

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alprazolam Mylan Generics Italia 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 0,75 milligrammi di alprazolam.

Eccipienti con effetti noti: etanolo e glicole propilenico.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Alprazolam Mylan Generics Italia è indicato negli adulti per il trattamento di 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 di alprazolam va individualizzato a seconda della gravità dei sintomi e della risposta soggettiva del paziente.

Le indicazioni posologiche riportate 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 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 deve essere il più breve possibile.

I pazienti devono essere rivalutati regolarmente e la necessità di un trattamento continuato deve 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 prima di andare a letto.

Posologia

10 gocce corrispondono a 0,25 milligrammi di alprazolam, 20 gocce a 0,5 milligrammi.

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 deve avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

Nei pazienti anziani, in pazienti con epatopatia grave e/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 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 Mylan Generics Italia 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 è 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.

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

Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento.

Non somministrare ai bambini.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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 (anche alle dosi terapeutiche) 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 alcol. La farmacodipendenza può verificarsi a dosi terapeutiche e/o in pazienti senza fattori di rischio individuati. Vi è un rischio maggiore di farmacodipendenza con l'uso combinato di differenti benzodiazepine indipendentemente dalle indicazioni dell'ansiolitico o ipnotico.

Sono anche stati riportati casi di abuso.

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, la sospensione improvvisa del trattamento sarà accompagnata da 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 o 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 "Posologia e modo di somministrazione") a seconda delle indicazioni, ma non deve superare le 4 settimane per l'insonnia e le 8-12 settimane e nel caso dell'ansia, 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.

Vi sono indicazioni che, nel caso di benzodiazepine con breve durata di azione, si possono manifestare fenomeni da astinenza nell'intervallo tra le somministrazioni, soprattutto quando il dosaggio è alto.

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 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 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 e modo di somministrazione").

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

Amnesia

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

Reazioni psichiatriche e paradosse

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

Depressione

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

Gruppi specifici di pazienti

La sicurezza e l'efficacia di alprazolam non è stata stabilita nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni. Pertanto, l'uso di alprazolam non è raccomandato.

Le benzodiazepine e i prodotti correlati devono 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 popolazione.

Si raccomanda il principio generale di utilizzare la più bassa dose efficace in pazienti anziani e/o debilitati per impedire lo sviluppo di atassia o ipersedazione (vedere paragrafo 4.2). Egualmente, una dose più bassa è suggerita per i pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria.

Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti con ridotta funzionalità renale o insufficienza epatica da lieve a 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.

In pazienti con depressione maggiore o ansia associata a depressione, le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non devono essere usate da sole per trattare la depressione in quanto possono precipitare o aumentare il rischio di suicidio. Pertanto, l'alprazolam deve essere usato con cautela e la prescrizione deve essere limitata nei pazienti con segni e sintomi di un disturbo depressivo o tendenze suicide.

Alprazolam non deve essere usato in quei pazienti nei quali la depressione è caratterizzata da rallentamento psicomotorio; in pazienti affetti da depressione endogena, bipolare o con sintomi psicotici.

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

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.

Dal momento che nel disturbo da attacchi di panico si osserva una concomitante patologia depressiva maggiore primaria e secondaria con aumento dei casi di suicidio nei pazienti non trattati, è importante che la medesima precauzione sia presa quando alprazolam è impiegato a dosi maggiori 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 o alcol (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

Pazienti che abitualmente abusino 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.

Per lo stesso motivo i pazienti devono essere avvertiti dei pericoli connessi con la contemporanea assunzione di alcol o di altri farmaci aventi azione depressiva sul SNC.

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

Rischio dall'uso concomitante di oppioidi

L'uso concomitante di Alprazolam Mylan Generics Italia 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 Mylan Generics Italia 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 Mylan Generics Italia in concomitanza agli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile 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).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene 15,79 % di etanolo (alcol), ad es. fino a 165,98 mg per dose, equivalenti a 4,1 ml di birra, 1,7 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.

Alprazolam Mylan Generics Italia contiene 172,9 mg di glicole propilenico per dose pari a 1 mg di alprazolam, equivalente a 3,458 mg/peso.

Se lei è in gravidanza o sta allattando, non prenda questo medicinale se non diversamente raccomandato dal medico. Il medico potrà fare ulteriori controlli durante la terapia.

Se lei soffre di malattie al fegato o ai reni, non prenda questo medicinale se non diversamente raccomandato dal medico. Il medico potrà fare ulteriori controlli durante la terapia.

Questo medicinale contiene meno di 23 mg di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le benzodiazepine producono un effetto additivo quando co-somministrate con alcol o altri deprimenti del SNC.

L'assunzione concomitante con alcol non è raccomandata. L'effetto sedativo può essere aumentato quando il medicinale è assunto congiuntamente ad alcol. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari.

Oppioidi

Deve essere prestata particolare attenzione con farmaci deprimenti la funzione respiratoria come gli oppioidi (analgesici, antitussivi e trattamenti sostitutivi), in particolare nelle persone anziane.

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse quali Alprazolam Mylan Generics Italia 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 devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

Alprazolam deve essere usato con cautela in combinazione con altri deprimenti del SNC.

Si può verificare l'aumento dell'effetto depressivo centrale nel caso di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, alcuni agenti antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici, oppioidi, anticonvulsivanti e antistaminici-H1 sedativi.

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

Possono verificarsi interazioni farmacocinetiche quando alprazolam viene somministrato insieme a farmaci che inibiscono l'enzima epatico CYP3A4, che aumentano i livelli plasmatici di alprazolam.

Composti che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente citocromo P 4503A4) possono aumentare la concentrazione plasmatica di alprazolam e potenziarne la sua attività.

In grado inferiore, questo si applica anche alle benzodiazepine che sono metabolizzate soltanto per coniugazione.

La co-somministrazione di alprazolam con forti inibitori del CYP3A4 come antifungini azolici (ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo), gli 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 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 Mylan Generics Italia con ketoconazolo, itraconazolo o altri antifungini del gruppo degli azoli.
- Si raccomanda attenzione e cautela nel diminuire la dose quando Alprazolam Mylan Generics Italia è somministrato in concomitanza con nefazodone, fluvoxamina e cimetidina.

- Si raccomanda cautela quando Alprazolam Mylan Generics Italia 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 Mylan Generics Italia.

Sono stati riportati aumenti della concentrazione di digossina con la somministrazione di alprazolam, in particolare negli anziani (> 65 anni di età). Pertanto i pazienti 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 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 sulla base di studi di coorte indicano che l'esposizione alle benzodiazepine durante il primo trimestre non è associata con un aumento del rischio di malformazione maggiore. Tuttavia, alcuni studi epidemiologici iniziali caso-controllo hanno trovato un aumento del rischio di schisi orale. I dati indicano che il rischio di avere un bambino con schisi orale dopo esposizione materna alle benzodiazepine, è inferiore a 2/1000 in confronto con un tasso previsto 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 evidenziato una diminuzione dei 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 può verificare la sindrome floppy infant come ipotonia assiale e problemi nella 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. Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo della gravidanza o durante il travaglio alle dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria o apnea dovuti all'azione del farmaco. Se il trattamento con alprazolam è necessario durante l'ultima parte della gravidanza, si devono evitare alti dosi e si devono monitorare nei neonati i sintomi di astinenza e/o la sindrome floppy infant. Inoltre, i sintomi di astinenza neonatale con 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 da astinenza dopo la nascita dipende dal tempo di dimezzamento della sostanza.

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, ella 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.

Inoltre, neonati, nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio di sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo post-natale.

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

Allattamento

Bassi livelli di alprazolam vengono escreti nel latte materno. Comunque alprazolam non è raccomandato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di 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 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

Dato l'effetto depressivo sul SNC dell'alprazolam, i pazienti in trattamento con il farmaco devono essere avvertiti che può 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 per ogni paziente l'insorgenza di sonnolenza o vertigini e una compromissione dell'attenzione e dei riflessi.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventuali effetti indesiderati di Alprazolam Mylan Generics Italia vengono osservati generalmente all'inizio del trattamento e solitamente si risolvono con il proseguimento della terapia o riducendo le dosi.

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate e riportate durante il trattamento con alprazolam in base alla frequenza, utilizzando la seguente convenzione: 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	Effetto indesiderato
Patologie endocrine	non nota	iperprolattinemia*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	comune	diminuizione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	molto comune	depressione
	comune	confusione, disorientamento, diminuzione della libido, ansia, insonnia, nervosismo, aumento della libido*
	non comune	mania* (vedere paragrafo 4.4), allucinazione*, rabbia*, agitazione*
	non nota	ipomania*, comportamento aggressivo ed ostile*, pensieri anomali*, iperattività

		psicomotoria*
Patologie del sistema nervoso	molto comune	sedazione, sonnolenza, atassia, compromissione della memoria, disartria, capogiri, cefalea
	comune	compromissione dell'equilibrio, disturbi del coordinamento, disturbo dell'attenzione, ipersonnia, letargia, tremore, difficoltà nella concentrazione, vertigini, biassicamento
	non comune	amnesia
	non nota	squilibro del sistema nervoso autonomo*, distonia*
Patologie dell'occhio	comune	visione offuscata
Patologie gastrointestinali	molto comune	costipazione, secchezza delle fauci
	comune	nausea
	non comune	vomito
	non nota	patologia gastrointestinale*
Patologie epatobiliari	non nota	funzione epatica anormale*, ittero*, epatiti*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	comune	dermatiti*
	non nota	angioedema*, reazioni di fotosensibilità*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	non comune	debolezza muscolare
Patologie renali ed urinarie	non comune	incontinenza*
	non nota	ritenzione urinaria*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	comune	disfunzione sessuale*
	non comune	irregolarità del ciclo mestruale*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	molto comune	astenia, irritabilità
	non nota	edema periferico*
Esami diagnostici	comune	alterazioni del peso
	non nota	aumento pressione intraoculare*

* Effetti indesiderati identificati post-marketing.

L'uso del medicinale (anche in dosi terapeutiche) può portare allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può provocare sintomi di astinenza o di rimbalzo. Si può verificare uno stato di dipendenza psichica. Sono stati riportati casi di abuso di benzodiazepine (vedere il paragrafo 4.4).

In molte delle segnalazioni spontanee per gli effetti 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 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 in pazienti con disturbo post-traumatico da stress.

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

Come con altre benzodiazepine si possono manifestare in rari casi reazioni paradosse, quali eccitazione.

Associate all'impiego di ansiolitici benzodiazepinici, alprazolam compreso, sono state inoltre segnalate le seguenti reazioni avverse: anoressia, affaticamento.

Amnesia

Anche se per alprazolam ad oggi non sono pervenute segnalazioni in merito, le benzodiazepine possono provocare amnesia anterograda. Questa 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 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

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 probabili 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 da rimbalzo o da astinenza (vedere "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"). Può verificarsi dipendenza psichica. Sono stati riportati casi di 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

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

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio si manifestano come aumento dell'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 le altre benzodiazepine, una dose eccessiva non costituisce un rischio per la vita, a meno che non vi sia assunzione concomitante di altri depressanti del SNC (incluso l'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, deve essere indotto il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente o intrapreso 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, deve essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Attenzione speciale deve essere prestata alla funzione respiratoria e cardiovascolare nella terapia d'urgenza. Il sovradosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del sistema nervoso centrale 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.

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

Alprazolam Mylan Generics Italia contiene come sostanza attiva l'alprazolam, una triazolobenzodiazepina.

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

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 6 a 37 ng/ml.

L'emivita media dell'alprazolam nell'adulto sano è di 11,2 ore (intervallo: 6,3-26,9 ore).

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.

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

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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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 riscontrare 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 25 volte la dose impiegata nell'uomo pari a 10 mg/die.

I dati di tossicità acuta relativi all'animale da esperimento sono i seguenti:

<i>Specie animale</i>	<i>Somministrazione</i>	<i>DL₅₀(mg/Kg)</i>
Topo	i.p.	500
Ratto	p.o.	2171
Ratto	i.p.	819

Negli studi di tossicità a lungo termine condotti su ratti trattati oralmente per 2 anni con alprazolam alle dosi di 3, 10, 30 mg/kg/die (da 15 a 150 volte la dose massima impiegata nell'uomo), fu osservata una tendenza all'aumento dell'incidenza di cataratte correlato alla dose nelle femmine ed una tendenza alla comparsa di vascolarizzazione corneale, anch'essa correlata alla dose, nei maschi. Tali lesioni apparvero solo dopo 11 mesi dall'inizio del trattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicole propilenico, etanolo, saccarina sodica, aroma amarena, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Validità dopo prima apertura del flacone: 12 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone da 20 ml con tappo contagocce.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 035856044

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 gennaio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: