

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alprazolam Ranbaxy 0,25 mg compresse  
Alprazolam Ranbaxy 0,50 mg compresse  
Alprazolam Ranbaxy 1 mg compresse  
Alprazolam Ranbaxy 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Alprazolam Ranbaxy 0,25 mg compresse  
Una compressa contiene: *Principio attivo*: Alprazolam mg 0,25.  
*Eccipienti*: lattosio monoidrato.

Alprazolam Ranbaxy 0,50 mg compresse  
Una compressa contiene: *Principio attivo*: Alprazolam mg 0,50.  
*Eccipienti*: lattosio monoidrato.

Alprazolam Ranbaxy 1 mg compresse  
Una compressa contiene: *Principio attivo*: Alprazolam mg 1.  
*Eccipienti*: lattosio monoidrato.

Alprazolam Ranbaxy 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione  
100 ml di soluzione contengono: *Principio attivo*: Alprazolam mg 75.  
*Eccipienti*: etanolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse e gocce orali, soluzione.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Alprazolam Ranbaxy è indicato per 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 Ranbaxy 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 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 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 deve 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.

### **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 3 o 4 giorni. Gli incrementi di dosaggio possono essere effettuati dapprima a mezzogiorno, poi al mattino e infine nel pomeriggio/sera fino al raggiungimento di uno schema posologico 3 o 4 volte al giorno per una durata non superiore a 8 mesi.

In uno studio multicentrico internazionale che ha coinvolto un elevato numero di pazienti, la dose media giornaliera è stata 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 3 giorni. Alcuni pazienti possono richiedere una riduzione ancora più graduale.

### **Popolazione pediatrica**

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

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti elencati al paragrafo 6.1.

Alprazolam è controindicato in pazienti con una nota ipersensibilità alle benzodiazepine, all'alprazolam o ad uno qualsiasi dei componenti del medicinale.

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

Alprazolam Ranbaxy 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. Non somministrare ai bambini nel primo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

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

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

Si raccomandano le usuali precauzioni nel trattamento di pazienti con alterata funzionalità epatica e/o renale lieve o moderata, mentre le benzodiazepine non sono indicate nei pazienti con grave insufficienza epatica in quanto possono precipitare l'encefalopatia.

Alprazolam Ranbaxy 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.

Si raccomanda di seguire il principio generale che prevede l'uso della dose minima efficace in pazienti anziani e/o debilitati per prevenire lo sviluppo di atassia o sedazione eccessiva.

Nei pazienti anziani le benzodiazepine e i composti benzodiazepino-simili devono essere usati con cautela, a causa del rischio di sedazione e/o debolezza muscolare che possono provocare cadute, spesso con gravi conseguenze in questa popolazione.

Eguale, dosaggi ridotti sono indicati nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria.

Le benzodiazepine devono essere usate con estrema cautela in pazienti con una storia di abuso di droghe o alcool (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione).

Le benzodiazepine e gli agenti benzodiazepino-simili non devono essere usati da soli per il trattamento della depressione in pazienti con depressione maggiore o ansia associata a depressione, poiché possono precipitare o aumentare il rischio di suicidio. Pertanto, l'alprazolam deve essere usato con cautela e la prescrizione deve essere limitata a pazienti con segni e sintomi di disturbo depressivo o tendenze suicide.

Il disturbo da attacchi di panico è stato associato a disturbi depressivi maggiori primari e secondari e all'aumento dei casi di suicidio tra i pazienti non trattati. Pertanto, le stesse precauzioni devono essere prese quando vengono usate dosi maggiori di Alprazolam Ranbaxy per il trattamento di pazienti con disturbo da attacchi di panico analogamente all'uso di un qualsiasi medicinale psicotropo nel trattamento di pazienti depressi o di quelli in cui si sospetta ideazione o tentativo di suicidio.

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, Alprazolam Ranbaxy in pazienti gravemente depressi o con tendenze suicide deve essere somministrato con le dovute precauzioni e prescritto in confezione appropriata.

Le benzodiazepine devono essere usate con estrema cautela in pazienti con una storia di abuso di stupefacenti o alcool.

Pazienti che abitualmente abusino 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.

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

### ***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; questo è anche maggiore in pazienti con una storia di abuso di stupefacenti o alcool.

La farmacodipendenza può verificarsi alle dosi terapeutiche e/o in pazienti senza un fattore di rischio individuale. È stato osservato un rischio maggiore di farmacodipendenza con l'uso concomitante di numerose benzodiazepine indipendentemente dalle indicazioni ansiolitiche o ipnotiche. Sono stati riportati anche casi di abuso.

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, una brusca sospensione del trattamento sarà accompagnata da sintomi di 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 delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o crisi epilettiche.

### **Ansia da rimbalzo**

Una 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 da 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 Posologia e modo di somministrazione) in base alle indicazioni, tuttavia non deve superare le 8–12 settimane nel caso dell'ansia, compreso il periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questo periodo non deve avvenire senza un'accurata rivalutazione della situazione clinica.

Può essere utile informare il paziente quando il trattamento è iniziato che esso sarà di durata limitata e spiegare precisamente come la dose deve essere diminuita progressivamente. Inoltre è importante che il paziente sia informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, al fine di minimizzare la reazione ansiosa che l'eventuale comparsa di tali sintomi può scatenare alla sospensione del medicinale.

Ci sono evidenze per cui, 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 Ranbaxy 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 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.

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

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

### ***Amnesia***

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

### **Alprazolam Ranbaxy compresse**

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

### **Alprazolam Ranbaxy gocce orali, soluzione**

Questo medicinale contiene etanolo (alcool).

Questo medicinale contiene 13 g in 100 ml (13% p/V) di etanolo.

Può essere dannoso per gli alcolisti.

Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.

***Per chi svolge attività sportiva*** l'uso di medicinali contenenti alcool etilico può determinare positività ai test antidoping in rapporto ai limiti di concentrazione alcolemica indicata da alcune federazioni sportive.

### **Tenere fuori dalla portata dei bambini.**

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Le benzodiazepine sviluppano un effetto additivo quando somministrate con alcool o altri deprimenti del Sistema Nervoso Centrale.

L'assunzione concomitante di alcool va evitata.

Particolare attenzione deve essere prestata con medicinali che deprimono la respirazione quali oppioidi (analgesici, antitussivi, trattamenti sostitutivi), soprattutto nei pazienti anziani.

Alprazolam Ranbaxy deve essere somministrato con cautela quando associato a deprimenti del SNC.

L'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nel caso di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ansiolitici/sedativi, alcuni antidepressivi, oppioidi, anticonvulsivanti, antistaminici anti-H1 sedativi, ipnotici, narcotici analgesici, anestetici.

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

Interazioni farmacocinetiche possono verificarsi quando alprazolam è somministrato in associazione con medicinali che inibiscono l'enzima epatico CYP3A4, aumentando così i livelli plasmatici di alprazolam.

La somministrazione concomitante di alprazolam con potenti inibitori di CYP3A4 quali antifungini azolici (ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo), inibitori della proteasi o alcuni macrolidi (eritromicina, claritromicina, telitromicina) deve essere effettuata con cautela e deve essere considerata una sostanziale riduzione della dose. In minor grado, questo si applica anche alle benzodiazepine metabolizzate soltanto per coniugazione.

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 Ranbaxy con ketoconazolo, itraconazolo o altri antifungini del gruppo degli azoli.
- Si raccomanda attenzione e cautela nel diminuire la dose quando Alprazolam Ranbaxy è somministrato in concomitanza con nefazodone, fluvoxamina e cimetidina.
- Si raccomanda cautela quando Alprazolam Ranbaxy è somministrato in concomitanza a fluoxetina, propofol, 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 Ranbaxy.
- Digossina: durante la somministrazione concomitante di digossina e di alprazolam ad un dosaggio di 1 mg/die, è stato osservato un aumento dei livelli plasmatici di digossina, in particolar modo nei pazienti anziani. Pertanto, i pazienti che assumono contemporaneamente alprazolam e digossina dovrebbero essere sottoposti ad attento monitoraggio per la possibilità di comparsa di segni e sintomi tossici da digossina.
- Carbamazepina: alla luce delle interazioni farmacocinetiche, in pazienti che assumono carbamazepina e/o l'Erba di San Giovanni (induttore del citocromo P-450 3A4) l'attività di alprazolam potrebbe risultare ridotta. Per quanto riguarda il metabolismo, nel corso della fase di eliminazione, le concentrazioni plasmatiche di alprazolam sono dipendenti da alcuni enzimi epatici (particolarmente dal citocromo P-450 3A4) e risultano ridotte in presenza di farmaci stimolanti l'attività di tali enzimi.

- Miorilassanti: se l'alprazolam viene somministrato in corso di terapia a base di miorilassanti, è prevedibile un aumento degli effetti miorilassanti, in special modo all'inizio del trattamento con alprazolam.
- 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.

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 Gravidanza e allattamento

A causa di potenziali rischi di malformazioni congenite, già osservate con altre benzodiazepine, non somministrare Alprazolam Ranbaxy 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 suo medico per interrompere l'assunzione del prodotto nel caso intenda iniziare una gravidanza o sospetti di essere incinta.

##### *Gravidanza*

Un grande numero di dati basati su studi di coorte, indica che l'esposizione alle benzodiazepine durante il primo trimestre di gravidanza non è associata a un aumento del rischio di malformazioni maggiori. Tuttavia alcuni precedenti studi epidemiologici caso-controllo hanno mostrato un aumento del rischio di labioschisi. I risultati indicano che il rischio di partorire un neonato con labioschisi a seguito dell'esposizione materna alle benzodiazepine è inferiore a 2/1000 a fronte del rischio atteso di circa 1/1000 per tali difetti nella popolazione generale.

Il trattamento con benzodiazepine ad alte dosi durante il secondo e/o il terzo trimestre di gravidanza ha mostrato una diminuzione di movimenti attivi fetali e una variabilità del ritmo cardiaco fetale.

Quando il medicinale è somministrato per motivi medici durante l'ultimo periodo della gravidanza, anche a basse dosi può manifestarsi la sindrome del "floppy infant" consistente in ipotonia assiale, difficoltà di suzione con conseguente ridotto aumento di peso.



Questi segni sono reversibili ma possono durare da una a tre settimane, in base all'emivita del prodotto medicinale.

Dosi elevate possono causare effetti nel neonato quali depressione respiratoria o apnea e ipotermia.

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 possono manifestarsi, alcuni giorni dopo la nascita, sintomi di astinenza neonatale quali ipereccitabilità, agitazione e tremore, anche se non si è verificata una sindrome del "floppy infant".

Lo sviluppo dei sintomi di astinenza dopo la nascita dipende dall'emivita della sostanza.

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

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

#### *Allattamento*

L'alprazolam è escreto nel latte materno a basse concentrazioni. Tuttavia, l'uso di alprazolam non è raccomandato durante l'allattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare 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 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione).

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 Ranbaxy 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, diplopia.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con alprazolam con le seguenti frequenze: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| <b>MedDRA<br/>Classe organo-sistemica</b>                                | <b>Frequenza</b>    | <b>Effetti indesiderati</b>   |
|--|---------------------|---|
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>                       | <b>Comune</b>       | Diminuzione dell'appetito   |
| <b>Esami diagnostici</b>   | <b>Non comune</b>   | Cambiamenti di peso, aumento della pressione intraoculare   |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>   | <b>Comune</b>       | Stato confusionale, depressione   |
|  | <b>Non comune</b>   | Allucinazioni, collera, aggressività, comportamenti ostili, agitazione, alterazione della libido, pensieri anomali, iperattività psicomotoria             |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                                     | <b>Molto comune</b> | Sedazione, sonnolenza   |
|  | <b>Comune</b>       | Atassia, problemi di coordinazione, compromissione della memoria, biassicamento, difficoltà di concentrazione, capogiro, cefalea, disartria, stordimento. |
|  | <b>Non comune</b>   | Amnesia, distonia, tremore  |
|  | <b>Non nota</b>     | Manifestazioni autonome   |
| <b>Patologie dell'occhio</b>   | <b>Comune</b>       | Offuscamento della vista  |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                                       | <b>Comune</b>       | Stipsi, nausea  |
|  | <b>Non comune</b>   | Vomito  |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b> | <b>Non comune</b>   | Debolezza muscolare   |
| <b>Patologie endocrine</b>   | <b>Non comune</b>   | Iperprolattinemia   |
| <b>Patologie epatobiliari</b>  | <b>Non comune</b>   | Alterazioni della funzionalità epatica, ittero  |

|   |                   |  |
|---|-------------------|--|
|   | <b>Non Nota</b>   | Epatiti  |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          | <b>Non comune</b> | Dermatiti  |
|   | <b>Non Nota</b>   | Angioedema   |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>  | <b>Non comune</b> | Incontinenza, ritenzione urinaria                      |
| <b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>                    | <b>Non comune</b> | Disfunzioni sessuali, irregolarità nel ciclo mestruale |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> | <b>Comune</b>     | Astenia, irritabilità                                  |
|   | <b>Non Nota</b>   | Edema periferico                                       |

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. È stato riportato abuso di benzodiazepine (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego). 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 Ranbaxy in pazienti con disturbo post-traumatico da stress.

#### *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 di astinenza (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze Speciali e precauzioni di impiego). 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, soprattutto atassia e sonnolenza.

Come con tutte le altre benzodiazepine, una dose eccessiva non dovrebbe costituire rischio per la vita, ameno che non vi sia assunzione concomitante di altri depressivi del SNC (incluso l'alcool).

Nel trattamento del sovradosaggio di qualsiasi medicinale, 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 procedere con la lavanda gastrica 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**

Il prodotto contiene come sostanza attiva alprazolam, una triazolo-benzodiazepina. Alprazolam Ranbaxy è un farmaco efficace nei disturbi d'ansia e nel disturbo da attacchi di panico.

L'alprazolam si lega al sito GABAergico delle benzodiazepine sinergizzando l'attività del GABA, neurotrasmettitore di tipo inibitorio, determinando così una riduzione dell'eccitazione neuronale. Questa caratteristica conferisce alla molecola proprietà ansiolitiche – ipnotiche – sedative.

Studi clinici in volontari sani hanno dimostrato che dosi singole fino a 4 mg producono degli effetti che possono essere considerati estensioni della sua attività farmacologica. Non sono stati osservati effetti significativi sul sistema cardiovascolare o sull'apparato respiratorio.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

I livelli plasmatici sono proporzionali alla dose; nell'arco di dosi tra 0,5 e 3 mg, si rilevano picchi plasmatici da 8 a 37 ng/ml.

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

I principali metaboliti sono l'alfa-idrossialprazolam ed un benzofenone.

L'attività biologica dell'idrossialprazolam è circa la metà di quella dell'alprazolam. Il benzofenone è inattivo.

I livelli plasmatici di questi metaboliti sono estremamente bassi, tuttavia le loro emivite sono dello stesso ordine di grandezza di quella dell'alprazolam.

L'alprazolam ed i suoi metaboliti vengono escreti principalmente con le urine. Alprazolam Ranbaxy non influenza il tempo di protrombina o i livelli plasmatici di warfarin nei volontari ai quali il warfarin è stato somministrato oralmente.

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

Dopo somministrazione nel topo femmina gravida dell'alprazolam C14, la radioattività si distribuisce uniformemente nei feti in concentrazioni di C14 approssimativamente uguali a quelle presenti nel sangue e nel muscolo scheletrico della madre.

Differenze nella cinetica e nel metabolismo delle benzodiazepine sono state osservate in diverse condizioni patologiche, comprendenti alcolismo ed anomalie della funzionalità epatica e renale, così come nel paziente geriatrico.

In soggetti anziani sani, l'emivita media dell'alprazolam è di 16,3 ore (intervallo 9-26,9 ore). In donne sane l'assunzione concomitante di anticoncezionali orali prolunga l'emivita dell'alprazolam (emivita media: 12,4 ore). Anche la concomitante assunzione di cimetidina allunga l'emivita media dell'alprazolam (16,6 ore).

In pazienti con epatopatia alcolica l'emivita dell'alprazolam varia da 5,8 a 65,3 ore con una media di 19,7 ore. In soggetti obesi l'intervallo di emivita del farmaco varia da 9,9 a 40,4 ore, in media 21,8 ore.

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

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

| 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 Alprazolam Ranbaxy 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 Ranbaxy 0,25 mg compresse: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, docusato sodico, silice colloidale, amido di mais, magnesio stearato.

Alprazolam Ranbaxy 0,50 mg compresse: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, docusato sodico, silice colloidale, amido di mais, magnesio stearato, E110.

Alprazolam Ranbaxy 1 mg compresse: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, docusato sodico, silice colloidale, amido di mais, magnesio stearato, E132.

Alprazolam Ranbaxy 0,75 mg/ml gocce orali soluzione: alcol etilico, propilenglicole, saccarina sodica, aroma amarena, acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

Non riscontrate.

### **6.3 Periodo di validità**

Compresse: 2 anni.

Gocce orali, soluzione: 2 anni.

Gocce orali, soluzione: il periodo di validità dopo la prima apertura del flacone è di 6 mesi.

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

0,25 mg compresse, 20 compresse in blister di PVC/Al.

0,50 mg compresse 20 compresse in blister di PVC/Al.

1 mg compresse 20 compresse in blister di PVC/Al.

0,75 mg/ml gocce orali soluzione, flacone da 20 ml. Flacone di vetro con contagocce.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 – 20121 Milano

## **8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Alprazolam Ranbaxy 0,25 mg compresse - AIC 034979017

Alprazolam Ranbaxy 0,50 mg compresse - AIC 034979029

Alprazolam Ranbaxy 1 mg compresse - AIC 034979031  
Alprazolam Ranbaxy 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione - AIC 034979043

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Alprazolam Ranbaxy 0,25 mg compresse: 29-10-2001  
Alprazolam Ranbaxy 0,50 mg compresse: 29-10-2001  
Alprazolam Ranbaxy 1 mg compresse: 29-10-2001  
Alprazolam Ranbaxy 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione: 29-10-2001

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco