

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALPRAZOLAM EUROGENERICI 0,25 mg compresse
ALPRAZOLAM EUROGENERICI 0,5 mg compresse
ALPRAZOLAM EUROGENERICI 1 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ALPRAZOLAM EUROGENERICI 0,25 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo:

Alprazolam 0,25 mg

Eccipienti con effetti noti:

97.32 mg di lattosio monoidrato, 0.12 mg di sodio benzoato (E211) e 0,05 mg di sodio.

ALPRAZOLAM EUROGENERICI 0,5 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo:

Alprazolam 0,5 mg

Eccipienti con effetti noti:

97.00 mg di lattosio monoidrato, 0.12 mg di sodio benzoato (E211) e 0,05 mg di sodio.

ALPRAZOLAM EUROGENERICI 1 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo:

Alprazolam 1 mg

Eccipienti con effetti noti:

96.53 mg di lattosio monoidrato, 0.12 mg di sodio benzoato (E211) e 0,05 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa.
Attacchi di panico con o senza agorafobia.

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio ottimale dell'alprazolam va individualizzato a seconda della gravità dei sintomi e della risposta soggettiva del paziente. Le indicazioni posologiche riportate di seguito coprono 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 che compaiono alla somministrazione iniziale si consiglia di diminuire il dosaggio. Il trattamento deve essere il più breve possibile.

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

Ansia

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

Questo dosaggio verrà aumentato dal medico secondo le esigenze del paziente fino a un massimo di 4 mg al giorno in somministrazioni suddivise; 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 una rivalutazione della condizione del paziente da parte dello specialista.

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

Il trattamento deve essere iniziato con la dose consigliata più bassa.

La dose massima non deve essere superata.

Agorafobia e disturbo da attacchi di panico

Nei pazienti con agorafobia associata ad attacchi di panico o con disturbo da attacchi di panico con o senza evitamento fobico, la dose iniziale è di 0,5-1 mg, somministrata prima di coricarsi, per uno o due giorni. La dose dovrebbe quindi essere adattata secondo la risposta del singolo paziente. Gli incrementi del dosaggio non devono superare 1 mg ogni tre o quattro 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 paziente deve essere rivalutato regolarmente e la necessità di un trattamento continuato deve essere valutato attentamente, particolarmente se il paziente è senza sintomi.

Il trattamento deve essere iniziato con la dose consigliata più bassa.

La dose massima non deve essere superata.

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 tre giorni. Alcuni pazienti possono richiedere una riduzione ancora più graduale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di alprazolam non sono state stabilite in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni; pertanto l'uso di alprazolam non è raccomandato.

4.3. Controindicazioni

Alprazolam è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità alle benzodiazepine, all'alprazolam o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale elencati al paragrafo 6.1.

Le benzodiazepine sono inoltre controindicate in pazienti con miastenia grave, insufficienza respiratoria grave, insufficienza epatica grave, sindrome da apnea notturna. L'alprazolam è, inoltre, controindicato nei 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. Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tolleranza

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

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; esso è maggiore in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool o in pazienti con disturbi di personalità marcata. La dipendenza può verificarsi a dosi terapeutiche e/o in pazienti senza nessun fattore di rischio individuale. Il rischio di dipendenza aumenta con l'uso concomitante di diverse benzodiazepine a prescindere dall'indicazione ansiolitica o ipnotica. Sono stati riportati anche casi di abuso.

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, la sospensione brusca del trattamento sarà accompagnata dai sintomi da astinenza. Questi possono consistere in cefalee, dolori muscolari, ansia di estrema gravità, tensione, irrequietezza, confusione ed irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio alle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o crisi epilettiche.

Insomnia o ansia di rimbalzo

Sindrome transitoria in cui i sintomi che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine ricorrono in forma aggravata; può manifestarsi all'interruzione del trattamento. Può essere accompagnata da altre reazioni, compresi i cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno. Poiché il rischio di sintomi da astinenza o di rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si consiglia di diminuire gradualmente il dosaggio.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) a seconda dell'indicazione, e nel caso dell'ansia non deve superare le 8 -12 settimane, compreso il periodo di sospensione graduale.

L'estensione della terapia oltre questi periodi non deve avvenire senza un'accurata rivalutazione della situazione clinica. Può essere utile informare il paziente quando il trattamento è iniziato che esso sarà di durata limitata e spiegare precisamente come il dosaggio deve essere diminuito progressivamente. Inoltre è importante che il paziente sia informato della possibilità di fenomeni di rebound, al fine di minimizzare la reazione ansiosa che l'eventuale comparsa di tali sintomi potrebbe scatenare alla sospensione del medicinale.

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

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

Interruzione del trattamento

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

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 (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

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda. Ciò accade più spesso parecchie ore dopo l'ingestione del farmaco (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni psichiatriche e paradosse

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

Rischio da uso concomitante di oppioidi:

L'uso concomitante di ALPRAZOLAM EUROGENERICI 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 EUROGENERICI con oppioidi deve essere riservata a pazienti per i quali non sono possibili opzioni terapeutiche alternative. Se si decide di prescrivere ALPRAZOLAM EUROGENERICI 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

La sicurezza e l'efficacia di alprazolam non sono state stabilite in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni; pertanto l'uso di alprazolam non è raccomandato.

Le benzodiazepine devono essere somministrate ai bambini solo dopo una valutazione attenta dell'effettiva necessità del trattamento; la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

Pazienti anziani

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. Negli anziani e/o nei pazienti debilitati si consiglia di usare sempre la dose efficace più bassa per evitare lo sviluppo di atassia o sovrasedazione (vedere paragrafo 4.2).

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 compromissione 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

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

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

Come con altri farmaci psicotropi, l'alprazolam in pazienti gravemente depressi o con tendenze suicide deve essere somministrato con le dovute precauzioni e prescritto in confezione appropriata.

Al disturbo da attacchi di panico è associata una concomitante patologia depressiva (primaria o secondaria) con aumento dei casi di suicidio nei pazienti non trattati. Pertanto la medesima precauzione deve essere presa sia quando si utilizzano le dosi più elevate di ALPRAZOLAM EUROGENERICI per il trattamento dei pazienti con disturbo da attacchi di panico sia quando si utilizza un qualsiasi farmaco psicotropo nel trattamento di pazienti depressi o di quelli in cui si sospetta ideazione o tentativo di suicidio.

Le benzodiazepine devono essere usate con estrema cautela in pazienti con una storia di abuso di stupefacenti o alcool (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti che abitualmente abusano 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.

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

Sono stati segnalati casi di ipomania e mania in associazione all'uso di alprazolam nei pazienti con depressione.

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.

Questo medicinale contiene 0,12 mg di **sodio benzoato** per compressa. L'aumento della bilirubinemia a seguito del suo distacco dall'albumina può aumentare l'ittero neonatale che può evolvere in kernittero (depositi di bilirubina non coniugata nel tessuto cerebrale) (vedere anche paragrafo 4.6).

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Particolare attenzione, 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 EUROGENERICI 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).

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

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

Composti che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente il citocromo P 450) possono aumentare la concentrazione plasmatica di alprazolam e potenziare la sua attività.

In minor grado, questo si applica anche alle benzodiazepine metabolizzate soltanto per coniugazione.

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.

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.

Studi clinici e in vitro con l'alprazolam e studi clinici con farmaci metabolizzati come l'alprazolam, mostrano variabilità di interazioni e possibilità di interazioni tra alprazolam e diversi farmaci. In base al grado di interazione e al tipo di dati disponibili, devono essere prese in considerazione le seguenti raccomandazioni:

Si sconsiglia la somministrazione concomitante di ALPRAZOLAM EUROGENERICI con ketoconazolo, itraconazolo o altri antifungini del gruppo degli azoli.

Si raccomanda attenzione e cautela nel diminuire la dose quando ALPRAZOLAM EUROGENERICI è somministrato in concomitanza con nefazodone, fluvoxamina e cimetidina.

Si raccomanda cautela quando ALPRAZOLAM EUROGENERICI è somministrato in concomitanza a fluoxetina, propofene, contraccettivi orali, diltiazem o antibiotici macrolidi come eritromicina e troleandomicina.

Le interazioni tra gli inibitori della proteasi HIV (es. ritonavir) e l'alprazolam sono complesse e tempo dipendenti. 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 EUROGENERICI.

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.

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.

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.

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. Sono state descritte interazioni cinetiche tra le benzodiazepine ed altri farmaci. Per esempio, la clearance dell'alprazolam e di alcune altre benzodiazepine può essere diminuita dalla somministrazione concomitante di cimetidina o antibiotici macrolidi. Il significato clinico di questi effetti non è stato definito.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Una grande quantità di dati basati su studi in coorte indicano che l'esposizione alle benzodiazepine durante il primo trimestre di gravidanza 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 uno scarso aumento di peso. Questi segni sono reversibili, ma possono durare da 1 a 3 settimane, secondo l'emivita del prodotto. Dosi elevate, durante l'ultimo periodo della gravidanza o durante il travaglio, possono causare effetti nel neonato quali depressione respiratoria o apnea e ipotermia, dovuti all'azione farmacologica del farmaco. 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. 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.

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

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

Se durante la gravidanza viene somministrato ALPRAZOLAM EUROGENERICI o se la paziente scopre di essere incinta durante il trattamento con il medicinale, la paziente deve essere informata circa il potenziale pericolo per il feto.

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.

Allattamento

Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, esse non dovrebbero essere somministrate alle madri che allattano al seno (vedere anche paragrafo 4.4).

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

La sedazione, l'amnesia, la ridotta capacità di concentrazione e la ridotta funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare o utilizzare macchinari. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere paragrafo 4.5).

Dato l'effetto depressivo sul SNC dell'alprazolam, i pazienti in trattamento con il farmaco devono essere avvertiti che potrebbe essere per loro pericoloso dedicarsi ad attività che richiedano una completa attenzione mentale, quale lavorare a macchinari pericolosi o guidare autoveicoli, fino a che non sia possibile escludere una compromissione dell'attenzione e dei riflessi a seguito dell'assunzione del farmaco.

4.8. Effetti indesiderati

Gli eventuali effetti indesiderati dell'alprazolam vengono osservati generalmente all'inizio del trattamento e solitamente si risolvono con il proseguimento della terapia o riducendo le dosi.

Nei pazienti in trattamento per ansia, gli effetti indesiderati più frequentemente riportati sono sonnolenza, vertigini/senso di testa vuota.

Durante il trattamento con alprazolam sono stati osservati e segnalati 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 |
|---|--------------|---|
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Comune | Diminuzione dell'appetito |
| | Non comune | Cambiamenti di peso |
| Disturbi psichiatrici | Comune | Stato confusionale, depressione, disorientamento, diminuzione della libido |
| | Non comune | Ansia, insonnia, nervosismo |
| Patologie del sistema nervoso | Molto comune | Sedazione, sonnolenza |
| | Comune | Atassia, compromissione dell'equilibrio, problemi di coordinazione, compromissione della memoria, disartria, disturbo dell'attenzione, ipersonnia, letargia, capogiri, cefalea, biacciamento, difficoltà di concentrazione, vertigini, stordimento. |
| | Non comune | Amnesia, tremore |
| Patologie dell'occhio | Comune | Offuscamento della vista |
| Patologie gastrointestinali | Comune | Stipsi, secchezza del cavo orale, nausea |
| | Non comune | Vomito |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Non comune | Debolezza muscolare |

| | | |
|---|----------|--------------------------------------|
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Comune | Astenia, affaticamento, irritabilità |
| | Non nota | Edema periferico |

A seguito dell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati aggiuntivi:

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Frequenza | Effetti indesiderati |
|--|------------------|---|
| Patologie endocrine | Non comune | Iperprolattinemia |
| Disturbi psichiatrici | Non comune | Ipomania, mania (vedere paragrafo 4.4), allucinazioni, collera, aggressività, comportamenti ostili, agitazione, alterazione della libido, pensieri anomali, iperattività psicomotoria |
| Patologie del sistema nervoso | Non comune | Distonia |
| | Non nota | Squilibrio del sistema nervoso autonomo |
| Patologie gastrointestinali | Non comune | Patologia gastrointestinale |
| Patologie epatobiliari | Non comune | Epatite, alterazioni della funzionalità epatica, ittero |
| | Non nota | Epatite |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Non comune | Dermatiti |
| | Non nota | Angioedema |
| Patologie renali e urinarie | Non comune | Incontinenza, ritenzione urinaria |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | Non comune | Disfunzioni sessuali, irregolarità nel ciclo mestruale |
| Patologie dell'occhio | Non comune | Aumento della pressione intraoculare |

L'uso (anche a dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può causare fenomeni di sospensione o di astinenza. Può verificarsi dipendenza psichica. L'abuso di benzodiazepine è stata segnalata (vedere paragrafo 4.4). I pazienti con problemi di personalità borderline, con una storia pregressa di comportamenti aggressivi o violenti, o che abusano di alcool o altre sostanze, possono essere a rischio di tali eventi. Reazioni di irritabilità, ostilità e pensieri invasivi sono stati riportati a seguito dell'interruzione del trattamento con ALPRAZOLAM EUROGENERICI in pazienti con disturbo post-traumatico da stress.

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 durante l'uso prolungato di benzodiazepine.

Reazioni psichiatriche e paradosse

Le benzodiazepine o i composti benzodiazepino-simili possono causare reazioni come: irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, deliri, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamenti inappropriati. Tali reazioni possono essere abbastanza gravi: sono più frequenti nei bambini e negli anziani.

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza: la sospensione della terapia può provocare fenomeni di rebound o da astinenza (vedere paragrafo 4.4). È stato segnalato abuso di benzodiazepine.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è

importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9. Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio si manifestano come aumento della sua attività farmacologica e includono soprattutto atassia e sonnolenza disartria, coma e depressione respiratoria.

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

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

Il flumazenil può essere un utile antidoto.

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: derivati benzodiazepinici; codice ATC: N05BA12.

ALPRAZOLAM EUROGENERICI contiene come principio attivo alprazolam, una triazolo-benzodiazepina.

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'idrossi-alprazolam 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 ¹⁴C, la radioattività si distribuiva uniformemente nei feti in concentrazioni di ¹⁴C 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:

| Specie animale | Somministrazione | DL ₅₀ (mg/kg) |
|----------------|------------------|--------------------------|
| 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 EUROGENERICI 0,25 mg compresse: docusato di sodio, sodio benzoato (E211), amido pregelatinizzato (PREJEL PA5PH), cellulosa microcristallina (EMOCEL 50M), cellulosa microcristallina (AVICEL PH301), lattosio monoidrato, magnesio stearato, silice colloidale anidra (AEROSIL 200).

ALPRAZOLAM EUROGENERICI 0,5 mg compresse: docusato di sodio, sodio benzoato (E211), amido pregelatinizzato (PREJEL PA5PH), cellulosa microcristallina (EMOCEL 50M), cellulosa microcristallina (AVICEL PH301), lattosio monoidrato, magnesio stearato, silice colloidale anidra (AEROSIL 200), eritrosina di alluminio E127 (SICOVIT)

ALPRAZOLAM EUROGENERICI 1 mg compresse: docusato di sodio, sodio benzoato (E211), amido pregelatinizzato (PREJEL PA5PH), cellulosa microcristallina (EMOCEL 50M), cellulosa microcristallina (AVICEL PH301), lattosio monoidrato, magnesio stearato, silice colloidale anidra (AEROSIL 200), indigotina blu dispersa 11076 (E132)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Alluminio
ALPRAZOLAM EUROGENERICI 0,25 mg - 20 compresse
ALPRAZOLAM EUROGENERICI 0,5 mg - 20 compresse
ALPRAZOLAM EUROGENERICI 1 mg - 20 compresse

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 EUROGENERICI 0,25 mg - 20 compresse | AIC n. 035427018 |
| Alprazolam EUROGENERICI 0,5 mg - 20 compresse | AIC n. 035427020 |
| Alprazolam EUROGENERICI 1 mg - 20 compresse | AIC n. 035427032 |

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27 aprile 2007 / 27 aprile 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del