

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### ALPRAZOLAM EG 0,25 mg compresse

Una compressa contiene:

*Principio attivo:* alprazolam mg 0,25

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato 96.00 mg, docusato di sodio 0.6375 mg.

#### ALPRAZOLAM EG 0,50 mg compresse

Una compressa contiene:

*Principio attivo:* alprazolam mg 0,50

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato 96.00 mg, giallo tramonto (E110) 0.15 mg, docusato di sodio 0.6375 mg.

#### ALPRAZOLAM EG 1 mg compresse

Una compressa contiene:

*Principio attivo:* alprazolam mg 1

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato 96.00 mg, docusato di sodio 0.6375 mg.

#### ALPRAZOLAM EG 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione

100 ml di soluzione contengono:

*Principio attivo:* alprazolam mg 75.

Eccipienti con effetti noti in 100 ml: alcol etilico 13.00 g, propilen glicole 70.00 g, saccarina sodica 0.75 g.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse  
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 trattamento deve essere il più breve possibile.

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 indesiderati. 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 indesiderati già con la somministrazione iniziale si consiglia di diminuire il dosaggio.

Bisogna seguire il paziente con regolarità valutando attentamente la necessità di continuare il trattamento, in modo particolare quando il paziente diventa asintomatico.

La dose massima non deve essere superata.

### **Ansia**

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

Questo dosaggio potrà essere aumentato dal medico secondo le esigenze del paziente fino ad un massimo di 4 mg al giorno in somministrazioni suddivise, in nessun caso si deve superare questa dose.

La durata complessiva del trattamento, non deve superare le 8-12 settimane, compreso il periodo di sospensione graduale della dose.

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.

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.

In caso d'insorgenza di effetti indesiderati, la dose deve essere ridotta.

Il trattamento può essere effettuato anche utilizzando la confezione in gocce: 10 gocce corrispondono a 0,25 mg di alprazolam, 20 gocce a 0,50 mg.

### **Pazienti di età inferiore ai 18 anni**

Alprazolam non deve essere usato in questo gruppo specifico di pazienti poiché la sicurezza ed efficacia non sono state stabilite.

### **Interruzione della terapia**

La somministrazione deve essere ridotta gradualmente. Si raccomanda di ridurre il dosaggio giornaliero di Alprazolam a una quota non superiore a 0,5 mg per tre giorni. Alcuni pazienti possono richiedere una riduzione ancora più graduale.

## **4.3 Controindicazioni**

Alprazolam è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità alle benzodiazepine, all'alprazolam o ad 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.

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

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.

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

Primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6)

Durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6)

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando la sintomatologia è grave, disabilitante o sottopone il soggetto a grave malessere.

### *Tolleranza*

Una certa perdita dell'efficacia agli effetti ipnotici delle benzodiazepine può svilupparsi dopo un uso ripetuto per alcune settimane.

### *Dipendenza*

L'uso cronico di benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento. Il rischio è maggiore in pazienti con una storia di abuso di droghe e alcool o in pazienti con disturbi di personalità marcata.

La dipendenza da farmaco può verificarsi a dosi terapeutiche e/o in pazienti senza nessun fattore di rischio individuale. Il rischio di dipendenza da farmaco 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 brusca sospensione del trattamento è accompagnata dai sintomi da astinenza.

Questi possono consistere in cefalee, dolori muscolari, ansia di estrema gravità, tensione, disturbi del sonno, irrequietezza, confusione ed irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: depersonalizzazione, derealizzazione, iperacusia, perdita della sensibilità e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni e crisi epilettiche. I sintomi da astinenza possono manifestarsi anche diversi giorni dopo la fine del trattamento.

### *Insomnia ed ansia di rimbalzo*

Quando s'interrompe il trattamento con Alprazolam EG, è possibile che si manifesti una sindrome transitoria in cui i sintomi che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine (e loro derivati) ricorrono in forma aggravata.

La sindrome può essere accompagnata da cambiamenti di umore, ansia, insomnia ed agitazione. Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si consiglia di diminuire gradualmente la dose.

### *Durata del trattamento*

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) a seconda dell'indicazione terapeutica, ma nel caso di ansia e tensione non deve superare le 8-12 settimane, compreso il periodo di sospensione graduale della dose. 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 limitata e spiegarli chiaramente le modalità di riduzione graduale del dosaggio.

Per evitare il più possibile i disagi derivanti dalla ricomparsa dei sintomi sperimentati in precedenza, è essenziale far presente al paziente la possibilità che tali sintomi di rimbalzo si manifestino nel periodo successivo all'interruzione della terapia. Quando si utilizzano benzodiazepine con breve emivita, esiste la possibilità che i sintomi da astinenza si verifichino nell'ambito dell'intervallo fra le somministrazioni, specialmente quando viene somministrata una dose elevata.

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 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.

I sintomi da astinenza possono includere lieve disforia e insomnia 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 (vedere paragrafo 4.2).

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 parecchie ore

dopo l'assunzione del farmaco.

#### **Reazioni psichiatriche e paradosse**

L'assunzione del farmaco deve essere interrotta, qualora si dovessero manifestare irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, insonnia grave, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento, sonnambulismo ed altri disturbi del comportamento. Le reazioni paradosse si verificano con maggior frequenza nei bambini e negli anziani.

In questo caso l'uso del farmaco deve essere interrotto.

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

#### **Rischio da uso concomitante di oppioidi:**

L'uso concomitante di Alprazolam EG e oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o derivati come Alprazolam EG con oppioidi deve essere riservata a pazienti per i quali non sono possibili opzioni terapeutiche alternative. Se si decide di prescrivere Alprazolam EG in concomitanza con oppioidi, si deve usare la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche la raccomandazione generale sulla dose al paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e chi si prende cura di loro (se del caso) di essere a conoscenza di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

#### **Gruppi specifici di pazienti**

##### **Pazienti pediatrici**

L'alprazolam non deve essere somministrato in pazienti 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).

##### **Pazienti anziani**

Nei pazienti anziani e/o debilitati si consiglia di usare sempre la dose efficace più bassa per evitare il rischio di sedazione residua o atassia (vedere paragrafo 4.2).

Le benzodiazepine e sostanze correlate devono essere usate con cautela negli anziani, a causa del rischio di sedazione e/o debolezza muscolo-scheletrica che possono provocare cadute, spesso con gravi conseguenze in questa popolazione.

##### **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).

##### **Pazienti con grave insufficienza epatica**

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).

Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti affetti da insufficienza epatica lieve o moderata.

##### **Pazienti con insufficienza renale**

L'Alprazolam deve essere somministrato con cautela nei pazienti con compromissione 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 devono essere usate come unico trattamento della depressione maggiore o dell'ansia associata alla depressione in quanto in questi pazienti aumentano il rischio di suicidio. In caso di somministrazione in pazienti gravemente depressi e con tendenze suicide, occorre prendere precauzioni adeguate e prescrivere dosi appropriate (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti).

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).

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

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 disturbi psicotici.

L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico ad evitare inattesi effetti da interazione.

Dal momento che nel disturbo da attacchi di panico si osserva una concomitante patologia depressiva (primaria o secondaria) con aumento dei casi di suicidio nei pazienti non trattati, è importante che la medesima precauzione sia presa quando Alprazolam EG è impiegato ad alte dosi 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 attenzione estrema in pazienti con una storia di abuso di droga e/o alcool (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti che abitualmente abusino di alcool e/o sostanze stupefacenti, quando sono 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.

Alprazolam può causare sedazione. Questo effetto è potenziato dall'alcool (vedere anche paragrafo 4.7).

#### Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Le compresse contengono **lattosio**. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

ALPRAZOLAM EG 0,50 mg compresse contiene il **colorante giallo tramonto (E110)** che può causare reazioni allergiche.

Le gocce orali, soluzione contengono 16 vol% **etanolo** (alcool), ad esempio fino a 130 mg per 1 ml (30 gocce, ovvero 0,75 mg di alprazolam), equivalenti a 3,2 ml di birra e a 1,3 ml di vino per 30 gocce. Può essere dannoso per gli alcolisti. Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.

Le gocce orali, soluzione contengono anche 700 mg di **glicole propilenico** per 1 ml. Sebbene glicole propilenico non ha mostrato effetti tossici sulla riproduzione e lo sviluppo in animali o umani, può raggiungere il feto ed è stato ritrovato nel latte materno. Come conseguenza, la somministrazione di glicole propilenico a pazienti in gravidanza o in allattamento deve essere considerata caso per caso. Il monitoraggio clinico è richiesto per i pazienti con insufficienza epatica o renale a causa di vari eventi avversi attribuiti a glicole propilenico come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di **sodio** per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

##### ASSOCIAZIONI SCONSIGLIATE

Alcool: l'effetto sedativo di alprazolam è potenziato dall'associazione con alcool o con altri depressivi del SNC. L'assunzione concomitante con alcool non è raccomandata. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare e di usare macchinari (vedere anche paragrafo 4.7).

Antimicotici: alla luce delle interazioni farmacocinetiche (citocromo P-450, meccanismo descritto al punto 'AVVERTENZE D'USO'), l'assunzione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 come chetoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo e di altri agenti antifungini di tipo azolico (inibitori del citocromo P-450 3A4) è sconsigliata.

##### DA TENERE IN CONSIDERAZIONE

Farmaci ad azione psicotropa: l'effetto depressivo centrale può aumentare nei casi di uso concomitante di antipsicotici (neurolettici), ipnotici, sedativi, ansiolitici, antidepressivi, narcotici analgesici, antiepilettici, anestetici ed antistaminici-H<sub>1</sub> sedativi. Nel caso di narcotici analgesici può verificarsi un aumento dell'effetto euforizzante del narcotico e un aumento della dipendenza psichica.

Particolare attenzione, specialmente nei pazienti anziani, deve essere usata con i farmaci ad azione

deprimente respiratoria come gli oppioidi (analgesici, sedativi della tosse, trattamenti sostitutivi).

Oppioidi:

L'uso concomitante di farmaci sedativi quali benzodiazepine o derivati come Alprazolam EG con oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte, a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

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 alprazolam.

#### AVVERTENZE D'USO

Poiché l'alprazolam 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, destropropofisene, contraccettivi orali, sertralina, diltiazem o antibiotici macrolidi, come eritromicina, claritromicina, telitromicina e troleandomicina (inibitori del citocromo P-4503A4).

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 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 alprazolam potrebbe 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.

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: 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 alprazolam. Quando la terapia con l'erba di san Giovanni viene interrotta improvvisamente, possono manifestarsi sintomi da sovradosaggio di alprazolam.

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 alprazolam.

Possono verificarsi interazioni farmacocinetiche quando alprazolam viene somministrato insieme a farmaci che inibiscono l'enzima epatico CYP3A4, come l'aumento dei livelli plasmatici di 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 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 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 "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 può essere considerato durante la gravidanza, 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.

A causa di potenziali rischi di malformazioni congenite, già osservate con altre benzodiazepine, non somministrare Alprazolam EG 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.

#### Allattamento

L'Alprazolam viene escreto nel latte materno. Pertanto non deve essere somministrato alle madri che allattano al seno.

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

Dato l'effetto depressivo sul SNC dell'alprazolam i pazienti in trattamento con il farmaco devono essere avvertiti che le attività che richiedono una completa attenzione mentale, quali la capacità di guidare e di usare macchinari, possono essere influenzate negativamente da effetti come la sedazione, l'amnesia, la ridotta capacità di concentrazione, la sonnolenza, le vertigini e la debolezza muscolare.

I pazienti devono essere avvertiti di questo rischio e consigliati di non guidare o usare macchinari durante il trattamento. Questi effetti sono potenziati dall'alcol. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere paragrafo 4.5).

### 4.8 Effetti indesiderati

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 paradosse, 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.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con alprazolam con le seguenti frequenze:

<i>Molto comune:</i>	( $\geq 1/10$ )
<i>Comune:</i>	( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
<i>Non comune:</i>	( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )
<i>Raro:</i>	( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )
<i>Molto raro:</i>	( $< 1/10.000$ )
<i>Frequenza non nota</i>	(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie endocrine

Non comune: iperprolattinemia

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: discrasie

Patologie cardiache

Non nota: ipotensione, tachicardia

Patologie dell'occhio

Comune: visione offuscata

Non comune: visione doppia

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, stipsi

Non comune: vomito, diarrea

Raro: secchezza della bocca

Non nota: aumento della salivazione, disfagia

Patologie epatobiliari

Non comune: alterazione della funzione epatica, ittero

Non nota: epatite

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: riduzione dell'appetito

Non nota: aumento del peso, anoressia

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: debolezza muscoloscheletrica

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: sedazione, sonnolenza

Comune: atassia, disturbi della coordinazione della memoria, difficoltà della concentrazione, stordimento, cattiva articolazione della parola, capogiri, mal di testa, sensazione di stordimento

Non comune: amnesia, distonia, tremore

Non nota: affaticamento, emozioni intorpidite, riduzione della vigilanza, manifestazioni autonome

Disturbi psichiatrici

Comune: disturbi della concentrazione, confusione, depressione, dipendenza

Non comune: problemi psichiatrici, reazioni paradose, allucinazioni, collera, comportamento aggressivo, comportamento ostile, ansia, agitazione, alterazioni della libido, insonnia, pensieri anomali, nervosismo, stimolazione

Patologie renali e urinarie

Non comune: incontinenza urinaria, ritenzione urinaria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: disturbi mestruali, disfunzione sessuale

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: congestione nasale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: reazioni cutanee, dermatite

Non nota: angioedema

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia, irritabilità

Non nota: edema periferico

Esami diagnostici

Non comune: cambiamento del peso, aumento della pressione intraoculare

### **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).

### *Depressione*

Uno stato depressivo preesistente può essere smascherato, in individui suscettibili, durante l'uso 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 ed altri disturbi del comportamento.

Tali reazioni paradosse 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 indurre lo sviluppo di dipendenza fisica; la sospensione della terapia può provocare fenomeni di rebound o di astinenza (vedere paragrafo 4.4). È anche possibile che si verifichino casi di dipendenza psichica. Sono stati segnalati casi di abuso (vedere paragrafo 4.4).

### **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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

## **4.9 Sovradosaggio**

### *Informazioni generali sulla tossicità*

Come per le altre benzodiazepine, una dose eccessiva non dovrebbe presentare rischi 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. Il trattamento dovrebbe essere adattato di conseguenza.

### *Sintomi*

I sintomi da sovradosaggio si manifestano solitamente con vario grado di depressione del sistema nervoso centrale che varia dallo stordimento al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono: stordimento, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi i sintomi possono includere: atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

### *Terapia*

Attenzione speciale deve essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia d'urgenza.

A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale, è consigliabile indurre il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente o eseguire la lavanda gastrica con protezione delle vie aeree mediante intubazione se il paziente è privo di coscienza.

Se non si osserva miglioramento con lo svuotamento dello stomaco, bisogna somministrare carbone attivo e, se necessario, lasciarlo agire nello stomaco in associazione con un lassativo. In caso di ingestione di notevoli quantità, è possibile che l'effetto persista anche dopo un lungo periodo e che la diuresi forzata o l'emodialisi non siano di nessuna utilità.

Il flumazenil può essere un utile 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

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

L'alprazolam 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 distribuisce 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>DL<sub>50</sub> (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**

ALPRAZOLAM EG 0,25 mg compresse

Una compressa contiene:

Eccipienti: docusato di sodio; amido di mais; cellulosa microcristallina; lattosio monoidrato; magnesio stearato; silice colloidale diossido.

ALPRAZOLAM EG 0,50 mg compresse

Una compressa contiene:

Eccipienti: docusato di sodio; amido di mais; cellulosa microcristallina; lattosio monoidrato; magnesio stearato; silice colloidale diossido; giallo tramonto (E110) lacca di alluminio.

ALPRAZOLAM EG 1 mg compresse

Una compressa contiene:

Eccipienti: docusato di sodio; amido di mais; cellulosa microcristallina; lattosio monoidrato; magnesio stearato; silice colloidale diossido; indigotina (E132) lacca di alluminio.

ALPRAZOLAM EG 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione

100 ml di soluzione contengono:

Eccipienti: alcool etilico, propilen glicole, saccarina sodica, aroma amarena, acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

Non riscontrate.

### **6.3 Periodo di validità**

Compresse: 2 anni

Gocce orali, soluzione: 3 anni. Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è 6 mesi

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale e nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC opaco + Alluminio:

20 compresse da 0,25 mg

20 compresse da 0,50 mg

20 compresse da 1 mg

Flacone di vetro scuro con tappo contagocce in polietilene e tappo di sicurezza in polipropilene 20 ml di soluzione per gocce orali 0,75 mg/ml.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EG S.p.A., Via Pavia, 6 – 20136 Milano

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALPRAZOLAM EG 0.25 mg compresse:	AIC n. 033974015
ALPRAZOLAM EG 0.50 mg compresse:	AIC n. 033974027
ALPRAZOLAM EG 1 mg compresse:	AIC n. 033974039
ALPRAZOLAM EG 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione	AIC n. 033974041

## 9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

ALPRAZOLAM EG 0.25 mg compresse:	28 Gennaio 2000 / 2 Novembre 2011
ALPRAZOLAM EG 0.50 mg compresse:	28 Gennaio 2000 / 2 Novembre 2011
ALPRAZOLAM EG 1 mg compresse:	28 Gennaio 2000 / 2 Novembre 2011
ALPRAZOLAM EG 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione:	Maggio 2002 / 2 Novembre 2011

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

Agenzia Italiana del Farmaco