

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALPRAZOLAM HEXAL AG 0,25 mg compresse

ALPRAZOLAM HEXAL AG 0,50 mg compresse

ALPRAZOLAM HEXAL AG 1 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 0,25 mg di alprazolam

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 92,5 mg di lattosio (come monoidrato) e 0,12 mg di sodio benzoato.

Ogni compressa contiene 0,5 mg di alprazolam

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 92,2 mg di lattosio (come monoidrato) e 0,12 mg di sodio benzoato.

Ogni compressa contiene 1 mg di alprazolam

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 91,7 mg di lattosio (come monoidrato) e 0,12 mg di sodio benzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

0,25 mg compresse

Compressa oblunga di colore bianco, con linea di frattura e recante la scritta "APZM 0,25".

La compressa può essere divisa in dosi uguali

0,5 mg compresse

Compressa oblunga di colore rosa, con linea di frattura e recante la scritta "APZM 0,5".

La compressa può essere divisa in dosi uguali

1 mg compresse

Compressa oblunga di colore azzurro, con linea di frattura e recante la scritta "APZM 1".

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni Terapeutiche

Trattamento sintomatico dei disturbi d'ansia.

Utilizzare alprazolam solo se il disturbo è grave o è causa di invalidità, o se il paziente soffre in maniera eccessiva a causa del disturbo.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere il più breve possibile.

La durata totale del trattamento non deve superare le 8-12 settimane, compreso il periodo di riduzione graduale della dose. In determinate circostanze può essere necessario un trattamento prolungato, ma ciò non dovrebbe essere fatto fino a quando le condizioni del paziente non saranno state rivalutate poiché il rischio di abuso e dipendenza aumentano con la durata del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

La dose ottimale di alprazolam va individualizzato a seconda della gravità dei sintomi e della risposta soggettiva del paziente. Deve essere usata la dose minima che può controllare i sintomi. La dose deve essere rivalutata ad intervalli di non più di 4 settimane. La dose usuale è indicata qui di seguito; nei pochi pazienti che richiedono dosi più elevate, la dose deve essere aumentata con cautela al fine di evitare reazioni avverse. Quando è richiesto una dose più alta, la dose serale deve essere aumentata prima di quella diurna. In generale i pazienti che non sono mai stati trattati con psicofarmaci richiedono dosi minori rispetto a quei pazienti precedentemente trattati con tranquillanti, antidepressivi, o medicinali ipnotici o ad alcolisti cronici. Si consiglia di usare sempre la dose più bassa efficace per evitare il rischio di sedazione residua o atassia.

Il trattamento deve sempre essere ridotto gradualmente. Durante l'interruzione del trattamento con alprazolam, la dose deve essere ridotta lentamente in linea con la buona pratica medica. Si suggerisce di ridurre la dose giornaliera di alprazolam di non più di 0,5 mg ogni tre giorni. Alcuni pazienti possono richiedere una riduzione della dose ancora più graduale (Vedere paragrafo 4.4).

Vi è una riduzione della clearance del principio attivo e una maggiore sensibilità al principio attivo nei pazienti anziani.

Adulti:

da 250 microgrammi (0,25 mg) a 500 microgrammi (0,5 mg) tre volte al giorno, da aumentare se necessario a un totale di 3 mg al giorno.

Nella maggior parte dei pazienti, i sintomi di ansia possono generalmente essere trattati efficacemente con una dose compresa tra 0,5 mg al giorno e 3 mg al giorno, suddivisa in dosi somministrate separatamente. In nessun caso deve essere superata la dose massima di 3 mg al giorno.

Se si verificano effetti indesiderati, la dose deve essere ridotta. Si consiglia di rivedere il trattamento regolarmente e di interrompere l'utilizzo il più presto possibile. Qualora fosse necessario un trattamento a più lungo termine, allora il trattamento intermittente può essere considerato per ridurre al minimo il rischio di dipendenza.

Anziani o in presenza di malattia debilitante:

250 microgrammi (0,25 mg) due o tre volte al giorno da aumentare gradualmente, se necessario e tollerato.

Popolazione pediatrica:

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.

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alle benzodiazepine, o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Le benzodiazepine sono inoltre controindicate in pazienti con

- miastenia grave,
- - insufficienza respiratoria grave,
- - sindrome da apnea notturna,
- - insufficienza epatica grave.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio dall'uso concomitante di oppioidi

L'uso concomitante di alprazolam e oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati come alprazolam con oppiacei deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono

possibili opzioni terapeutiche alternative. Se viene presa la decisione di prescrivere alprazolam in concomitanza con gli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche la raccomandazione generale sulla dose nella sezione 4.2).

I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione.

A tale riguardo, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e le persone vicine che li assistono (se possibile) di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine può condurre allo sviluppo di abuso e/o dipendenza fisica e mentale da questi farmaci. Il rischio di abuso e dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento. Il rischio è maggiore in pazienti con una storia di abuso di medicinali, sostanze illecite o alcool.

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

I pazienti che ricevono alprazolam devono essere monitorati di conseguenza (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 4.9).

Sintomi da sospensione: Una volta che la dipendenza fisica 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, irritabilità e insonnia. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al tatto, allucinazioni o crisi epilettiche (vedere paragrafo 4.2).

Durante l'interruzione del trattamento con alprazolam, la dose deve essere ridotta lentamente in linea con la buona pratica medica. Si suggerisce di ridurre la dose giornaliera di alprazolam di non più di 0,5 mg ogni tre giorni. Alcuni pazienti possono richiedere una riduzione della dose ancora più graduale.

Insonnia ed ansia da rimbalzo

Una sindrome transitoria in cui i sintomi che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine ricorrono in forma aggravata può verificarsi con la sospensione del trattamento. Può essere accompagnata da altre reazioni, compresi cambiamenti di umore, ansia o disturbi del sonno e irrequietezza. Poiché il rischio di sintomi da astinenza/rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si raccomanda che la dose sia ridotta progressivamente di non più di 0,5 mg ogni tre giorni. Alcuni pazienti possono richiedere una riduzione della dose ancora più graduale (Vedere paragrafo 4.2).

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2), ma non deve superare le otto-dodici 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 la dose deve essere diminuita progressivamente.

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

Esiste evidenza 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 dosi elevate.

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.

Amnesia

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda. Ciò accade nella maggior parte dei casi parecchie ore dopo l'assunzione del farmaco (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre il rischio i pazienti dovrebbero assicurarsi di avere un sonno ininterrotto per 7-8 ore.

Reazioni psichiatriche e paradosse

Quando si usano benzodiazepine è noto che possano accadere reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamenti inappropriati e altre reazioni avverse del comportamento. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale dovrebbe essere sospeso. Tali reazioni sono più frequenti nei bambini e negli anziani.

Gruppi specifici di pazienti

Si raccomanda cautela nel trattamento dei pazienti con insufficienza renale o insufficienza epatica da lieve a moderata.

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

Le benzodiazepine e i prodotti correlati devono essere utilizzati con cautela negli anziani, a causa del rischio di sedazione e/o debolezza muscoloscheletrica che può provocare cadute, spesso con gravi conseguenze, in questa popolazione. Si raccomanda come principio generale l'utilizzo della dose efficace più bassa negli anziani e/o nei pazienti debilitati per evitare lo sviluppo di atassia o eccessiva sedazione (vedere paragrafo 4.2). Si raccomanda di utilizzare la dose più bassa anche nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria.

Episodi di ipomania e mania sono stati segnalati in associazione all'uso di alprazolam in pazienti con depressione.

Le benzodiazepine non sono efficaci per il trattamento primario della depressione grave e non devono essere usate da sole per il trattamento dell'ansia associata a depressione grave, poiché in tali pazienti possono verificarsi istinti suicidi. Quando si somministrano ai pazienti gravemente depressi e con tendenze suicide, è necessario prendere adeguate precauzioni e prescrivere quantità appropriate.

In pazienti con insufficienza respiratoria cronica deve essere utilizzata una dose inferiore, data la possibilità di depressione respiratoria.

A causa di possibili effetti indesiderati anticolinergici le benzodiazepine devono essere usate con estrema cautela nei pazienti con glaucoma acuto ad angolo chiuso o in quei pazienti che possono essere predisposti.

Alprazolam Hexal AG contiene lattosio, sodio e sodio benzoato.

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale contiene 0,12 mg di sodio benzoato in ciascuna compressa. Il sodio benzoato può aumentare l'ittero (ingiallimento della pelle e degli occhi) nei neonati (fino a 4 settimane).

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni

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 con alcool non è raccomandata. Alprazolam deve essere usato con cautela in combinazione con altri farmaci ad azione deprimente del SNC.

Particolare attenzione, specialmente nei pazienti anziani, deve essere usata con i farmaci ad azione deprimente dell'attività respiratoria come gli oppioidi (analgesici, sedativi della tosse, trattamenti sostitutivi).

Oppioidi:

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o sostanze attive correlate come alprazolam con oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo del SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso di analgesici narcotici può verificarsi anche un aumento dell'euforia che porta ad un aumento della dipendenza psichica.

L'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nel caso di uso concomitante con anti-psicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, alcuni antidepressivi, antiepilettici, anestetici, e antistaminici sedativi.

Digossina:

Durante somministrazione concomitante di digossina e di alprazolam 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 alprazolam e digossina devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per la possibilità di comparsa di segni e sintomi tossici da digossina.

Carbamazepina e Erba di San Giovanni:

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 alprazolam può risultare ridotta. Per quanto riguarda il metabolismo, nel corso della fase di eliminazione, le concentrazioni plasmatiche di alprazolam 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. Quando si interrompe bruscamente la terapia con l'Erba di San Giovanni, possono verificarsi sintomi da sovradosaggio di alprazolam.

Miorilassanti:

Se l'alprazolam 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:

E' 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 allo stato stazionario di queste sostanze. Non è ancora 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.

Non sono state rilevate interazioni con propranololo, penitoina e disulfiram. Sostanze che possono indurre il CYP3A4 (es. rifampicina, fenitoina), possono ridurre l'effetto di alprazolam.

Interazioni farmacocinetiche possono verificarsi quando alprazolam viene somministrato insieme a medicinali che interferiscono con il suo metabolismo.

Inibitori del CYP3A:

Molecole che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente citocromo P4503A4) possono aumentare la concentrazione plasmatica di alprazolam e potenziare la sua attività. Dati ottenuti da studi clinici e da studi in vitro con l'alprazolam e studi clinici con medicinali metabolizzati alla medesima maniera dell'alprazolam, hanno mostrato fenomeni di interazione di vario livello e la possibilità di interazioni tra alprazolam e diversi medicinali. In base al grado di interazione e al tipo di dati disponibili, devono essere prese in considerazione le seguenti raccomandazioni:

- 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.
- La co-somministrazione di nefazodone o fluvoxamina aumenta l'AUC di alprazolam di circa 2 volte. Si raccomanda attenzione e una riduzione della dose quando alprazolam è co-somministrato con nefazodone, fluvoxamina e cimetidina.
- Si raccomanda cautela quando alprazolam è somministrato in concomitanza a fluoxetina, propofene, contraccettivi orali, sertralina, diltiazem o antibiotici macrolidi come eritromicina, claritromicina e troleandomicina.

Induttori del CYP3A4:

Dal momento che alprazolam viene metabolizzato dal CYP3A4, gli induttori di questo enzima possono aumentare il metabolismo di alprazolam. Le interazioni tra gli inibitori della proteasi HIV (es. ritonavir) e l'alprazolam sono complesse e tempo dipendenti. Trattamenti di breve durata con basse dosi di ritonavir causano una riduzione della clearance di alprazolam, prolungano la sua emivita di eliminazione e aumentano gli effetti clinici. Tuttavia, a seguito di una prolungata esposizione al ritonavir, l'induzione del CYP3A compensa questa inibizione. Questa interazione richiederà un aggiustamento della dose o un'interruzione del trattamento con alprazolam.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

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 studi epidemiologici caso-controllo preliminari 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 "ipotonia del lattante" quali ipotonia assiale e problemi di suzione che portano ad un ridotto aumento di peso. Questi segni sono reversibili, ma possono durare da 1 a 3 settimane, secondo l'emivita del prodotto. Dosi elevate possono causare effetti nel neonato quali depressione respiratoria o apnea e ipotermia. Inoltre, sintomi da astinenza neonatale come ipereccitabilità, agitazione e tremore si possono osservare alcuni giorni dopo la nascita, anche se non si osserva la sindrome "ipotonia del lattante". La comparsa di sintomi di astinenza dopo la nascita dipende dal tempo di emivita 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.

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 "ipotonia del lattante" devono essere monitorati nel neonato.

Allattamento al seno

Alprazolam è escreto nel latte materno in piccole quantità. Tuttavia, alprazolam non è raccomandato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati riguardo gli effetti di alprazolam sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

La sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione e della 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 (vedere paragrafo 4.5).

Questi effetti sono potenziati dall'alcol (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti devono essere avvertiti riguardo l'uso dei veicoli a motore o lo svolgimento di altre attività pericolose durante l'assunzione di alprazolam.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi sono osservati generalmente all'inizio del trattamento e solitamente si risolvono con il proseguimento del trattamento o riducendo la dose.

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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie endocrine	Non nota	Iperprolattinemia*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Depressione
	Comune	Stato confusionale, disorientamento, diminuzione della libido, ansia, insonnia, nervosismo, aumento della libido*
	Non comune	Mania* (vedere paragrafo 4.4), allucinazione *, collera*, agitazione*, dipendenza
Patologie del sistema nervoso	Non nota	Ipomania*, aggressività*, comportamenti ostili*, Pensieri anomali*, iperattività psicomotoria*, abuso da farmaco
	Molto comune	Sedazione, sonnolenza, atassia, compromissione della memoria, disartria, capogiri, cefalea
	Comune	Compromissione dell'equilibrio, problemi di coordinazione, disturbo dell'attenzione, ipersonnia, letargia, tremore
Patologie dell'occhio	Non comune	Amnesia
	Non nota	Squilibrio del sistema nervoso autonomo*, distonia*
	Comune	Offuscamento della vista
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Stipsi, secchezza delle fauci
	Comune	Nausea
	Non comune	Vomito
	Non nota	Disturbi gastrointestinali*

Patologie epatobiliari	Non nota	Epatite*, funzione epatica anormale*, ittero*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Dermatiti*
	Non nota	Angioedema*, reazione di fotosensibilità*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie	Non comune	Incontinenza*
	Non nota	Ritenzione urinaria*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Disfunzione sessuale*
	Non comune	Irregolarità nel ciclo mestruale*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Affaticamento, irritabilità
	Non comune	Sindrome da astinenza*
	Non nota	Edema periferico*
Esami diagnostici	Comune	Aumento di peso, diminuzione di peso
	Non nota	Aumento della pressione intraoculare*

* Reazioni avverse identificate nel post-marketing

I sintomi da astinenza si sono verificati a seguito di una rapida diminuzione o interruzione improvvisa di benzodiazepine compreso alprazolam. Questi possono variare da lieve disforia e insonnia a sindromi maggiori, che possono includere crampi addominali e muscolari, vomito, sudorazione, tremori e convulsioni. Inoltre, le crisi di astinenza si sono verificate su una rapida diminuzione o interruzione brusca della terapia con alprazolam.

Possono verificarsi effetti collaterali come sonnolenza, sedazione, riduzione dell'attenzione, confusione, affaticamento, mal di testa, visione doppia, vertigini, debolezza muscolare, atassia e visione offuscata, specialmente all'inizio del trattamento. Questi sintomi sono generalmente ridotti con la somministrazione ripetuta.

Amnesia

Anche a dosi terapeutiche può verificarsi amnesia anterograda, il cui rischio aumenta alle dosi più alte. Gli effetti amnestici possono essere associati a comportamenti inappropriati (vedere paragrafo 4.4).

Depressione

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

Reazioni psichiatriche e “paradosse”

Reazioni come: irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, attacchi di rabbia, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamento inappropriato e altri disturbi comportamentali.

Tali reazioni “paradosse” sono più probabili nei bambini e nei pazienti anziani. In caso di reazioni paradosse il trattamento deve essere interrotto.

Dipendenza

L'uso di questa sostanza (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica. La sospensione della terapia può provocare quindi sintomi da astinenza o di rimbalzo (vedere paragrafo 4.4).

Può verificarsi dipendenza psichica. Sono stati riportati casi di abuso.

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Come per le altre benzodiazepine, una dose eccessiva non presenta rischi per la vita, a meno che non vi sia assunzione concomitante di altri depressivi del SNC (incluso l'alcol). Nel trattamento del sovradosaggio di qualsiasi farmaco, deve essere considerata la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze. Il trattamento deve essere adeguato di conseguenza.

Sintomi

Il sovradosaggio generalmente si presenta come una depressione dell'attività del sistema nervoso centrale, che varia dai sonnolenti al coma. Nei casi lievi di overdose i sintomi consistono in: sonnolenza, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi: atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

Gestione

A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale, deve essere indotto il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente o deve essere sottoposto a lavaggio gastrico con protezione delle vie respiratorie se il paziente è privo di conoscenza. Se non si osserva miglioramento con lo svuotamento dello stomaco, dovrebbe essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento.

Attenzione speciale dovrebbe essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia intensiva.

Il flumazenil può essere un utile antidoto.

Per le persone in coma, il trattamento è in gran parte sintomatico. Devono essere prese misure per evitare possibili complicazioni come l'asfissia nei pazienti che ingoiano la lingua o aspirano il contenuto dello stomaco. La somministrazione endovenosa di liquidi può essere utile per prevenire la disidratazione.

Soprattutto se associato ad altri sedativi, è importante supportare le funzioni vitali, in particolare la respirazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicolettici; derivati delle benzodiazepine

Codice ATC: N05BA12

Meccanismo di azione

Alprazolam è un principio attivo ansiolitico efficace. Come altre benzodiazepine, oltre alle sue proprietà ansiolitiche, alprazolam ha proprietà sedative, ipnotiche, miorilassanti e anticonvulsivanti.

Alprazolam, come altre benzodiazepine, ha una elevata affinità per il sito di legame delle benzodiazepine nel cervello. Esso facilita l'azione inibitoria neurotrasmettitoriale dell'acido gamma-amminobutirrico, che media l'inibizione sia pre- che post-sinaptica nel sistema nervoso centrale (SNC).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Alprazolam viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità è $\geq 80\%$. Massimi livelli plasmatici vengono raggiunti una a due ore dopo la somministrazione orale.

Distribuzione

Dopo un'unica somministrazione, i livelli plasmatici sono direttamente proporzionali alla dose somministrata. I livelli plasmatici massimi osservati dopo una dose da 0,5 mg a 3 mg sono 8-37 ng/ml. Seguendo varie somministrazioni di 1,5 mg a 10 mg/giorno, la media del livello stazionario è di 18,3 a 100 ng/ml.

In vitro, l'80% di alprazolam è legato alle proteine sieriche.

Biotrasformazione

I metaboliti più importanti di alprazolam presenti nelle urine sono alfa-idrossi-alprazolam e un derivato di benzofenone. I principali metaboliti nel plasma sono l'alfa-idrossi-alprazolam e 4-idrossi-alprazolam.

Il derivato di benzofenone è praticamente inattivo. L'attività biologica di alfa-idrossi-alprazolam è paragonabile a quella di alprazolam, mentre il 4-idrossi-alprazolam è circa 10 volte meno attivo. I livelli plasmatici di questi metaboliti sono bassi. Le loro emivite sembrano essere dello stesso ordine di grandezza di quello di Alprazolam. I metaboliti, quindi, hanno solo un contributo limitato alla attività biologica di alprazolam.

Eliminazione

L'emivita media di alprazolam è tra 12 e 15 ore. La dose ripetuta può portare ad accumulo e questo deve essere tenuto presente nei pazienti anziani e quelli con compromissione della funzionalità renale o epatica. Alprazolam e i suoi metaboliti vengono escreti principalmente con le urine.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di genotossicità e del potenziale carcinogenico.

Quando i ratti sono stati trattati con alprazolam per 2 anni, nelle femmine è stata osservata una tendenza ad un aumento dose-correlato nel numero di cataratte (femmine), e una tendenza ad un incremento dose correlato nella vascolarizzazione della cornea (maschi). Queste lesioni non sono state riscontrate prima di 11 mesi dall'inizio del trattamento.

Negli studi di tossicità riproduttiva la somministrazione di alprazolam in ratti e conigli è associato a dosi molto alte, con ritardo dello sviluppo e una maggiore incidenza di morte fetale e malformazioni scheletriche. In studi sulla fertilità, il trattamento di ratti maschi a dosi elevate prima dell'accoppiamento ha provocato una diminuzione nella percentuale delle madri che concepiscono.

In uno studio di tossicità a dose ripetuta (12 mesi) con alte dosi per via orale sono state osservate convulsioni nei cani, alcuni delle quali letali. La rilevanza per gli uomini non è chiara.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Docusato di sodio
Sodio benzoato
Amido pregelatinizzato (amido di mais)
Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra
Eritrosina lacca di alluminio (E127) (solo per 0,5 mg)
Lacca di alluminio indaco-carminio (E132) (solo per 1 mg)

6.2. Incompatibilità

10

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

2 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister in alluminio/PVC che sono inseriti in un astuccio di cartone.

Confezioni:

20, 30, 40, 50,60 compresse

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HEXAL AG

Industriestrasse, 25 – 83607 Holzkirchen (Germania)

Rappresentante per l'Italia:

SANDOZ S.p.A.

Laargo U. Boccioni 1

21040 Origgio (VA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 036860017 - 0,25 mg compresse, 20 compresse in blister PVC/AL

AIC n. 036860029 - 0,25 mg compresse, 30 compresse in blister PVC/AL

AIC n. 036860031 - 0,25 mg compresse, 40 compresse in blister PVC/AL

AIC n. 036860043 - 0,25 mg compresse, 50 compresse in blister PVC/AL

AIC n. 036860056 - 0,50 mg compresse, 20 compresse in blister PVC/AL

AIC n. 036860068 - 0,50 mg compresse, 30 compresse in blister PVC/AL

AIC n. 036860070 - 0,50 mg compresse, 40 compresse in blister PVC/AL

AIC n. 036860082 - 0,50 mg compresse, 50 compresse in blister PVC/AL

AIC n. 036860094 - 1 mg compresse, 20 compresse in blister PVC/AL

AIC n. 036860106 - 1 mg compresse, 30 compresse in blister PVC/AL

AIC n. 036860118 - 1 mg compresse, 40 compresse in blister PVC/AL

AIC n. 036860120 - 1 mg compresse, 50 compresse in blister PVC/AL

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Agosto 2006

Data del rinnovo più recente: 16 Gennaio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

