

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ALPRAZOLAM ABC 0,25 mg compresse

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: alprazolam mg 0,25

Eccipiente con effetti noti: lattosio

ALPRAZOLAM ABC 0,50 mg compresse

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: alprazolam mg 0,50

Eccipienti con effetti noti: lattosio, giallo tramonto (E110)

ALPRAZOLAM ABC 1 mg compresse

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: alprazolam mg 1

Eccipiente con effetti noti: lattosio

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

1 ml contiene:

Principio attivo: alprazolam mg 0,75

10 gocce contengono 0,25 mg di alprazolam.

Eccipienti con effetti noti: etanolo, glicole propilenico

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse da 0,25 mg: astucci da 20 e 30 compresse rotonde di colore bianco, lucide con superficie liscia

Compresse da 0,50 mg : astucci da 20 e 30 compresse rotonde di colore arancione, lucide con superficie liscia

Compresse da 1 mg: astuccio da 20 compresse rotonde di colore azzurro, lucide con superficie liscia

Gocce orali, soluzione: flaconcino da 20 ml e da 30 ml contenente una soluzione limpida e incolore

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ALPRAZOLAM ABC è indicato negli adulti.

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

Posologia

Il dosaggio ottimale di ALPRAZOLAM ABC va individualizzato a seconda della gravità dei sintomi e della risposta soggettiva del paziente.

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

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

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

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

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

La dose massima non deve essere superata.

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

Ansia

La dose iniziale varia da 0,25 a 0,50 mg 3 volte al dì. Questo dosaggio verrà aumentato secondo le esigenze del paziente fino ad un massimo di 4 mg al giorno in somministrazioni suddivise per una durata non superiore a 8 –12 settimane compreso un periodo di sospensione graduale.

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

Nei pazienti anziani, in pazienti con epatopatia grave e/o 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. 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. Le dosi raccomandate sono le stesse delle compresse. La concentrazione della formulazione in gocce è di 0,75 mg/ml.

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 deve 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 5,7 mg/die; soltanto in alcuni rari casi è stato necessario raggiungere 10 mg/die.

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 (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

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

ALPRAZOLAM ABC è controindicato in pazienti affetti da glaucoma acuto ad angolo chiuso. Il prodotto può essere usato nei pazienti con glaucoma ad angolo aperto che ricevono una terapia appropriata. Le benzodiazepine sono inoltre controindicate in pazienti con miastenia grave, insufficienza respiratoria grave, sindrome da apnea notturna, insufficienza epatica grave. Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso concomitante di benzodiazepine e oppioidi può causare sedazione profonda, depressione respiratoria, coma e morte. Limitare dosaggi e durata del trattamento al minimo richiesto (vedere paragrafo *Rischio dall'uso concomitante di oppioidi*).

Tolleranza

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

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine, incluso l'alprazolam, può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. Come con tutte le benzodiazepine, 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 alcol.

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, il termine brusco del trattamento sarà accompagnato dai sintomi da astinenza.

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

Insonnia ed ansia da rimbalzo

All'interruzione del trattamento può presentarsi una sindrome transitoria in cui i sintomi che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine ricorrono in forma aggravata. Può essere accompagnata da altre reazioni, compresi i cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno. Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si suggerisce di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio.

Durata del trattamento

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

Inoltre è importante che il paziente sia informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, minimizzando quindi l'ansia riguardo a tali sintomi se dovessero accadere alla sospensione del medicinale.

Ci sono elementi per prevedere che nel caso di benzodiazepine con una durata breve di azione, i sintomi da astinenza possono diventare manifesti all'interno dell'intervallo di somministrazione, 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 con una durata di azione breve, poiché possono presentarsi sintomi di astinenza.

Interruzione del trattamento

Come ogni altra benzodiazepina, il dosaggio di ALPRAZOLAM ABC 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 e convulsioni.

