

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alprazolam Pensa 0,25 mg compresse

Alprazolam Pensa 0,50 mg compresse

Alprazolam Pensa 1 mg compresse

Alprazolam Pensa 0,75 mg/ml gocce orali soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Alprazolam Pensa 0,25 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo:

Alprazolam 0,25 mg

Eccipiente con effetti noti: lattosio

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

Alprazolam Pensa 0,50 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo:

Alprazolam 0,50 mg

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

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

Alprazolam Pensa 1 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo:

Alprazolam 1,00 mg

Eccipiente con effetti noti: lattosio

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

Alprazolam Pensa 0,75 mg/ml gocce orali soluzione

100 ml di soluzione contengono:

Principio attivo:

Alprazolam 75,0 mg

Eccipienti con effetti noti: alcol etilico, glicole propilenico

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 PENZA è indicato per il trattamento dell'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 Pensa 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 deve 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 medicinale 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.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;

- 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 controindicate anche:

- nei pazienti affetti da miastenia gravis;
- nei pazienti con insufficienza respiratoria grave (vedere paragrafo 4.4);
- nella sindrome da apnea notturna;
- nell'insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.4);
- nel primo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- nei bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gruppi specifici di pazienti

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 è controindicato.

Compromissione renale

Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti con alterata funzionalità renale.

Compromissione epatica

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

Le benzodiazepine sono controindicate nel trattamento di pazienti affetti da grave insufficienza epatica poiché il trattamento con benzodiazepine può facilitare lo sviluppo di encefalopatia (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con insufficienza respiratoria cronica

Nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica deve essere somministrata una dose ridotta, a causa del rischio di depressione respiratoria. Alprazolam Pensa è controindicato nei pazienti con insufficienza respiratoria grave (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti anziani e/o debilitati

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

Pazienti anziani

Gli anziani dovrebbero assumere una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2). Le benzodiazepine e i prodotti correlati devono essere usati con cautela nei pazienti anziani, a causa del rischio di sedazione e/o debolezza muscoloscheletrica che può esporre a cadute, spesso con gravi conseguenze in questa popolazione.

Pazienti con depressione

In pazienti con depressione maggiore o ansia associata con depressione le benzodiazepine e i prodotti correlati non devono essere somministrati da soli per trattare la depressione, in quanto possono precipitare o aumentare il rischio di suicidio. Pertanto, alprazolam deve essere usato con cautela e la quantità della prescrizione deve essere limitata nei pazienti con segni e sintomi di depressione o tendenze suicide.

Alprazolam Pensa 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 per evitare inattesi effetti da interazione.

Al disturbo da attacchi di panico sono stati associati disordini depressivi maggiori (primari o secondari) 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 per il trattamento dei pazienti con disturbo da attacchi di panico, sia quando si utilizza un qualsiasi medicinale psicotropo nel trattamento di pazienti depressi o di quelli in cui vi sia ragione di sospettare ideazione o tentativo di suicidio.

Le benzodiazepine non sono indicate come trattamento primario della malattia psicotica.

Le benzodiazepine devono essere usate con attenzione estrema in pazienti con una storia di abuso di droga o alcol (vedere paragrafo 4.5), 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 medicinali aventi azione depressiva sul Sistema Nervoso Centrale (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 Pensa 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 medicinali correlati ad esse come Alprazolam Pensa 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 Pensa in concomitanza con gli 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).

Tolleranza

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

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi medicinali.

Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; esso è maggiore in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool.

L'abuso di farmaco è un rischio noto per alprazolam e altre benzodiazepine e i pazienti devono essere monitorati di conseguenza quando ricevono alprazolam. Alprazolam può essere soggetto a diversione. Sono stati segnalati decessi correlati al sovradosaggio quando vi è un abuso di alprazolam con altri agenti deprimenti del sistema nervoso centrale (SNC) inclusi oppioidi, altre benzodiazepine e alcol. Questi rischi devono essere presi in considerazione quando si prescrive o dispensa alprazolam. Per ridurre questi rischi si deve utilizzare la dose appropriata di farmaco più bassa possibile e i pazienti devono essere informati sulla corretta

conservazione e smaltimento del farmaco non utilizzato (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 4.9).

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, l'interruzione brusca del trattamento sarà accompagnata dai sintomi da astinenza. Questi possono consistere in cefalee, dolori muscolari, ansia di estrema gravità, tensione, irrequietezza, confusione ed irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o crisi epilettiche.

Insonnia o ansia di "rimbalzo"

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

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) a seconda dell'indicazione e nel caso dell'ansia non deve superare le 8-12 settimane, compreso il periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre 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 il dosaggio deve essere diminuito 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 potrebbe scatenare alla sospensione del medicinale.

E' accertato che, nel caso di benzodiazepine con una breve durata di azione, possono comparire sintomi di 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 Pensa 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.

Questi sintomi, specialmente i più gravi, sono generalmente più comuni in quei pazienti che sono stati trattati con dosi eccessive per prolungati periodi di tempo. Comunque, sintomi da astinenza sono stati segnalati anche a seguito di brusca interruzione della somministrazione di dosaggi terapeutici di benzodiazepine. Pertanto l'interruzione brusca deve essere evitata e deve essere prescritta una riduzione graduale del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Durante la sospensione del medicinale 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

Quando si usano benzodiazepine è noto che possono verificarsi 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.

Amnesia

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda. Ciò accade più spesso parecchie ore dopo l'ingestione del medicinale e, quindi, per ridurre il rischio il paziente dovrebbe accertarsi di disporre di un periodo ininterrotto di 7-8 ore da trascorrere nel sonno (vedere paragrafo 4.8).

Alprazolam Pensa compresse contiene lattosio, sodio e il colorante giallo tramonto

Alprazolam Pensa compresse contiene lattosio. 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 questo medicinale.

Le compresse da 0,50 mg contengono, inoltre, il colorante giallo tramonto (E110) che può causare reazioni allergiche.

Alprazolam Pensa compresse contiene sodio. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente senza sodio.

Alprazolam Pensa 0,75 mg/ml gocce orali soluzione contiene etanolo, glicole propilenico e sodio

Alprazolam Pensa gocce contiene 13 vol% di etanolo (alcool), ad esempio fino a 169 mg per dose massima da 1 mg di alprazolam (40 gocce) equivalenti a 4,3 ml di birra e a 1,8 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 Pensa gocce soluzione contiene 910 mg di propilene glicole per dose massima da 40 gocce (corrispondente a 1 mg di alprazolam).

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le benzodiazepine producono effetti depressivi aggiuntivi sul SNC quando somministrate insieme ad alcol, oppioidi o altri medicinali aventi azione depressiva sul SNC (vedere paragrafo 4.4).

L'assunzione concomitante di alcol va evitata, in quanto può aumentare l'effetto sedativo delle benzodiazepine.

Ciò influenza negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari.

Particolare attenzione, specialmente nei pazienti anziani, deve essere usata con i medicinali ad azione deprimente sulla funzione respiratoria, come gli oppioidi (analgesici, sedativi della tosse, trattamenti sostitutivi).

Alprazolam deve essere usato con cautela in associazione con altri agenti deprimenti il SNC. L'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nel caso di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ansiolitici/sedativi, alcuni agenti antidepressivi, oppioidi, ipnotici, anticonvulsivanti, anestetici e antistaminici-H1 sedativi.

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

Oppioidi

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o medicinali correlati ad esse quali Alprazolam Pensa 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).

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

Quando alprazolam è somministrato insieme a medicinali che inibiscono l'enzima epatico CYP3A4 possono verificarsi interazioni farmacocinetiche con aumento dei livelli plasmatici di alprazolam e potenziamento della 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 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 con ketoconazolo, itraconazolo o altri antifungini del gruppo degli azoli.
- Si raccomanda attenzione e cautela nel diminuire la dose quando alprazolam è somministrato in concomitanza con nefazodone, fluvoxamina e cimetidina.
- Si raccomanda cautela quando alprazolam 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.
- 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 medicinali. Per esempio la clearance di alprazolam e di alcune altre benzodiazepine può essere diminuita dalla somministrazione concomitante di cimetidina.

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. Comunque, alcuni primi studi epidemiologici caso-controllo hanno evidenziato un aumentato rischio di schisi orale. I dati indicavano che il rischio di avere un bambino con una schisi orale, dopo esposizione materna alle benzodiazepine, è inferiore a 2 / 1000 a fronte di un tasso atteso per tali difetti di circa 1 / 1000 nella popolazione generale.

Il trattamento con benzodiazepine a dosi elevate, durante il secondo e / o il terzo trimestre di gravidanza, ha rivelato una diminuzione di movimenti attivi fetali e una variabilità del ritmo cardiaco fetale.

È stato riportato che neonati esposti alle benzodiazepine durante la fine del terzo trimestre di gravidanza o durante il travaglio mostrano la sindrome del "floppy infant" o sintomi di astinenza neonatale.

Quando, per ragioni mediche, il trattamento deve essere somministrato 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. A dosi elevate possono manifestarsi nel neonato depressione respiratoria o apnea e ipotermia, dovuti all'azione farmacologica del farmaco. Se il trattamento con alprazolam è necessario durante l'ultima parte della gravidanza, devono essere evitate dosi elevate, e i sintomi di astinenza e/o della sindrome "floppy infant" devono essere monitorati nel neonato.

Inoltre sintomi da astinenza neonatale come ipereccitabilità, agitazione e tremore si possono osservare alcuni giorni dopo la nascita, anche se non si osserva la sindrome "floppy infant". La comparsa di sintomi di astinenza dopo la nascita dipende dall'emivita della sostanza.

A causa di potenziali rischi di malformazioni congenite, già osservate con altre benzodiazepine, Alprazolam Pensa è controindicato nel primo trimestre di gravidanza.

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

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

Fertilità

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.

Allattamento

Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, esse non devono essere somministrate alle madri che allattano al seno.

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

La sedazione, l'amnesia, la ridotta capacità di concentrazione e la ridotta funzione muscolare compromette la capacità di guidare veicoli e di usare 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 di alprazolam sul SNC, i pazienti in trattamento con il medicinale devono essere avvertiti che potrebbe essere per loro pericoloso dedicarsi ad attività che richiedono 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.

4.8 Effetti indesiderati

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.

Durante il trattamento con alprazolam sono stati osservati e segnalati i seguenti effetti indesiderati, con frequenze classificate secondo il seguente criterio: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per Sistemi e organi secondo MedDRA | Frequenza | Effetti indesiderati |
|--|------------------|-----------------------------|
| Patologie endocrine | Non nota | Iperprolattinemia* |

| Classificazione per Sistemi e organi secondo MedDRA | Frequenza | Effetti indesiderati |
|---|---------------------|---|
| Patologie dell'occhio | Comune | Offuscamento della vista |
| Patologie gastrointestinali | Molto comune | Stipsi, secchezza delle fauci |
| | Comune | Nausea |
| | Non comune | Vomito |
| | Non nota | Patologia gastrointestinale* |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Molto comune | Affaticamento, irritabilità |
| | Non comune | Sindrome da astinenza da farmaco* |
| | Non nota | Edema periferico* |
| Patologie epatobiliari | Non nota | Epatiti*, alterazione della funzionalità epatica*, ittero* |
| Esami diagnostici | Comune | Variazioni del peso corporeo |
| | Non nota | Aumento della pressione intraoculare* |
| Disturbi psichiatrici | Molto comune | Depressione |
| | Comune | Stato confusionale, disorientamento, diminuzione della libido, ansia, insonnia, nervosismo, aumento della libido* |
| | Non comune | Mania* (vedere paragrafo 4.4), allucinazioni*, agitazione*, collera*, dipendenza da farmaco |

| Classificazione per Sistemi e organi secondo MedDRA | Frequenza | Effetti indesiderati |
|---|---------------------|---|
| | Non nota | Ipomania*, aggressività*, comportamenti ostili*, pensieri anomali*, iperattività psicomotoria*, abuso di farmaco* |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Comune | Diminuzione dell'appetito |
| Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo | Non comune | Debolezza muscolo-scheletrica |
| Patologie del sistema nervoso | Molto comune | Sedazione, sonnolenza, atassia, compromissione della memoria, disartria, capogiri, cefalea |
| | Comune | Compromissione dell'equilibrio, problemi di coordinazione, disturbo dell'attenzione, ipersonnia, letargia, tremore, vertigini, biasciamento, difficoltà di concentrazione |
| | Non comune | Amnesia |
| | Non nota | Squilibrio del sistema nervoso autonomo*, distonia* |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | Comune | Disfunzioni sessuali* |
| | Non comune | Irregolarità del ciclo mestruale* |
| Patologie renali e urinarie | Non comune | Incontinenza* |
| | Non nota | Ritenzione urinaria* |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Comune | Dermatiti* |
| | Non nota | Angioedema*, reazioni di fotosensibilità |

* 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 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.

Nei pazienti in trattamento per ansia o ansia associata a depressione, gli effetti indesiderati più frequentemente riportati sono sonnolenza, capogiro/stordimento.

Meno frequentemente sono stati segnalati annebbiamento della vista, cefalea, depressione, insonnia, nervosismo, tremore, variazioni ponderali, disturbi della memoria/amnesia, disturbi della coordinazione, atassia, sintomi gastrointestinali e iperattività del sistema nervoso autonomo.

Nei pazienti in trattamento per disturbi da attacchi di panico, gli effetti collaterali più comuni sono sedazione/sonnolenza, affaticamento, atassia/incoordinazione e difficoltà di linguaggio.

Effetti indesiderati meno comuni sono: variazioni dell'umore, sintomi gastrointestinali, dermatite, disturbi della memoria, disfunzioni sessuali, alterazione della sfera intellettiva e confusione.

Amnesia

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 paragrafo 4.4).

Depressione

Uno stato depressivo preesistente può essere smascherato durante l'uso prolungato di benzodiazepine.

Reazioni psichiatriche e paradosse

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

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

Dipendenza

L'impiego di alprazolam (anche a dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica: l'interruzione della terapia può esitare in fenomeni di astinenza o di *rebound*. Può verificarsi dipendenza psichica. È stato riportato abuso di benzodiazepine (vedere paragrafo 4.4).

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 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

Sintomi

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.

Trattamento

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

Come con altre benzodiazepine, un sovradosaggio da alprazolam non dovrebbe costituire 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 medicinale deve essere sempre 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 dall'assunzione) se il paziente è cosciente o somministrare una 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 in terapia intensiva.

Il flumazenil può essere un utile 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ansiolitici, derivati benzodiazepinici, codice ATC N05BA12.

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

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

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

Assorbimento

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

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.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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.

Eliminazione

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

Popolazioni particolari di pazienti

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Secondo il test 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 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 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:

| Specie animale | Somministrazione | DL₅₀ (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.

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

Le prove di carcinogenesi e di mutagenesi sono risultate negative.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

Alprazolam Pensa 0,50 mg compresse: **lattosio**, cellulosa microcristallina, docusato sodico, silice colloidale, amido di mais, magnesio stearato, **giallo tramonto (E110)**.

Alprazolam Pensa 1 mg compresse: **lattosio**, cellulosa microcristallina, docusato sodico, silice colloidale, amido di mais, magnesio stearato, indigotina (E132).

Alprazolam Pensa 0,75 mg/ml gocce orali soluzione: **alcol etilico, glicole propilenico**, saccarina sodica, aroma amarena, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Compresse: 3 anni.

Gocce orali: 3 anni.

Dopo la prima apertura del flacone: 20 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

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

20 ml di soluzione in flaconcino di vetro con contagocce.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PENSA PHARMA S.p.A.
Via Ippolito Rosellini, 12
20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alprazolam Pensa 0,25 mg compresse AIC n.
034978015

Alprazolam Pensa 0,50 mg compresse AIC n.
034978027

Alprazolam Pensa 1 mg compresse AIC n.
034978039

Alprazolam Pensa 0,75 mg/ml gocce orali soluzione
AIC n. 034978041

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

Autorizzazione: Dicembre 2001

Rinnovo: Settembre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO