

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Alprazolam Aurobindo Italia 0,25 mg compresse  
Alprazolam Aurobindo Italia 0,5 mg compresse  
Alprazolam Aurobindo Italia 1 mg compresse

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 0,25 mg di alprazolam  
Ogni compressa contiene 0,5 mg di alprazolam  
Ogni compressa contiene 1 mg di alprazolam

#### Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa da 0,25 mg contiene 92,77 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa da 0,5mg contiene 92,47 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa da 1 mg contiene 92,00 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa contiene 0,1 mg di sodio benzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresa.

Le compresse di Alprazolam Aurobindo Italia 0,25 mg sono compresse bianche, ovali con inciso "AL linea di frattura 0,25" su di un lato e "G" sull'altro.

Le compresse di Alprazolam Aurobindo Italia 0,5 mg sono compresse rosa ovali con impresso "AL linea di frattura 0,5" su di un lato e "G" sull'altro.

Le compresse di Alprazolam Aurobindo Italia 1 mg sono compresse azzurro chiaro, ovali con inciso "AL linea di frattura 1,00" su di un lato e "G" sull'altro.

La linea di frattura serve solo a facilitare la rottura per facilitare l'ingestione e non per dividere la compressa in due dosi uguali.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento sintomatico a breve termine di stati d'ansia generalizzati.

Alprazolam Aurobindo Italia è indicato solo per disturbi gravi, invalidanti o che generano stati acuti di angoscia eccessiva nell'individuo.

Come con tutte le benzodiazepine, i medici che somministrano questo farmaco devono essere consapevoli del fatto che il suo impiego a lungo termine può causare dipendenza nei pazienti.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

## Posologia

### Adulti (oltre i 18 anni)

La dose abituale per gli stati d'ansia generalizzati varia tra 0,25 mg e 0,5 mg tre volte al giorno aumentandola (se necessario) ad intervalli di 3-4 giorni fino ad un massimo di 3 mg/die.

### Pazienti anziani

Nei pazienti anziani si osserva una clearance ridotta e, come con le altre benzodiazepine, una maggiore sensibilità al farmaco.

Nei pazienti anziani, iniziare il trattamento con un dosaggio basso di 0,25 mg due o tre volte al giorno. La dose può essere gradualmente aumentata di non oltre 0,5 mg ogni tre giorni.

In pazienti anziani fisicamente robusti la dose massima deve essere di 1,5 mg/die.

In pazienti anziani fisicamente deboli si deve limitare a 0,75 mg al giorno la dose massima somministrabile.

### Pazienti affetti da una malattia debilitante o da compromissione della funzionalità epatica e/o renale

In pazienti affetti da malattia debilitante o da compromissione della funzionalità epatica e/o renale, somministrare con cautela la dose iniziale. Si deve inoltre ridurre la dose massima a 0,75 mg-1,5 mg/die a seconda del grado di debilitazione o della compromissione della funzionalità del paziente.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di alprazolam non è stata stabilita in pazienti di età inferiore ai 18 anni, pertanto l'uso di alprazolam non è raccomandato.

### Consigli importanti sulla posologia

Occorre stabilire il dosaggio ottimale in base alla gravità dei sintomi e alle reazioni dell'individuo. Utilizzare la dose più bassa in grado di controllare i sintomi. L'aumento del dosaggio deve essere effettuato con cautela e, se necessario, aumentando prima la dose serale e poi quella diurna.

In generale, si raccomanda la somministrazione di dosaggi più bassi in pazienti non precedentemente trattati con farmaci psicotropi o in pazienti con anamnesi di alcolismo cronico.

### Interruzione della terapia

Il trattamento deve essere diminuito gradualmente. Ciò è particolarmente importante nel caso di trattamenti prolungati in quanto i sintomi di astinenza possono verificarsi con maggiore probabilità. Si raccomanda di ridurre il dosaggio giornaliero di alprazolam con un massimo di 0,5 mg ogni tre giorni. In alcuni pazienti, potrebbe essere necessaria una sospensione ancora più graduale.

### Durata del trattamento

Il periodo di trattamento deve essere il più breve possibile. Il paziente va sottoposto ad accertamenti regolari e deve essere valutata l'effettiva necessità di proseguire il trattamento, in particolare nel caso in cui il paziente non presenti più alcun sintomo.

La durata del trattamento non deve in genere superare complessivamente le 8 - 12 settimane, compreso il periodo di diminuzione graduale della dose.

In alcuni l'estensione del periodo massimo di trattamento può essere necessario; in tal caso, non deve avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente e consulto di uno specialista.

Prima di iniziare il trattamento i pazienti devono essere informati che esso sarà di durata limitata, che la dose può essere diminuita nell'ultimo periodo e che possono verificarsi fenomeni di rimbalzo. (Vedere paragrafo 4.4.)

Il rischio di dipendenza può aumentare con la dose e la durata del trattamento. Pertanto devono essere utilizzate la minima dose efficace e durata più breve del trattamento. La necessità di un trattamento continuato deve essere rivalutata frequentemente (vedere paragrafo 4.4).

#### Modo di somministrazione

Le compresse di Alprazolam Aurobindo Italia sono indicate per la somministrazione orale.

### **4.3 Controindicazioni**

Alprazolam è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota al principio attivo, alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Le benzodiazepine sono anche controindicate nei pazienti con miastenia gravis, insufficienza respiratoria grave, sindrome da apnea nel sonno, insufficienza epatica severa.

Intossicazione acuta da alcool o altri agenti attivi sul sistema nervoso centrale

Glaucoma acuto ad angolo chiuso.

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

#### Rischio con l'uso concomitante di oppioidi

L'uso concomitante di alprazolam e oppioidi può causare sedazione profonda, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi la prescrizione concomitante di medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati, come l'alprazolam con gli oppioidi, deve essere riservato a pazienti nei quali non sono disponibili opzioni alternative di trattamento. Se viene presa la decisione di prescrivere alprazolam compresse in concomitanza con oppioidi, deve essere usata la dose minima efficace e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali per la dose al paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere seguiti attentamente per i segni e sintomi della depressione respiratoria e per la sedazione. Al riguardo è fortemente raccomandato di informare i pazienti e chi li assiste (quando applicabile) di essere consapevoli di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

#### Tolleranza

Si può verificare una perdita di efficacia degli effetti ipnotici delle benzodiazepine dopo l'uso ripetuto per alcune settimane.

#### Dipendenza

L'uso di benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psicologica da questi farmaci. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; esso è maggiore in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool o con disturbi pronunciati della personalità. La farmacodipendenza può instaurarsi a dosi terapeutiche e/o in pazienti senza un fattore di rischio individuale. Esiste il rischio aumentato di farmacodipendenza con l'uso combinato di diverse benzodiazepine indipendentemente dall'indicazione ansiolitica o ipnotica. 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 ad abuso. Sono stati segnalati decessi correlati al sovradosaggio quando vi è un abuso di alprazolam con altri agenti depressivi del SNC, inclusi oppioidi, altre benzodiazepine e alcol. Questi rischi devono essere presi in considerazione quando si prescrive e si dispensa alprazolam. Questi rischi possono essere ridotti somministrando la minima dose efficace ai pazienti e informandoli su come conservare e smaltire correttamente i medicinali non utilizzati (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 4.9).

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, il termine brusco del trattamento sarà accompagnato da sintomi da astinenza. Questi possono consistere in distonia, disturbi del sonno, cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione ed irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, percezione sensoriale, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o crisi epilettiche, crampi allo stomaco e muscolari, vomito, sudorazione, tremori

e convulsioni (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

#### Ansia di 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.

#### Amnesia

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda. La condizione si verifica più spesso diverse ore dopo l'ingestione del prodotto e quindi per ridurre il rischio, i pazienti devono assicurare che sono capaci di avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore.

#### Reazioni psichiatriche e 'paradosse'

Con la somministrazione di benzodiazepine sono note reazioni quali: irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamento inadeguato e altri effetti avversi comportamentali negativi. Quando ciò accade, l'uso del farmaco deve essere interrotto. Queste reazioni sono più frequenti nei bambini e negli anziani.

In pazienti con disordini della personalità è necessario usare la massima cautela nella prescrizione di benzodiazepine.

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

##### Pazienti con insufficienza polmonare

Qualora il paziente soffra di insufficienza polmonare cronica la somministrazione si deve effettuare con cautela. Si raccomanda una dose bassa dato il rischio di depressione respiratoria e apnea.

##### Pazienti con funzionalità epatica/renale compromessa

Anche nel trattamento di pazienti con compromissione della funzione renale o insufficienza epatica da lieve a moderata è necessario usare cautela. Si deve ridurre la posologia. Non si devono usare le benzodiazepine nel trattamento di pazienti affetti da severa insufficienza epatica in quanto la condizione può accelerare l'encefalopatia.

##### Pazienti anziani e/o debilitati

Le benzodiazepine ed i prodotti correlati devono essere usate con cautela negli anziani, a causa del rischio di sedazione e/o debolezza muscolo scheletrica che in questa popolazione possono causare cadute, spesso con serie conseguenze. Si raccomanda il principio dell'uso della dose efficace più bassa nei pazienti anziani e/o debilitati per precludere lo sviluppo di atassia o ipersedazione (vedere paragrafo 4.2).

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di alprazolam non è stata dimostrata nei bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni di età: quindi l'uso di alprazolam non è raccomandato.

##### Pazienti con psicosi

L'alprazolam non è raccomandato come trattamento primario in pazienti psicotici.

##### Pazienti con depressione

Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non devono essere usate da sole per il trattamento della depressione nei pazienti che presentano depressione maggiore o ansia associata a depressione in quanto possono precipitare o aumentare il rischio di suicidio. Alprazolam deve essere usato con cautela e la dose prescritta deve essere limitata in quei pazienti con segni e sintomi di

patologia depressiva o tendenze al suicidio. Casi di ipomania e di mania sono stati riportati in tali pazienti quando trattati con alprazolam.

#### Dipendenza da alcool o farmaci

Le benzodiazepine devono essere usate con estrema precauzione in pazienti con anamnesi di abuso di alcolici o farmaci (vedere paragrafo 4.5).

#### Sedazione

Alprazolam può causare sedazione. Questo effetto è potenziato dall'alcool (vedere paragrafi 4.5 e 4.7)

#### **Durata del trattamento**

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) ma non deve superare otto-dodici settimane, compreso un periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questi periodi 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 che la dose deve essere diminuita 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 presentarsi alla sospensione del medicinale.

Ci sono indicazioni che, nel caso d'utilizzo di benzodiazepine a breve durata di azione, fenomeni di astinenza possono diventare manifesti entro l'intervallo di dosaggio, specialmente quando la dose è elevata.

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

#### Lattosio

Le compresse di Alprazolam Aurobindo Italia contengono lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2). 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.

#### Sodio

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

#### Sodio benzoato

Questo prodotto medicinale contiene 0,1 mg di sodio benzoato in ogni compressa.

Il sodio benzoato può aumentare l'ittero (ingiallimento della cute e degli occhi) nei neonati (fino a 4 settimane di età).

### **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Alcool e altri deprimenti del SNC

Le benzodiazepine producono un effetto additivo quando il medicinale è assunto congiuntamente ad alcool ed altri deprimenti del SNC.

L'assunzione concomitante con alcool non è raccomandata.

Deve essere prestata particolare attenzione con farmaci che deprimono la funzione respiratoria come gli oppioidi (analgesci, antitussivi, trattamenti sostitutivi), soprattutto negli anziani.

Alprazolam deve essere usato con cautela quando combinato con altri deprimenti del SNC.

Un aumento dell'effetto deprimente centrale può avvenire in caso di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ansiolitici/sedativi, alcuni agenti antidepressivi, oppioidi, anticonvulsivi,

anestetici, sedativi antistaminici H1. L'effetto sedativo viene analogamente potenziato da ipnotici, antiepilettici, anestetici e dalla clonidina.

### Oppioidi

L'uso concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine o farmaci correlati, come l'alprazolam, con gli oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo addizionale sul SNC. Il dosaggio e la durata dell'uso concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

Con clozapina c'è un rischio aumentato di arresto respiratorio e/o cardiaco in quanto aumenta la quantità di alprazolam. Non è chiaro se l'arresto respiratorio e/o cardiaco può essere prevenuto dall'aggiustamento della dose.

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

### Interazioni farmacocinetiche

Ci possono essere interazioni farmacocinetiche quando l'alprazolam viene somministrato con altri farmaci che inibiscono l'enzima epatico CYP3A4 aumentando i livelli plasmatici di alprazolam.

La co-somministrazione di alprazolam con potenti inibitori del CYP3A4 come gli antifungini azolici (ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo), inibitori delle proteasi o alcuni macrolidi (eritromicina, claritromicina, telitromicina) deve avvenire con cautela e deve essere considerata la riduzione drastica della dose.

### Antiepilettici

La velocità del turnover dell'alprazolam viene aumentata da carbamazepina, fenitoina, rifampicina ed altre sostanze che inducono il CYP3A4. La somministrazione concomitante di tali sostanze può ridurre l'effetto terapeutico dell'alprazolam.

I composti che inibiscono alcuni enzimi epatici (specialmente il citocromo CYP 3A4) come cimetidina, claritromicina, clozapina, diltiazem, eritromicina, fluoxetina, fluvoxamina, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, ritonavir e succo di pompelmo possono aumentare la concentrazione di alprazolam ed intensificare la sua attività. I dati da studi clinici con alprazolam, studi *in vitro* con alprazolam e studi clinici con farmaci metabolizzati in maniera simile ad alprazolam forniscono l'evidenza di vari gradi di interazione e possibili interazioni con alprazolam per diversi farmaci. Sulla base del grado di interazione e del tipo di dato disponibile, le seguenti raccomandazioni vengono fatte:

È stato riportato un aumento delle concentrazioni plasmatiche allo steady state di imipramina e desipramina con la somministrazione concomitante di alprazolam.

Durante l'uso concomitante di nefazodone, fluvoxamina, cimetidina e succo di pompelmo, si deve considerare una riduzione della dose di alprazolam in quanto la sua emivita viene prolungata da questi farmaci.

La somministrazione concomitante dell'alprazolam con fluoxetina, propoxifene, contraccettivi orali, sertralina, diltiazem o antibiotici macrolidi come eritromicina e troleandomicina deve essere eseguita con cautela.

### Interazioni con inibitori delle proteasi HIV

Le interazioni con inibitori delle proteasi HIV (ritonavir) e alprazolam sono complesse e tempo dipendenti. Basse dosi di ritonavir risultano in un'ampia compromissione della clearance di alprazolam, prolungamento dell'emivita di eliminazione ed effetti clinici potenziati, comunque, con l'esposizione prolungata a ritonavir, l'induzione CYP3A4 compensa questa inibizione. Questa interazione richiederà un aggiustamento della dose o l'interruzione di alprazolam.

### Digossina

Sono stati riportati aumenti della concentrazione plasmatica di digossina con la somministrazione di 1 mg/die di alprazolam, in particolare negli anziani (> 65 anni di età). Pertanto i pazienti che ricevono alprazolam e digossina devono essere monitorati per verificare i sintomi relativi alla tossicità da digossina.

## **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

### Gravidanza

Alprazolam non deve essere usato in gravidanza se non strettamente necessario.

Un vasto numero di dati basati su studi di coorte indicano che l'esposizione nel primo trimestre alle benzodiazepine non è associato ad un aumento del rischio di malformazioni maggiori. Comunque, si sospetta che l'alprazolam causi gravi malformazioni congenite quando somministrato nel primo trimestre. Inoltre, alcuni tra i primi studi epidemiologici hanno evidenziato un aumentato rischio di palatoschisi.

I dati indicano che il rischio di avere un bambino con palatoschisi dopo esposizione materna alle benzodiazepine è di 2 su 1000 pazienti confrontata con la frequenza attesa per tali difetti di circa 1 su 1000 nella popolazione generale.

Il trattamento con benzodiazepine ad alte dosi, durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza, ha rivelato un abbassamento dei movimenti fetali e una variabilità del ritmo cardiaco fetale.

Quando il trattamento viene somministrato per motivi medici durante l'ultima parte della gravidanza, anche a dosi basse, può essere osservata la sindrome "floppy infant" come ipotonia assiale e problemi di allattamento che portano a un moderato aumento di peso. Questi sintomi sono reversibili ma possono durare da 1 a 3 settimane, secondo l'emivita del prodotto. Ad alte dosi, possono apparire depressione respiratoria o apnea ed ipotermia nei neonati. Inoltre, i sintomi di astinenza neonatale con ipereccitabilità, agitazione e tremore possono essere osservati pochi giorni dopo la nascita, anche se non viene osservata la sindrome "floppy infant". La comparsa di sintomi di astinenza dopo la nascita dipende dall'emivita della sostanza.

Se il trattamento con alprazolam fosse necessario durante l'ultima fase della gravidanza, devono essere evitati alte dosi e devono essere monitorati i sintomi di astinenza e/o la sindrome "floppy infant" nei neonati.

### Allattamento

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

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

La capacità di guidare o utilizzare dei macchinari può essere compromessa a causa di possibili effetti sedativi, amnesia, compromissione della concentrazione e della funzione muscolare. Si devono avvertire i pazienti di questo pericolo e sconsigliarli di guidare automobili o utilizzare macchinari durante il trattamento. Tali effetti vengono potenziati dall'alcool. Se la durata del sonno è insufficiente, può aumentare la probabilità che la vigilanza sia compromessa (vedere paragrafo 4.5).

## **4.8 Effetti indesiderati**

L'effetto indesiderato più comune è la sonnolenza che compare nel 10% dei trattati ma di solito si riduce dopo pochi giorni o a seguito di riduzione della dose.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); 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>Classificazione per organi e sistemi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezioni delle vie respiratorie superiori
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Aumentata tendenza alla formazione di lividi
	Non nota	Agranulocitosi
Patologie endocrine	Non nota	Iperprolattinemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Aumento dell'appetito, diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Irritabilità, depressione, disturbi del sonno,
	Comune	Aumento o diminuzione della libido, depersonalizzazione, insonnia, nervosismo, derealizzazione, timore, nervosismo confusione, disorientamento, stato mentale depresso, ansia
	Non comune	Sogni disturbati, agitazione, loquacità, impulsività, collera, aggressività, allucinazioni, mania, ritardo psicomotorio, incubi, irrequietezza, bradifrenia, euforia, anedonia, anorgasmia, disturbi affettivi, disturbi da panico, dipendenza
	Non nota	Reazioni paradosse al farmaco <sup>2</sup> , comportamento ostile, ipomania, pensieri anormali, vigilanza eccessiva, alterazioni della libido, abuso di farmaco*
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea, sonnolenza, compromissione della memoria, capogiri, disartria, atassia, sedazione
	Comune	Parestesia, discinesia, coordinazione anormale, tremore, disturbi dell'equilibrio, difficoltà di concentrazione, ipersonnia, letargia
	Non comune	Sincope, amnesia <sup>3</sup> , convulsioni, goffaggine, disturbi del gusto, convulsioni parziali, stupore
	Non nota	Acatisia, disturbi cognitivi, disturbi vasomotori, convulsioni autonome, distonia, iperattività
Patologie dell'occhio	Comune	Visione offuscata
	Non comune	Visione doppia, disturbi visivi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Tinnito
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Non nota	Tachicardia
Patologie vascolari	Comune	Vampate di calore
	Non nota	Ipotensione



Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Congestione nasale, iperventilazione
	Non nota	Ostruzione respiratoria
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Secchezza del cavo orale, stipsi ostinata
	Comune	Aumentata salivazione, vomito, disagio addominale, diarrea, nausea, dolore addominale
	Non nota	Diminuzione della salivazione
Patologie epatobiliari	Non nota	Anormale funzionalità del fegato, ittero, epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Iperidrosi, dermatite, prurito
	Non comune	Eruzione cutanea
	Non nota	Reazione allergica cutanea, angioedema, fotosensibilità
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Contrazioni muscolari, spasmi muscolari, dolore alla schiena, artralgia, mialgia
	Non comune	Rigidità muscoloscheletrica, debolezza muscolare, dolore alle estremità
	Non nota	Tono muscolare anomalo
Patologie renali ed urinarie	Non comune	Incontinenza, enuresi, pollachiuria
	Non nota	Ritenzione urinaria, difficoltà ad urinare
Patologie del sistema riproduttivo e della mammella	Comune	Disfunzione sessuale
	Non comune	Disturbi dell'eiaculazione, disfunzione erettile, disordini mestruali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Affaticamento
	Comune	Edema, astenia, dolore toracico
	Non comune	Sensazioni anomale, disturbo dell'andatura, senso di ebbrezza, sensazione di nervosismo/tensione, sensazione di rilassatezza, sensazione di postumi di ubriachezza, sintomi simil-influenzali, sensazione di irrealtà, inerzia, sete, sindrome da astinenza da farmaco*.
	Non nota	Sensazione di calore, edema periferico
Esami diagnostici	Comune	Aumento di peso, perdita di peso
	Non comune	Bilirubina aumentata
	Non nota	Aumento della pressione intraoculare
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Rischio di incidenti del traffico
	Non comune	Cadute, lesioni alle estremità, sovradosaggio

\*Effetti indesiderati sono stati osservati post-marketing

L'uso del medicinale (anche a dosi terapeutiche) può portare allo sviluppo di dipendenza fisica; la sospensione della terapia può provocare sintomi di astinenza o di rebound. Si può verificare uno stato di dipendenza psichica. Sono stati riportati casi di abuso di benzodiazepine. (Vedere paragrafo 4.4). Se il trattamento viene interrotto improvvisamente, questo può portare a lieve disforia, disturbi del sonno e convulsioni.

<sup>1</sup>Depressione: durante l'uso di benzodiazepine può smascherarsi una depressione pre-esistente.

<sup>2</sup>Reazioni 'paradosse' al medicinale: reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamento inadeguato e altri effetti comportamentali negativi si possono verificare durante l'utilizzo di benzodiazepine o agenti simili. Tali reazioni possono essere abbastanza gravi con questo prodotto. Tali reazioni sono più probabili nei soggetti anziani.

<sup>3</sup> Amnesia: con la somministrazione di dosaggi terapeutici si può verificare l'amnesia anterograda, il cui rischio aumenta a dosaggi più elevati. Gli effetti amnesici possono essere associati ad un comportamento inadeguato (vedere paragrafo 4.4).

Effetti comportamentali avversi:

Nella maggior parte dei casi di segnalazioni spontanee di effetti comportamentali avversi, i pazienti stavano assumendo in concomitanza altri farmaci SNC e/o erano descritti come con sottostanti patologie psichiatriche. Pazienti che hanno disturbi della personalità borderline, una precedente storia di comportamento violento o aggressivo, o di abuso di alcool o sostanze, possono essere a rischio di questi eventi. Casi di irritabilità, ostilità e pensieri molesti sono stati riportati durante l'interruzione dell'uso di alprazolam in pazienti con sindrome da stress post-traumatico.

Sindrome da astinenza:

La sindrome d'astinenza si manifesta in seguito a una rapida diminuzione o ad un'improvvisa interruzione delle benzodiazepine, incluso l'alprazolam. I sintomi possono variare da leggera disforia e insonnia, fino a una sindrome maggiore che può includere crampi addominali e muscolari, vomito, sudorazione, tremore e convulsioni. Inoltre crisi d'astinenza possono manifestarsi con una rapida diminuzione o improvvisa interruzione della terapia con alprazolam.

#### **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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Come con altre benzodiazepine, una dose eccessiva non deve costituire pericolo di vita a meno che sia combinata con altri depressivi del SNC (tra cui gli alcolici).

Nell'affrontare un caso di assunzione di una dose eccessiva con qualsiasi prodotto medicinale, va tenuto in considerazione che possono essere stati assunti più farmaci contemporaneamente.

In tutti i casi di sovradosaggio controllare la respirazione, il polso e la pressione sanguigna del paziente ed adottare le misure generali di supporto ove necessario. Si possono somministrare liquidi per via endovenosa ed occorre mantenere libere le vie respiratorie.

In seguito a sovradosaggio con benzodiazepine orali, se il paziente è conscio, provocare il vomito (entro un'ora); se il paziente è in stato di incoscienza effettuare una lavanda gastrica (proteggendo le vie respiratorie). Qualora non si riscontri alcun beneficio liberando lo stomaco, somministrare carbone

attivo per ridurre l'assorbimento e, se necessario, deve essere lasciato nello stomaco e non deve essere indotta emesi ma somministrare un lassativo.

In caso di terapia intensiva, fare particolare attenzione alle funzioni respiratorie e cardiovascolari.

Gli esperimenti condotti sugli animali suggeriscono che la diuresi forzata o l'emodialisi hanno una ridotta efficacia nel trattamento del sovradosaggio e pertanto non devono essere usate.

Una dose eccessiva di benzodiazepine in genere si manifesta con depressione del sistema nervoso centrale di intensità variabile, dalla sonnolenza al coma. In casi non gravi, i sintomi comprendono sonnolenza, confusione mentale e stato letargico, nei casi più gravi i sintomi comprendono atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente decesso.

Come antidoto può essere utile l'impiego di flumazenil. Il flumazenil può essere usato come supplemento al trattamento degli effetti respiratori e cardiovascolari che possono essere causati dal sovradosaggio, anche se l'antagonismo degli effetti delle benzodiazepine da parte di questo farmaco può indurre disordini neurologici (convulsioni).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmaco terapeutica: Ansiolitici, derivati delle benzodiazepine, Codice ATC: N05BA12

Alprazolam è una triazolobenzodiazepina.

Le benzodiazepine aumentano l'attività del recettore GABA causando l'inibizione della funzione dei nervi.

Alprazolam possiede proprietà sedative, ipnotiche ed ansiolitiche. Inoltre, ha dimostrato di avere un potenziale anticonvulsivo e di rilassamento muscolare ad azione centrale.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

Con la somministrazione per via orale, alprazolam viene prontamente assorbito dal tratto gastrointestinale. Dopo 1-2 ore dall'ingestione viene raggiunta la concentrazione massima nel plasma.

#### Distribuzione

Alprazolam è legato alle proteine plasmatiche dal 70 all'80%. Viene metabolizzato principalmente nel fegato per dare  $\alpha$ -idrossialprazolam e un derivato del benzofenone.

#### Biotrasformazione

Gli idrossimetaboliti possiedono una certa attività farmacologica; si ritiene che l' $\alpha$ -idrossialprazolam abbia almeno la metà dell'attività dell'alprazolam. I livelli nel plasma sono comunque bassi.

#### Eliminazione

Alprazolam viene eliminato principalmente nelle urine sotto forma del farmaco immodificato e dei suoi metaboliti.

L'emivita media nel plasma è di 10-12 ore, l'eliminazione è più lenta nei pazienti anziani, per i quali si è riportato un periodo di 6,3 - 26,9 ore.

### **5.3 Dati sulla sicurezza preclinica**

Secondo il test *in vitro* di Ames, l'alprazolam non è mutagenico. L'alprazolam non induce aberrazioni cromosomiali nei test *in vivo* sui micronuclei nei ratti fino alla dose massima testata di 100 mg/kg, dose che è 500 volte superiore alla dose giornaliera massima raccomandata nell'uomo di 10 mg/die. Non sono state riscontrate evidenze di potenziale carcinogeno durante studi della durata di 2 anni con alprazolam condotti sui ratti con dosi fino a 30 mg/kg/die (150 volte la dose massima di 10 mg/kg/die) e su topi trattati con dosi fino a 10 mg/kg/die (50 volte la dose impiegata nell'uomo pari a 10 mg/die).

Alprazolam non ha effetti negativi sulla fertilità dei ratti (maschi e femmine) alla dose più alta testata di 5 mg/kg/die, che corrisponde a 25 volte la dose massima raccomandata nell'uomo pari a 10 mg/die, ma, quando viene somministrato ad animali in stato di gravidanza in dosi relativamente elevate, può causare un ritardo nello sviluppo del feto.

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

Convulsioni sono state osservate in uno studio di tossicità nei cani (12 mesi) a dosi orali elevate ed in alcuni casi queste sono risultate fatali. La rilevanza nell'uomo non è chiara.

La somministrazione di benzodiazepine, incluso alprazolam, a topi e ratti in stato prenatale è stata associata ad alterazioni del comportamento in stadi successivi della vita. Non è accertato se queste alterazioni valgono anche nell'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Amido di mais  
Sodio benzoato  
Sodio docusato  
Polividone  
Silice colloidale anidra  
Sodio amido glicolato  
Magnesio stearato  
Indaco Carminio (E132) (0,5 mg & 1,0 mg)  
Eritrosina (E 127) (0,5 mg)

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna incompatibilità nota.

### **6.3 Periodo di stabilità**

3 anni.

Blister da 0,25 mg: 2 anni.

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

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

## **6.5 Natura e contenuto della confezione**

- Contenitori in polipropilene con chiusura di garanzia in polietilene contenenti: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84 e 100 compresse.
- Confezioni blister in cloruro di polivinile (PVC)/lamina di alluminio contenenti: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA COMMERCIALIZZAZIONE**

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l.  
via San Giuseppe, 102  
21047 – Saronno (VA)

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

0,25 mg compresse - 20 compresse in contenitore in PPE	AIC n. 035612098
0,25 mg compresse - 28 compresse in contenitore in PPE	AIC n. 035612100
0,25 mg compresse - 30 compresse in contenitore in PPE	AIC n. 035612112
0,25 mg compresse - 50 compresse in contenitore in PPE	AIC n. 035612124
0,25 mg compresse - 56 compresse in contenitore in PPE	AIC n. 035612136
0,25 mg compresse - 60 compresse in contenitore in PPE	AIC n. 035612148
0,25 mg compresse - 84 compresse in contenitore in PPE	AIC n. 035612151
0,25 mg compresse - 100 compresse in contenitore in PPE	AIC n. 035612163
0,25 mg compresse - 20 compresse in blister	AIC n. 035612011
0,25 mg compresse - 28 compresse in blister	AIC n. 035612023
0,25 mg compresse - 30 compresse in blister	AIC n. 035612035
0,25 mg compresse - 50 compresse in blister	AIC n. 035612047
0,25 mg compresse - 56 compresse in blister	AIC n. 035612050
0,25 mg compresse - 60 compresse in blister	AIC n. 035612062
0,25 mg compresse - 84 compresse in blister	AIC n. 035612074
0,25 mg compresse - 100 compresse in blister	AIC n. 035612086
0,50 mg compresse - 20 compresse in contenitore in PPE	AIC n. 035612252
0,50 mg compresse - 28 compresse in contenitore in PPE	AIC n. 035612264
0,50 mg compresse - 30 compresse in contenitore in PPE	AIC n. 035612276
0,50 mg compresse - 50 compresse in contenitore in PPE	AIC n. 035612288
0,50 mg compresse - 56 compresse in contenitore in PPE	AIC n. 035612290
0,50 mg compresse - 60 compresse in contenitore in PPE	AIC n. 035612302
0,50 mg compresse - 84 compresse in contenitore in PPE	AIC n. 035612314
0,50 mg compresse - 100 compresse in contenitore in PPE	AIC n. 035612326
0,50 mg compresse - 20 compresse in blister	AIC n. 035612175
0,50 mg compresse - 28 compresse in blister	AIC n. 035612187

0,50 mg compresse - 30 compresse in blister	AIC n. 035612199
0,50 mg compresse - 50 compresse in blister	AIC n. 035612201
0,50 mg compresse - 56 compresse in blister	AIC n. 035612213
0,50 mg compresse - 60 compresse in blister	AIC n. 035612225
0,50 mg compresse - 84 compresse in blister	AIC n. 035612237
0,50 mg compresse - 100 compresse in blister	AIC n. 035612249

1 mg compresse - 20 compresse in contenitore in PPE	AIC n. 035612415
1 mg compresse - 28 compresse in contenitore in PPE	AIC n. 035612427
1 mg compresse - 30 compresse in contenitore in PPE	AIC n. 035612439
1 mg compresse - 50 compresse in contenitore in PPE	AIC n. 035612441
1 mg compresse - 56 compresse in contenitore in PPE	AIC n. 035612454
1 mg compresse - 60 compresse in contenitore in PPE	AIC n. 035612466
1 mg compresse - 84 compresse in contenitore in PPE	AIC n. 035612478
1 mg compresse - 100 compresse in contenitore in PPE	AIC n. 035612480

1 mg compresse - 20 compresse in blister	AIC n. 035612338
1 mg compresse - 28 compresse in blister	AIC n. 035612340
1 mg compresse - 30 compresse in blister	AIC n. 035612353
1 mg compresse - 50 compresse in blister	AIC n. 035612365
1 mg compresse - 56 compresse in blister	AIC n. 035612377
1 mg compresse - 60 compresse in blister	AIC n. 035612389
1 mg compresse - 84 compresse in blister	AIC n. 035612391
1 mg compresse - 100 compresse in blister	AIC n. 035612403

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Marzo 2003

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**