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

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

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

Amnesia

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

Reazioni psichiatriche e paradosse

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

Rischio dall'uso concomitante di oppioidi

L'uso concomitante di ALPRAZOLAM ABC ed oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse come ALPRAZOLAM ABC con gli oppioidi, deve essere riservata ai pazienti per i quali le opzioni di un trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere ALPRAZOLAM ABC in concomitanza agli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sulla posologia nel paragrafo 4.2)

I pazienti devono essere attentamente valutati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura (dove applicabile) di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5)

Popolazione pediatrica

Le benzodiazepine non devono essere date ai bambini senza valutazione attenta dell'effettiva necessità del trattamento; la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

Pazienti anziani e/o debilitati

Gli anziani dovrebbero assumere una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Le benzodiazepine ed i suoi derivati dovrebbero essere usati con cautela negli anziani, a causa del rischio di sedazione e/o debolezza muscolo-scheletrica, che possono favorire cadute, spesso con gravi conseguenze in questa tipologia di popolazione.

Si raccomanda l'utilizzo della dose più bassa efficace per i pazienti anziani e/o debilitati al fine di impedire lo sviluppo di atassia o sedazione residua.

Eguale, una dose più bassa è suggerita per i pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria.

Si raccomandano le usuali precauzioni nel trattamento di pazienti con alterata funzionalità renale e insufficienza epatica lieve o moderata, mentre nei pazienti con grave insufficienza epatica le benzodiazepine non sono indicate in quanto possono precipitare l'encefalopatia. Le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario della malattia psicotica. Le benzodiazepine non dovrebbero essere usate da sole per trattare la depressione grave o l'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali 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 ABC 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 attenzione estrema in pazienti con una storia di abuso di droga o alcol (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti che abitualmente abusano di alcol 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.

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

ALPRAZOLAM ABC compresse contiene lattosio e giallo tramonto

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

Le compresse da 0,50 mg di questo medicinale contengono il colorante giallo tramonto che può causare reazioni allergiche.

ALPRAZOLAM ABC gocce orali, soluzione contiene etanolo e glicole propilenico

Questo medicinale contiene 16 vol % di etanolo (alcol), ad es. fino a 172 mg per dose, equivalenti a 4 ml di birra e 2 ml di vino per dose. 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 del fegato o epilessia.

Questo medicinale contiene 467 mg di propilene glicole per 20 gocce equivalente a 700 mg/ml.

ALPRAZOLAM ABC contiene sodio

Le compresse e le gocce di questo medicinale contengono meno di 1 mmol (23 mg) di sodio, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le benzodiazepine producono effetti depressivi additivi sul sistema nervoso centrale (SNC), compresa la depressione respiratoria, quando somministrate in concomitanza con oppioidi, alcol o altri farmaci aventi azione depressiva sul SNC (vedere paragrafo 4.4).

Oppioidi

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse quali ALPRAZOLAM ABC con gli oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo aggiuntivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento concomitante devono essere limitate. (vedere paragrafo 4.4).

L'assunzione concomitante di alcol va evitata. L'effetto sedativo può essere aumentato quando il medicinale è assunto congiuntamente all'alcol. 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).

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

Nel caso di analgesici narcotici può avvenire un aumento dell'euforia conducendo ad un aumento della dipendenza psichica.

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

Molecole che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente citocromo P4503A4) possono aumentare la concentrazione plasmatica di alprazolam e potenziare la sua attività. In grado inferiore, questo si applica anche alle benzodiazepine che sono metabolizzate soltanto per coniugazione.

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

Agenti antimicotici azolici – ketoconazolo e itraconazolo sono potenti inibitori del CYP3A ed hanno mostrato *in vivo* la capacità di aumentare le concentrazioni di alprazolam rispettivamente di 3,98 volte e 2,70 volte. Si sconsiglia la somministrazione concomitante di alprazolam con questi due farmaci. Altri agenti antimicotici di tipo azolico devono essere considerati potenti inibitori del CYP3A e non è consigliata la loro somministrazione insieme ad alprazolam.

Studi clinici e *in vitro* con alprazolam e studi clinici con farmaci metabolizzati come l'alprazolam, mostrano variabilità di interazione 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 ABC con ketoconazolo, itraconazolo o altri antifungini del gruppo degli azoli.
- Si raccomanda attenzione e cautela nel diminuire la dose quando ALPRAZOLAM ABC è somministrato in concomitanza con nefazodone, fluvoxamina e cimetidina.
- Si raccomanda cautela quando ALPRAZOLAM ABC è somministrato in concomitanza a fluoxetina, propossifene, 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 ABC.

- Sono stati riportati aumenti della concentrazione di digossina con la somministrazione di alprazolam, in particolare negli anziani (> 65 anni di età). Pertanto i pazienti anziani che ricevono alprazolam e digossina devono essere monitorati per verificare segni e sintomi relativi alla tossicità da digossina.

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

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

Il significato clinico di questi effetti non è stato definito.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Esistono prove fornite da alcuni primi studi con gli altri composti della classe delle benzodiazepine che mostrano che l'esposizione in utero può essere associata a malformazioni. Studi successivi con farmaci della classe delle benzodiazepine invece non hanno fornito nessuna prova chiara di qualsiasi tipo di difetto.

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 terzo trimestre di gravidanza, ha rilevato una diminuzione di movimenti attivi fetali e una variabilità del ritmo cardiaco fetale. È stato riportato che neonati esposti alle benzodiazepine durante la fine del III trimestre di gravidanza o durante il travaglio mostrano la sindrome "floppy infant" o i sintomi di astinenza neonatale. Quando il trattamento deve essere somministrato per ragioni mediche durante l'ultima parte della gravidanza, anche a basse dosi, si possono osservare 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, 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, sindrome 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 il farmaco nel primo trimestre di gravidanza.

Se il prodotto viene prescritto ad una donna in età fertile, la paziente deve mettersi in contatto con il proprio medico, sia se intende iniziare una gravidanza, sia se sospetta di essere incinta, per quanto riguarda la sospensione del medicinale.

Se durante la gravidanza viene somministrato ALPRAZOLAM ABC o se la paziente scopre di essere incinta durante il trattamento con ALPRAZOLAM ABC, 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.

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

ALPRAZOLAM ABC altera moderatamente la 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). 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 di ALPRAZOLAM ABC vengono osservati generalmente all'inizio del trattamento e solitamente si risolvono con il proseguimento della terapia o riducendo le dosi. I pazienti che hanno partecipato a studi clinici controllati, hanno riportato i seguenti effetti indesiderati associati alla terapia con alprazolam.

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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

| <i>MedDRA Classe organo-sistemica</i> | <i>Molto comune ($\geq 1/10$)</i> | <i>Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</i> | <i>Non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)</i> | <i>Raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)</i> | <i>Molto raro ($< 1/10000$)</i> | <i>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</i> |
|--|--|---|--|--|---|--|
| Patologie endocrine | | | | | | Iperprolattinemia* |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | Diminuzione dell'appetito | | | | |
| Disturbi psichiatrici | Depression e | Stato confusionale, disorientamento, diminuzione della libido, ansia, insonnia, nervosismo, aumento della libido* | Mania* (vedere paragrafo 4.4), allucinazione*, agitazione*, collera* | | | Ipomania*, aggressività*, comportamenti ostili*, pensieri anomali*, iperattività psicomotoria* |
| Patologie del sistema nervoso | Sedazione, sonnolenza, atassia, compromissione della memoria, disartria, capogiri, | Compromissione e dell'equilibrio, problemi di coordinazione, disturbo dell'attenzione, ipersonnia, | Amnesia | | | Squilibrio del sistema nervoso autonomo*, distonia* |

| | | | | | | |
|---|----------------------------------|---|-----------------------------------|--|--|---|
| | cefalea | letargia, tremore, vertigini, biacciamento, difficoltà di concentrazione | | | | |
| Patologie dell'occhio | | Offuscamento della vista | | | | |
| Patologie gastrointestinali | Stipsi, secchezza della bocca | Nausea | Vomito | | | Patologia gastrointestinale* |
| Patologie epatobiliari | | | | | | Epatiti*, alterazioni della funzionalità epatica*, ittero* |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | Dermatiti* | | | | Angioedema*, reazioni di fotosensibilità* |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | | | Debolezza muscolare | | | |
| Patologie renali e urinarie | | | Incontinenza* | | | Ritenzione urinaria* |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | | Disfunzioni sessuali* | Irregolarità nel ciclo mestruale* | | | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Affaticamento, irritabilità | | | | | Edema periferico* |
| Esami diagnostici | | Diminuzione di peso, aumento di peso | | | | Aumento della pressione intraoculare* |

*Effetti indesiderati identificati post- marketing

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 stato riportato (vedi avvertenze e precauzioni d'impiego). In molte delle segnalazioni spontanee per gli affetti avversi sul comportamento, i pazienti sono stati trattati in concomitanza con altri farmaci per il SNC e/o avevano mostrato problemi psichici preesistenti. I pazienti con problemi di personalità borderline, con una storia pregressa di comportamenti aggressivi o violenti, o che abusano di alcol 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 in pazienti con disturbo post-traumatico da stress.

Amnesia

Anche se per ALPRAZOLAM ABC ad oggi non sono pervenute segnalazioni in merito, le benzodiazepine possono provocare amnesia anterograda.

Questo può avvenire anche ai dosaggi terapeutici ed il rischio aumenta ai dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento (vedere paragrafo 4.4)

Depressione

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

Reazioni psichiatriche e paradosse

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

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

Dipendenza

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

Segnalazioni 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 rischio/beneficio 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 con ALPRAZOLAM ABC si manifestano come aumento della sua attività farmacologica, soprattutto atassia e sonnolenza, disartria, incoordinazione motoria, coma e depressione respiratoria.

Il trattamento nei casi di sovradosaggio è principalmente a sostegno delle funzioni respiratorie e cardiovascolari. Non è stata determinata l'efficacia della dialisi.

Come per altre benzodiazepine, una dose eccessiva non dovrebbe presentare rischio per la vita, a meno che non vi sia assunzione concomitante di altri deprimenti del SNC o di etanolo (alcol).

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. Attenzione speciale dovrebbe essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia d'urgenza. Il sovradosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del SNC che varia dall'obnubilamento al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono obnubilamento, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

Il "Flumazenil" può essere utile come antidoto. Nella gestione della funzionalità respiratoria e cardiovascolare associate al sovradosaggio può essere usato in aggiunta il flumazenil.

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ansiolitici, derivati benzodiazepinici, codice ATC: N05BA12
L'ALPRAZOLAM ABC contiene come sostanza attiva l'alprazolam, una triazolo-benzodiazepina.

Meccanismo d'azione

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.

Efficacia e sicurezza clinica

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

Assorbimento

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

Distribuzione

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

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).

Biotrasformazione

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.

Eliminazione

L'alprazolam ed i suoi metaboliti vengono escreti principalmente con le urine.

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

L'alprazolam non influenza il tempo di protrombina o i livelli plasmatici di warfarin nei volontari ai quali il warfarin è stato somministrato oralmente.

Dopo somministrazione nel topo femmina gravida dell'alprazolam ¹⁴C, la radioattività si distribuisce 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 anormalità 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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Mutagenesi, Carcinogenesi, Compromissione della fertilità ed effetti sugli occhi

Secondo il test in vitro di Ames, l'alprazolam non è mutagenico. L'alprazolam non induce aberrazioni cromosomiali nei test in vivo sui micronuclei nei ratti fino alla dose massima testata di 100 mg/kg, dose che è 500 volte superiore alla dose giornaliera massima raccomandata nell'uomo di 10 mg/die.

Non sono state riscontrate evidenze di potenziale carcinogeno durante studi della durata di 2 anni con alprazolam condotti sui ratti con dosi fino a 30 mg/kg/die (150 volte la dose massima di 10 mg/kg/die) e su topi trattati con dosi fino a 10 mg/kg/die (50 volte la dose impiegata nell'uomo pari a 10 mg/die). Alprazolam non ha evidenziato effetti mutageni nel test del micronucleo nel ratto con dosi fino a 100 mg/kg, che corrispondono a 500 volte la dose impiegata nell'uomo pari a 10 mg/die.

Alprazolam non ha causato compromissione della fertilità nei ratti con dosi fino a 5 mg/kg/die, che corrisponde a 5 volte la dose impiegata nell'uomo pari a 10 mg/die.

Quando i ratti sono stati trattati con alprazolam alle dosi di 3 mg, 10 mg, 30 mg/kg/die (da 15 a 150 volte la dose impiegata nell'uomo pari a 10 mg/die) per via orale per 2 anni, nelle femmine è stata osservata una tendenza ad un aumento dose-correlato nel numero di cataratte, mentre nei maschi è stata riscontrata una tendenza ad un incremento dose correlato nella vascolarizzazione della cornea. Queste lesioni non sono state riscontrate prima di 11 mesi dall'inizio del trattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

ALPRAZOLAM ABC 0,25 mg compresse

Eccipienti: **lattosio**, cellulosa microcristallina, docusato sodico, silice colloidale, amido di mais, magnesio stearato.

ALPRAZOLAM ABC 0,50 mg compresse

Eccipienti: **lattosio**, cellulosa microcristallina, docusato sodico, silice colloidale, amido di mais, magnesio stearato, **giallo tramonto (E110)**.

ALPRAZOLAM ABC 1 mg compresse

Eccipienti: **lattosio**, cellulosa microcristallina, docusato sodico, silice colloidale, amido di mais, magnesio stearato, indigotina (E132).

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

Eccipienti: **alcol etilico**, **glicole propilenico**, saccarinato di sodio, aroma amarena, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, le gocce di questo medicinale non devono essere miscelate con altri medicinali

6.3 Periodo di validità

Compresse: 4 anni.

Gocce orali: 3 anni.

Validità dopo prima apertura del flacone: 90 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il prodotto dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse: astuccio contenente 20 compresse (0,25 mg; 0,5 mg; 1 mg) o 30 compresse (0,25 mg; 0,5 mg) in blister.

Gocce orali: astuccio contenente un flacone di vetro da 20 ml o da 30 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ABC FARMACEUTICI S.p.A.
Corso Vittorio Emanuele II, 72
Torino

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|---|------------------|
| ALPRAZOLAM ABC 0,25 mg compresse - 20 compresse | AIC n. 035415013 |
| ALPRAZOLAM ABC 0,50 mg compresse - 20 compresse | AIC n. 035415025 |
| ALPRAZOLAM ABC 1 mg compresse - 20 compresse | AIC n. 035415037 |
| ALPRAZOLAM ABC 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione - flacone 20 ml | AIC n. 035415049 |
| ALPRAZOLAM ABC 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione - flacone 30 ml | AIC n. 035415076 |
| ALPRAZOLAM ABC 0,25 mg compresse - 30 compresse | AIC n. 035415052 |
| ALPRAZOLAM ABC 0,50 mg compresse - 30 compresse | AIC n. 035415064 |
| ALPRAZOLAM ABC 0,25 mg compresse - 20 compresse in blister divisibile per dose unitaria | AIC n. 035415088 |
| ALPRAZOLAM ABC 0,50 mg compresse - 20 compresse in blister divisibile per dose unitaria | AIC n. 035415090 |
| ALPRAZOLAM ABC 1 mg compresse - 20 compresse in blister divisibile per dose unitaria | AIC n. 035415102 |

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 febbraio 2003

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO