ALPRAZIG. Quando la terapia con l'Erba di San Giovanni viene interrotta improvvisamente, possono manifestarsi sintomi da sovradosaggio di ALPRAZIG.

Clozapina: vi è un aumento del rischio di arresto respiratorio e/o cardiaco.

Non sono state rilevate interazioni con Propranololo, Fenitoina e Disulfiram. Sostanze che possono indurre il CYP3A4 (es. rifampicina, fenitoina), possono ridurre l'effetto di ALPRAZIG.

4.6 Gravidanza e allattamento

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

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

Gravidanza

Un grande numero di dati basati su studi di coorte, indica che l'esposizione alle benzodiazepine durante il primo trimestre di gravidanza non è associata a un aumento del rischio di malformazioni maggiori. Tuttavia alcuni precedenti studi epidemiologici caso-controllo hanno mostrato un aumento del rischio di labioschisi. I risultati indicano che il rischio di partorire un neonato con labioschisi a seguito dell'esposizione materna alle benzodiazepine è inferiore a 2/1000 a fronte del rischio atteso di circa 1/1000 per tali difetti nella popolazione generale.

Il trattamento con benzodiazepine ad alte dosi durante il secondo e/o il terzo trimestre di gravidanza ha mostrato una diminuzione di movimenti attivi fetali e una variabilità del ritmo cardiaco fetale.

Quando il medicinale è somministrato per motivi medici durante l'ultimo periodo della gravidanza, anche a basse dosi può manifestarsi la sindrome del "floppy infant" consistente in ipotonia assiale, difficoltà di suzione con conseguente ridotto aumento di peso. Questi segni sono reversibili ma possono durare da una a tre settimane, in base all'emivita del prodotto medicinale.

Dosi elevate possono causare effetti nel neonato quali depressione respiratoria o apnea e ipotermia.

Inoltre possono manifestarsi, alcuni giorni dopo la nascita, sintomi di astinenza neonatale quali ipereccitabilità, agitazione e tremore, anche se non si è verificata una sindrome del "floppy infant". Lo sviluppo dei sintomi di astinenza dopo la nascita dipende dall'emivita della sostanza.

Prendendo in considerazione questi dati, l'uso di alprazolam durante la gravidanza può essere considerato se le indicazioni terapeutiche e la posologia sono rigorosamente rispettate.

Se il trattamento con alprazolam è necessario durante l'ultima parte della

gravidanza, devono essere evitate dosi elevate, e i sintomi di astinenza e/o della sindrome "floppy infant" devono essere monitorati nel neonato.

Allattamento

L'alprazolam viene escreto nel latte materno a basse concentrazioni. Tuttavia, l'uso di alprazolam non è raccomandato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

La sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione e della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare o utilizzare macchinari. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere 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. Questi effetti sono potenziati dall'alcool

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con alprazolam alle successive frequenze: *Molto comune*:

($\geq 1/10$)

Comune: ($\geq 1/100, < 1/10$)

Non comune: ($\geq 1/1000, < 1/100$)

Raro: ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)

Molto raro: ($< 1/10.000$)

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Sonnolenza, sedazione, cambiamento di umore attenzione ridotta, confusione, affaticamento, mal di testa, stordimento, vertigini, debolezza muscolare, atassia, visione doppia o offuscata, insonnia, nervosismo / ansia, tremore, cambiamento di peso. Questi fenomeni si presentano principalmente all'inizio della terapia e solitamente scompaiono con la somministrazione ripetuta.

Come con altre benzodiazepine si possono manifestare in rari casi reazioni paradossali, quali: eccitazione, agitazione, difficoltà di concentrazione, confusione, allucinazioni ed altre alterazioni del comportamento. Inoltre si possono osservare: ottundimento delle emozioni, riduzione della vigilanza, reazioni a carico della cute.

Patologie endocrine

Non comune: iperprolattinemia

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: discrasie, edema periferico.

Patologie cardiache

Non nota: ipotensione, tachicardia.

Patologie dell'occhio

Comune: offuscamento della vista

Non comune: visione doppia.

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, stipsi

Non comune: vomito, diarrea

Raro: bocca secca

Non nota: aumento della salivazione, disfagia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia, irritabilità

Non nota: edema periferico

Patologie epatobiliari

Non comune: alterazione della funzionalità epatica, ittero

Non nota: epatite

Esami diagnostici

Non comune: cambiamenti di peso, aumento della pressione intraoculare.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: diminuzione dell'appetito

Non nota: aumento del peso, anoressia

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: debolezza muscolare

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: sedazione, sonnolenza

Comune: atassia, problemi di coordinazione, compromissione della memoria, cattiva articolazione della parola, difficoltà di concentrazione, capogiri, cefalea, stordimento mentale,

Non comune: amnesia, tremore, distonia

Non nota: emozioni intorpidite, riduzione della vigilanza, disturbi del sistema nervoso autonomo

Disturbi psichiatrici

Comune: Disturbi della concentrazione, confusione, depressione, dipendenza

Non comune: collera, problemi psichiatrici, reazioni paradosse, allucinazioni, comportamenti aggressivi, comportamenti ostili, ansia, agitazione, alterazioni della libido, insonnia, pensieri anomali, nervosismo, iperattività psicomotoria

Patologie renali e urinarie

Non comune: incontinenza urinaria, ritenzione urinaria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: disfunzione sessuale, irregolarità nel ciclo mestruale.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: congestione nasale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Reazioni cutanee, dermatite.

Non nota: angioedema

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 (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso).

Depressione

Durante l'uso di benzodiazepine può essere smascherato uno stato depressivo preesistente

Reazioni psichiatriche e paradosse

Le benzodiazepine o i composti benzodiazepino-simili possono causare reazioni come: irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento.

Tali reazioni possono essere abbastanza gravi: sono più frequenti nei bambini e negli anziani. I pazienti che hanno disturbo borderline di personalità, o una storia di comportamento violento o aggressivo, o pazienti che fanno abuso di alcool o di sostanze stupefacenti, possono essere a rischio di tali eventi.

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può causare fenomeni da astinenza o da rimbalzo (rebound) (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso). Può verificarsi dipendenza psichica. E' stato riportato abuso di benzodiazepine (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso).

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 depressivi 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, se il paziente è cosciente deve essere indotto il vomito (entro un'ora) o in alternativa, se il paziente è privo di conoscenza, va intrapreso il lavaggio gastrico con protezione delle vie respiratorie.

Se non si osserva miglioramento con lo svuotamento dello stomaco, deve essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Nella

terapia d'urgenza, si deve prestare particolare attenzione alle funzioni respiratorie e cardiovascolari.

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 utile come antidoto.

Il Flumazenil ha un'emivita di eliminazione che va da 40 a 80 minuti. I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione a causa della sua breve durata di azione; possono essere necessarie ulteriori dosi di flumazenil. L'antagonismo causato dal Flumazenil sugli effetti delle benzodiazepine può aumentare il rischio della comparsa di disturbi neurologici (convulsioni), specialmente nei pazienti affetti da epilessia.

Per quanto riguarda i soggetti in coma, il trattamento è principalmente sintomatico. Si dovrebbero intraprendere misure, per prevenire eventuali complicazioni come l'asfissia dovuta a blocco delle vie aeree causato dalla stessa lingua del paziente o dall'aspirazione del contenuto gastrico. La somministrazione di liquidi per via endovenosa può essere utile per prevenire la disidratazione.

Soprattutto in caso di associazione con altri sedativi, è importante supportare le funzioni vitali, in particolar modo la respirazione.

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: ansiolitici derivati benzodiazepinici - codice ATC N05BA12

Il prodotto contiene come sostanza attiva l'alprazolam, una triazolo-benzodiazepina.

ALPRAZIG è un farmaco efficace nei disturbi d'ansia e nel disturbo da attacchi di panico.

L'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 distribuì 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>Somministrazione</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

ALPRAZIG 0,25 mg compresse: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, docusato sodico, silice colloidale, amido di mais, magnesio stearato.

ALPRAZIG 0,50 mg compresse: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, docusato sodico, silice colloidale, amido di mais, magnesio stearato, sunset yellow (E110) lacca di alluminio.

ALPRAZIG 1 mg compresse: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, docusato sodico, silice colloidale, amido di mais, magnesio stearato, indigotina (E132) lacca di alluminio.

ALPRAZIG 0,75 mg/ml gocce orali soluzione: etanolo, propilenglicole, saccarina sodica, aroma amarena, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non riscontrate.

6.3 Periodo di validità

Compresse: 2 anni

Gocce orali, soluzione: 2 anni. Validità dopo la prima apertura del flacone : 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C , conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce .

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,25 mg compresse, 20 compresse in blister di PVC/Al.

0,50 mg compresse 20 compresse in blister di PVC/Al.

1 mg compresse 20 compresse in blister di PVC/Al.

0,75 mg/ml gocce orali soluzione, flacone da 20 ml. Flacone di vetro con contagocce.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LABORATORI BALDACCI S.p.A.

Via San Michele degli Scalzi 73 Pisa

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALPRAZIG 0,25 mg compresse

AIC n° 034969016

ALPRAZIG 0,50 mg compresse

AIC n° 034969028

ALPRAZIG 1 mg compresse

AIC n° 034969030

ALPRAZIG 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione

AIC n° 034969042

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12 giugno 2001/ 4 Gennaio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.

Agenzia Italiana del Farmaco