

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alprazolam Aurobindo 0,25 mg compresse
Alprazolam Aurobindo 0,5 mg compresse
Alprazolam Aurobindo 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.

Eccipiente con effetto noto: lattosio monoidrato.

Ogni compressa contiene 96 mg di lattosio monoidrato e 0,34 mg di giallo tramonto FCF (E110) (solo per 0,5 mg).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Alprazolam Aurobindo 0,25 mg compresse:

Compresse non rivestite, bianche, di forma ovale, con linea di rottura su un lato, con impresso '5' e '0' da una parte e dall'altra della linea di incisione e con 'Z' sull'altro lato. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

Alprazolam Aurobindo 0,5 mg compresse:

Compresse non rivestite color pesca, di forma ovale, con linea di rottura su un lato, con impresso '5' e '1' da una parte e dall'altra della linea di incisione e con 'Z' sull'altro lato. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

Alprazolam Aurobindo 1 mg compresse:

Compresse non rivestite color lavanda, di forma ovale, con linea di rottura su un lato, con impresso '5' e '2' da una parte e dall'altra della linea di incisione e con 'Z' sull'altro lato. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico a breve termine dell'ansia.

L'alprazolam è indicato soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a grave disagio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il trattamento deve essere il più breve possibile. Si raccomanda una rivalutazione del paziente al termine di un periodo di trattamento non più lungo di 4 settimane e la necessità di un trattamento continuato deve essere valutata attentamente, particolarmente se il paziente è senza sintomi. La durata totale del trattamento non deve essere 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 da parte di uno specialista. Come con tutte le benzodiazepine, i medici devono essere informati che in alcuni pazienti l'uso a lungo termine può portare a dipendenza.

Il dosaggio ottimale di Alprazolam Aurobindo deve essere basato a seconda della gravità dei sintomi e della risposta individuale del paziente. Deve essere utilizzata la dose più bassa in grado di controllare i sintomi. Il dosaggio deve essere rivalutato ad intervalli non superiori alle 4 settimane. La dose abituale è riportata più sotto; in quei pochi pazienti che necessitano di dosi più elevate, il dosaggio deve essere aumentato gradualmente per evitare effetti avversi. Quando è richiesto un dosaggio più alto, deve essere aumentata la dose serale prima di quelle diurne. In generale i pazienti che non sono mai stati trattati con psicofarmaci richiederanno dosi minori rispetto a quei pazienti precedentemente trattati o a pazienti con un passato di alcolismo cronico.

Il trattamento deve essere diminuito gradualmente. Durante la sospensione del trattamento con alprazolam, il dosaggio deve essere ridotto lentamente secondo la buona pratica medica. Si suggerisce di ridurre il dosaggio giornaliero di alprazolam di non più di 0,5 mg ogni 3 giorni. Alcuni pazienti possono richiedere una riduzione ancora più graduale.

Anziani:

Nei pazienti anziani la clearance del medicinale è ridotta e come con le altre benzodiazepine vi è un' aumentata sensibilità al medicinale.

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia di alprazolam non sono state stabilite nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni; pertanto, l'uso di alprazolam non è raccomandato.

Modo di somministrazione

Ansia: da 0,25 a 0,50 mg 3 volte al giorno aumentando fino ad un totale di 3 mg al giorno, se necessario.

Pazienti anziani o in presenza di malattie debilitanti: 0,25 mg 2-3 volte al giorno da aumentare gradualmente se necessario e se tollerato dal paziente.

Se si verificano effetti collaterali, la dose deve essere ridotta. Si consiglia di rivedere regolarmente il trattamento e di interrompere l'uso il prima possibile. In caso di necessità di un trattamento a lungo termine, deve essere preso in considerazione un trattamento intermittente per minimizzare il rischio di dipendenza.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alle benzodiazepine, all'alprazolam o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Miastenia grave

Grave insufficienza respiratoria.

Sindrome da apnea notturna.

Grave insufficienza epatica.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

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 prodotti. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; esso è anche maggiore in pazienti con un passato di abuso di alcol o farmaci. La farmacodipendenza può verificarsi alle dosi terapeutiche e/o in pazienti privi di fattori di rischio individuali. Esiste un aumentato rischio di farmacodipendenza con l'uso associato di diverse benzodiazepine indipendentemente dall'indicazione ansiolitica o ipnotica. Sono stati segnalati anche casi di abuso.

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, la sospensione brusca del trattamento sarà accompagnata dai sintomi da astinenza. Questi possono consistere in cefalee, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione ed irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o crisi epilettiche

Insonnia ed ansia di 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 o disturbi del sonno e irrequietezza. 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 non più di 0,5 mg ogni 3 giorni. Alcuni pazienti possono richiedere una riduzione di dose ancora più graduale.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) a seconda dell'indicazione, ma 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 può scatenare alla sospensione del medicinale. Vi sono indicazioni che, 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.

Amnesia

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

Reazioni psichiatriche e paradose

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

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 di età; pertanto l'uso di alprazolam non è raccomandato.

Anziani

Le benzodiazepine e i prodotti correlati devono essere usati con cautela nei pazienti anziani, a causa del rischio di sedazione e/o debolezza muscolare che possono favorire cadute, spesso con conseguenze gravi in questa popolazione. Nei pazienti anziani e/o debilitati si raccomanda di seguire il principio generale della dose efficace più bassa per evitare lo sviluppo di atassia o ipersedazione (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale o epatica

Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti con alterata funzionalità renale o con insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.2). Le benzodiazepine sono controindicate nel trattamento di pazienti con gravi disturbi epatici in quanto possono favorire lo sviluppo di encefalopatia.

Pazienti con depressione maggiore

Nei pazienti che presentano depressione maggiore o ansia associata a depressione, le benzodiazepine e agenti simili non devono essere usati come unico trattamento della depressione poiché possono precipitare o aumentare il rischio di suicidio. Pertanto l'alprazolam deve essere usato con cautela e la quantità prescritta deve essere limitata nei pazienti con segni e sintomi di un disturbo depressivo o di tendenze suicide.

Nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica devono essere usati dosaggi ridotti a causa della possibilità di depressione respiratoria.

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

In alcuni casi sono stati riferiti episodi maniacali in pazienti con depressione latente.

A causa di possibili effetti indesiderati anticolinergici le benzodiazepine devono essere usate con grande cautela nei pazienti con glaucoma acuto ad angolo stretto o in quei pazienti che possono essere predisposti.

Le benzodiazepine devono essere usate anche con estrema cautela nei pazienti con anamnesi di abuso di alcol o farmaci (vedere paragrafo 4.5).

Rischio dall'uso concomitante di oppioidi:

L'uso concomitante di Alprazolam Aurobindo ed oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse come Alprazolam Aurobindo 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 Aurobindo in concomitanza agli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sulla posologia nel paragrafo 4.2)

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

Eccipienti

Alprazolam Aurobindo contiene lattosio monoidrato e il colorante giallo tramonto (E110) (solo per 0,5 mg)

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. 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.

Contiene il colorante giallo tramonto che può causare reazioni allergiche (solo per 0,5 mg).

Alprazolam Aurobindo contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente ‘senza sodio’.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Medicinali psicotropi:

Si deve esercitare cautela in caso di utilizzo concomitante con altri medicinali psicotropi. Può verificarsi un aumento dell'effetto depressivo del sistema nervoso centrale nei casi di uso concomitante delle compresse con medicinali psicotropi quali antipsicotici (neurolettici), ipnotici, sedativi, alcuni antidepressivi, oppioidi, antiepilettici, antistaminici H1 sedativi.

Occorre particolare attenzione con i medicinali che deprimono la funzione respiratoria quali gli oppioidi (analgesici, farmaci contro la tosse, trattamenti sostitutivi), in particolare nelle persone anziane. Tuttavia, quando si assumono le compresse in associazione con gli oppioidi può verificarsi un aumento dell'effetto euforizzante che può portare ad un aumento della dipendenza psichica.

Alcol:

L'assunzione concomitante con alcol potenzia l'effetto sedativo di alprazolam. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari. Il consumo di alcol non è raccomandato durante il trattamento con alprazolam.

Clozapina:

Con la clozapina vi è un aumento del rischio di arresto respiratorio e/o cardiaco.

Rilassanti muscolari:

Quando si utilizza alprazolam nel corso di una terapia con un rilassante muscolare, si deve preparare il paziente ad un aumento dell'effetto di rilassamento dei muscoli (rischio di cadute), soprattutto all'inizio del trattamento con alprazolam.

Interazioni farmacocinetiche

Possono verificarsi interazioni farmacocinetiche quando alprazolam viene somministrato insieme a farmaci che inibiscono l'enzima epatico CYP3A4 con un aumento dei livelli plasmatici di alprazolam.

Inibitori del CYP3A4:

Antimicotici: L'uso concomitante di itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo e altri agenti antifungini di tipo azolico (potenti inibitori di CYP3A4) non è raccomandato.

In particolare, si deve esercitare la necessaria cautela e si deve considerare una sostanziale riduzione della dose in caso di uso contemporaneo di inibitori di CYP3A4 quali gli inibitori dell'HIV-proteasi, fluoxetina, destropropossifene, contraccettivi orali, sertralina, diltiazem o antibiotici macrolidi quali eritromicina, claritromicina, telitromicina e troleandomicina.

Itraconazolo, un potente inibitore di CYP3A4, aumenta l'AUC e prolunga l'emivita di eliminazione dell'alprazolam. In uno studio in cui 200 mg/die di itraconazolo e 0,8 mg di alprazolam sono stati somministrati a volontari sani, l'AUC è aumentata di 2-3 volte e l'emivita di eliminazione è stata prolungata di circa 40 ore. Sono state inoltre osservate alterazioni nella funzione psicomotoria influenzate dall'alprazolam. Itraconazolo può aumentare gli effetti depressivi di alprazolam sul sistema nervoso centrale e la sua sospensione può attenuare l'efficacia terapeutica di alprazolam.

Nefazodone, fluvoxamina e cimetidina: è necessaria cautela quando si usano questi agenti (inibitori di CYP3A4) e alprazolam in concomitanza, e deve essere considerata una possibile riduzione della dose di alprazolam.

Nefazodone inibisce l'ossidazione di alprazolam mediata da CYP3A4, e ciò da luogo ad un raddoppiamento della concentrazione plasmatica di alprazolam e a rischio di effetti intensificati sul SNC. Pertanto, se usati in associazione, si raccomanda di ridurre il dosaggio di alprazolam ad una metà della dose.

Il trattamento con fluvoxamina aumenta l'emivita di alprazolam da 20 a 34 ore e raddoppia la concentrazione di alprazolam nel plasma. Se usati in associazione, si raccomanda di dimezzare la dose di alprazolam. La cimetidina riduce la clearance di alprazolam; ciò può intensificarne l'effetto. Il significato clinico di questa interazione non è stato ancor stabilito.

Inibitori del CYP3A4:

Una riduzione dell'effetto di alprazolam può verificarsi in pazienti che assumono induttori di CYP3A4 quali rifampicina, fenitoina, carbamazepina o erba di San Giovanni. Le concentrazioni plasmatiche di alprazolam nella fase di eliminazione dipendono da alcuni enzimi epatici (in particolare CYP3A4) per il proprio metabolismo e vengono indotte da medicinali che inducono questi enzimi. Quando vengono improvvisamente interrotti la terapia con l'erba di San Giovanni o il trattamento con induttori di CYP3A4, possono verificarsi sintomi di sovradosaggio da alprazolam.

Effetti di alprazolam sulla farmacocinetica di altri medicinali:

Digossina:

Con l'uso concomitante di 1 mg di alprazolam al giorno è stato riportato un aumento dei livelli plasmatici di digossina, in particolare negli anziani. Pertanto i pazienti in trattamento concomitante con alprazolam e digossina devono essere monitorati da vicino per segni e sintomi di tossicità dovuta a digossina.

Imipramina e desipramina:

È stato riferito che la somministrazione concomitante di alprazolam (a dosi fino a 4 mg/die) con imipramina e desimipramina ha causato un aumento dei livelli plasmatici allo stato stazionario di queste sostanze rispettivamente del 31% e del 20%. Non è ancora noto se questi cambiamenti abbiano rilevanza clinica.

Warfarin:

Non è stato possibile determinare se vi siano effetti sul tempo di protrombina e sui livelli plasmatici di warfarin.

Non sono state rilevate interazioni con propranololo e disulfiram.

Oppioidi

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

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Se Alprazolam Aurobindo viene prescritto ad una donna in età fertile, la paziente deve essere avvertita dell'opportunità di contattare il medico per interrompere l'assunzione del prodotto nel caso intenda iniziare una gravidanza o sospetti di essere incinta.

Numerosi dati basati su studi di coorte indicano che l'esposizione alle benzodiazepine nel corso del primo trimestre non è associato ad un rischio di malformazioni importanti. Tuttavia, alcuni dei primi studi caso-controllo epidemiologici hanno rilevato un aumento del rischio di schisi orale.

I dati indicavano che il rischio di avere un bambino con schisi orale dopo esposizione materna alle benzodiazepine era inferiore a 2/1000 rispetto alla percentuale attesa per questi difetti di circa 1/1000 nella popolazione generale.

Il trattamento con benzodiazepine a dose elevata durante il secondo o il terzo trimestre di gravidanza ha rivelato una riduzione dei movimenti attivi fetali e una variabilità del ritmo cardiaco fetale.

Se per motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo della gravidanza, anche dosi basse, si possono osservare effetti della sindrome del neonato flaccido, quali ipotonia assiale, problemi di suzione che portano a scarso aumento di peso. Questi segni sono reversibili ma possono durare da 1 a 3

settimane, secondo l'emivita del prodotto. A dosi elevate nel neonato possono comparire depressione respiratoria o apnea e ipotermia.

Inoltre, pochi giorni dopo la nascita sono stati osservati sintomi di astinenza neonatale con ipereccitabilità, agitazione e tremore, senza comparsa di sindrome del neonato flaccido. La comparsa di sintomi da astinenza dopo la nascita dipende dall'emivita della sostanza.

Tenendo conto di questi dati, l'uso di alprazolam durante la gravidanza può essere valutato, rispettando rigorosamente le indicazioni terapeutiche e la posologia.

Se durante l'ultimo periodo della gravidanza è necessario il trattamento con alprazolam, devono essere evitate dosi elevate e nei neonati devono essere monitorati i sintomi da astinenza e/o la sindrome del neonato flaccido.

Allattamento

Alprazolam viene escreto nel latte materno in piccole quantità. Tuttavia, non è raccomandato durante l'allattamento al seno.

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

Alprazolam compromette la capacità guidare veicoli e usare macchinari. La sedazione, l'amnesia, la ridotta capacità di concentrazione e la ridotta funzionalità 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 anche le interazioni).

Questi effetti sono potenziati dall'alcol (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti devono essere avvertiti di questo rischio e consigliati di non guidare veicoli o usare macchinari durante il trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comune, associata alle benzodiazepine è il loro effetto sedativo, che può essere associato ad atassia, disturbi della coordinazione e confusione. La sensibilità a questi effetti dipende dal singolo soggetto. Gli effetti sono dose-dipendenti e diminuiscono con la riduzione della dose. Gli anziani sono particolarmente sensibili all'effetto sedativo. Gli effetti sedativi e di compromissione della coordinazione delle benzodiazepine sono più intensi all'inizio del trattamento e con l'uso continuato si sviluppa tolleranza a questi effetti.

Lista delle reazioni avverse

La frequenza degli effetti indesiderati viene definita in base alla seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$),

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie endocrine			Iperprolattinemia		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Riduzione dell'appetito	Anoressia	Stimolazione dell'appetito	

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Disturbi psichiatrici		Confusione, depressione (vedere paragrafo sotto), acatisia	Allucinazioni, rabbia, comportamento aggressivo, comportamento ostile, ansia, agitazione, alterazioni della libido, insonnia, pensiero anomalo, nervosismo, stimolazione	Disturbi psichiatrici e paradossi e dipendenza (vedere paragrafi sotto)	
Patologie del sistema nervoso	Sedazione, sonnolenza	Atassia, disturbi della coordinazione, compromissione della memoria, linguaggio indistinto, difficoltà di concentrazione, capogiri, cefalea, stordimento mentale	Amnesia (vedere paragrafo sotto), distonia, tremore,	Intorpidimento o delle sensazioni, vigilanza ridotta	Manifestazioni autonome
Patologie dell'occhio		Visione offuscata	Visione doppia		
Patologie cardiache		Tachicardia, palpitazioni			
Patologie vascolari				Ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Congestione nasale			
Patologie gastrointestinali		Problemi gastrointestinali (costipazione, nausea, diarrea, bocca secca, aumento della salivazione, disfagia)	Vomito		
Patologie epatobiliari			Ittero, funzione epatica anomala		Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatite allergica	Dermatite, prurito	Disturbi della cute	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Debolezza muscoloscheletrica		
Patologie renali e urinarie			Incontinenza, ritenzione		

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
			urinaria		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione sessuale, irregolarità mestruali		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, astenia, irritabilità			Edema periferico
Esami diagnostici			Alterazione del peso, aumento della pressione intraoculare		

Amnesia:

Amnesia anterograda può verificarsi anche ai dosaggi terapeutici; il rischio aumenta ai dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento (vedere anche paragrafo 4.4).

Depressione:

Nei soggetti sensibili, uno stato depressivo preesistente può essere smascherato durante l'uso di benzodiazepine.

Dipendenza:

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

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 www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Informazioni generali sulla tossicità

Come con le altre benzodiazepine, il sovradosaggio non rappresenta una minaccia per la vita del paziente a meno che non siano associate ad altri depressivi del SNC (incluso l'alcol). Nella gestione del sovradosaggio con qualsiasi medicinale, si deve tenere in considerazione l'assunzione di molteplici agenti. Il trattamento deve essere adeguato di conseguenza.

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

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 somministrare la lavanda gastrica con protezione delle vie respiratorie se il paziente è incosciente. 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. La diuresi forzata prolungata o l'emodialisi non sono di alcuna utilità.

Il flumazenil può essere un utile antidoto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Derivati benzodiazepinici
Codice ATC: N05B A12

Meccanismo d'azione

Come altre benzodiazepine, alprazolam ha un'elevata affinità per il sito di legame delle benzodiazepine nel cervello. Facilita l'azione del neurotrasmettitore inibitorio dell'acido gamma-aminobutirrico, che media l'inibizione pre- e post-sinaptica nel sistema nervoso centrale (CNS).

Alprazolam è un medicinale ansiolitico. Come altre benzodiazepine, oltre alle sue proprietà ansiolitiche, alprazolam ha proprietà sedative, ipnotiche, miorilassanti e anticonvulsive.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'alprazolam viene rapidamente assorbito. Dopo somministrazione orale, le massime concentrazioni plasmatiche si ottengono dopo 1-2 ore.

L'emivita media è di 12-15 ore. Il dosaggio ripetuto può condurre ad accumulo. Ciò deve essere considerato nei pazienti anziani e in quelli con funzione renale o epatica compromessa. L'alprazolam ed i suoi metaboliti vengono escreti principalmente con le urine.

In vitro l'alprazolam si lega (80%) alle proteine sieriche umane.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei ratti trattati con alprazolam per 24 mesi, è stata osservata una tendenza all'aumento dose-correlato nell'incidenza delle cataratte e la vascolarizzazione della cornea rispettivamente nelle femmine e nei maschi. Questa tendenza è stata osservata dopo 11 mesi di trattamento.

Studi di carcinogenesi condotti nei ratti e nei topi non hanno mostrato alcun potenziale cancerogeno. Inoltre in studi *in vitro* e *in vivo* alprazolam non ha rivelato potenziale di mutagenesi.

Non sono stati identificati effetti avversi sulla fertilità dei ratti. Tuttavia dosi elevate di alprazolam hanno causato un aumento nel numero di difetti alla nascita e di morti tra i feti.

L'esposizione prenatale di topi e ratti alle benzodiazepine, incluso alprazolam, è stata accompagnata da alterazioni nel comportamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Amido di mais
Docusato sodico con sodio benzoato
Silice colloidale anidra

Magnesio stearato
FD & C Giallo #6 Lacca d'alluminio (solo per 0,5 mg)
FD & C Blu N. 2 Lacca (per 1 mg)
Eritrosina Lacca d'alluminio (per 1 mg)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Validità in uso del flacone in HDPE da 1000 compresse: 6 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Alprazolam Aurobindo compresse è disponibile in flacone da HDPE con tappo in polipropilene.

Confezioni: 20, 30, 60 e 1000 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041884014 - "0,25 mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE
041884026 - "0,25 mg compresse" 1000 compresse in flacone HDPE
041884038 - "0,5 mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE
041884040 - "0,5 mg compresse" 1000 compresse in flacone HDPE
041884053 - "1 mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE
041884065 - "1 mg compresse" 1000 compresse in flacone HDPE
041884077 - "0,25 mg compresse" 20 compresse in flacone HDPE
041884089 - "0,25 mg compresse" 60 compresse in flacone HDPE
041884091 - "0,5 mg compresse" 20 compresse in flacone HDPE
041884103 - "0,5 mg compresse" 60 compresse in flacone HDPE
041884115 - "1 mg compresse" 20 compresse in flacone HDPE
041884127 - "1 mg compresse" 60 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

16/08/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco