

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALDEPRELAM 750 microgrammi/1 ml Gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ALDEPRELAM 750 microgrammi/1 ml Gocce orali, soluzione – 1 ml contiene :

Principio attivo: alprazolam 750 microgrammi

Eccipienti:alcool

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

1. Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa.
 2. Attacchi di panico con o senza agorafobia
- Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante o sottopone il soggetto a grave disagio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere il più breve possibile.

I pazienti devono essere rivalutati regolarmente e la necessità di un trattamento continuato deve essere valutata attentamente particolarmente se il paziente è senza sintomi.

Il dosaggio ottimale di ALDEPRELAM 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. 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.

10 gocce corrispondono a 250 microgrammi di alprazolam, 20 gocce a 500 microgrammi.

Per la variabilità delle risposte individuali, la posologia va regolata caso per caso: in media la dose iniziale varia da 250 microgrammi a 500 microgrammi 3 volte al dì. Questo dosaggio può essere aumentato secondo le esigenze del paziente fino ad un massimo di 4 mg al giorno in somministrazioni suddivise. Nel trattamento di pazienti anziani o pazienti con ridotta funzionalità epatica e/o renale, o con malattie organiche debilitanti, la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

Ansia

Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa. Il trattamento deve essere il più breve possibile. Il paziente deve essere rivalutato regolarmente e la necessità di un trattamento continuato deve essere valutata attentamente, particolarmente se il paziente è senza sintomi.

La durata complessiva del trattamento, generalmente, non deve superare le 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.

Agorafobia e disturbo da attacchi di panico

Nei pazienti con agorafobia associata ad attacchi di panico o con disturbo da attacchi di panico, la dose iniziale è di 500 microgrammi-1 mg, somministrata prima di coricarsi, per uno o due giorni. La dose deve quindi essere adattata secondo la risposta del singolo paziente. Gli incrementi del dosaggio non devono superare 1 mg ogni 3 o 4 giorni. Gli incrementi di dosaggio possono essere effettuati dapprima a mezzogiorno, poi al mattino e infine nel pomeriggio/sera fino al raggiungimento di uno schema posologico 3 o 4 volte al giorno per una durata non superiore a 8 mesi.

In uno studio multicentrico internazionale che ha coinvolto un elevato numero di pazienti, la dose media giornaliera è stata di 5,7 mg/die; soltanto in alcuni rari casi è stato necessario raggiungere 10 mg/die.

Pazienti di età inferiore ai 18 anni

ALDEPRELAM non deve essere usato in questo gruppo specifico di pazienti poiché la sicurezza ed efficacia non è stata stabilita.

Interruzione della terapia

Come buona regola clinica, la somministrazione deve essere sospesa lentamente,

Si suggerisce di ridurre il dosaggio giornaliero di non più di 500 microgrammi ogni tre giorni. Alcuni pazienti possono richiedere una riduzione ancora più graduale.

4.3 Controindicazioni

ALDEPRELAM è controindicato in pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Insufficienza respiratore grave. Insufficienza epatica grave. Miastenia grave. Sindrome da apnea notturna.

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.

Nel primo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Pazienti di età inferiore a 18 anni (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tolleranza

Un certa perdita dell'efficacia agli effetti ipnotici delle benzodiazepine può svilupparsi dopo un uso ripetuto per alcune settimane.

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; esso è maggiore in pazienti con

una storia di abuso di droga o alcool o in pazienti con disturbi di personalità marcata.

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, il termine brusco del trattamento sarà accompagnato da sintomi da astinenza,

Questi possono consistere in cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione ed irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o crisi epilettiche. I sintomi da astinenza possono manifestarsi anche diversi giorni dopo la fine del trattamento.

Insomnia o 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.

Durata del trattamento

La durata del trattamento dovrebbe essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) e nel caso dell'ansia non deve superare le 8-12 settimane, compreso un periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questo periodo non deve avvenire senza rivalutazione della situazione clinica. Può essere utile informare il paziente quando il trattamento è iniziato che esso sarà di durata limitata e spiegare precisamente come il dosaggio deve essere diminuito progressivamente.

Inoltre è importante che il paziente sia informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, minimizzando quindi l'ansia riguardo a tali sintomi se dovessero accadere alla sospensione del medicinale.

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

Interruzione del trattamento

Come con ogni altra benzodiazepina, il dosaggio di ALDEPRELAM 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 insomnia o presentarsi come sindromi maggiori con crampi muscolari e addominali, vomito, sudorazione, tremori.

Occasionalmente possono comparire episodi convulsivi da astinenza in seguito a rapida diminuzione o interruzione brusca della terapia con alprazolam.

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

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

Amnesia

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda. Ciò accade più spesso parecchie ore dopo l'ingestione del farmaco e, quindi, per ridurre il rischio ci si dovrebbe accertare che i pazienti possano avere un sonno ininterrotto per 7-8 ore (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni psichiatriche e paradosse

Quando si usano benzodiazepine è noto che possano accadere 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.

Particolare cautela deve essere usata nella prescrizione di benzodiazepine in pazienti con disturbi di personalità

Gruppi specifici di pazienti

Pazienti pediatrici

L'Alprazolam non deve essere somministrato in pazienti di età inferiore ai 18 anni, in quanto la sicurezza e l'efficacia del medicinale non sono state dimostrate in questa categoria di pazienti (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti anziani

Gli anziani dovrebbero assumere una dose ridotta rispetto a quella abituale per evitare lo sviluppo di atassia o sovrasedazione (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con insufficienza respiratoria cronica

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

Pazienti con grave insufficienza epatica

Le benzodiazepine non sono indicate 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 renale

L'Alprazolam deve essere somministrato con cautela nei pazienti con grave insufficienza renale.

Pazienti con psicosi

Le benzodiazepine non sono efficaci nel trattamento primario delle malattie psicotiche.

Pazienti con depressione

In pazienti con depressione latente, sono stati riferiti casi di episodi maniacali.

Le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario della malattia psicotica.

Le benzodiazepine non devono essere usate come unico trattamento della depressione o dell'ansia associata alla depressione grave in quanto in questi pazienti aumentano il rischio di suicidio. In caso di somministrazione in pazienti gravemente depressi e con tendenze suicide, occorre prendere precauzioni adeguate e prescrivere dosi appropriate (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti).

Le benzodiazepine devono essere usate con estrema cautela in pazienti affetti da glaucoma acuto ad angolo chiuso o nei pazienti che potrebbero essere predisposti a causa dei possibili effetti anticolinergici (vedere paragrafo 4.3).

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

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

Come con altri farmaci psicotropi, l'alprazolam in pazienti gravemente depressi o con tendenze suicide deve essere somministrato con le dovute precauzioni e prescritto in confezione appropriata.

Dal momento che nel disturbo da attacchi di panico si osserva una concomitante patologia depressiva (primaria o secondaria) con aumento dei casi di suicidio nei pazienti non trattati, è importante che la medesima precauzione sia presa quando ALDEPRELAM è impiegato per il trattamento dei pazienti

con disturbo da attacchi di panico analogamente all'uso di un qualsiasi farmaco psicotropo nel trattamento di pazienti depressi o di quelli in cui si sospetta ideazione o tentativo di suicidio.

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

Pazienti che abitualmente abusino di alcool e/o sostanze stupefacenti, quando in trattamento con benzodiazepine devono essere tenuti sotto stretto controllo medico, a causa della predisposizione di tali soggetti all'assuefazione ed alla dipendenza.

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

Avvertenze relative agli eccipienti

Questo prodotto medicinale contiene solo piccole quantità di etanolo (alcool etilico). Meno di 100 mg per singola dose (10 – 20 gocce).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

ASSOCIAZIONI SCONSIGLIATE

Alcool: l'assunzione concomitante con alcool va evitata. L'effetto sedativo può essere aumentato quando il medicinale è assunto congiuntamente ad alcool. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari.

Antimicotici: alla luce delle interazioni farmacocinetiche (citocromo P-450, meccanismo descritto al punto 'AVVERTENZE D'USO'), l'assunzione concomitante di chetoconazolo, itraconazolo e di altri agenti antifungini di tipo azolico (inibitori del citocromo P-450 3A4) è sconsigliata.

DA TENERE IN CONSIDERAZIONE

Associazione con i deprimenti dell'SNC: l'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nel caso di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici, e antistaminici sedativi.

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

Nefazodone, Fluvoxamina e Cimetidina: in considerazione delle interazioni farmacocinetiche (citocromo P-450, meccanismo descritto al punto 'AVVERTENZE D'USO'), in caso di assunzione di tali agenti (inibitori del citocromo P-450 3A4) in concomitanza con ALDEPRELAM, si consiglia cautela e possibilmente riduzione del dosaggio di ALDEPRELAM.

AVVERTENZE D'USO

Poiché l'alprazolam è metabolizzato da enzimi epatici specifici (ed in particolare dal citocromo P-450 3A4), la sua attività è potenziata da farmaci inibitori di tali enzimi. Alprazolam deve, pertanto, essere somministrato con cautela in pazienti che assumono tali farmaci. Si raccomanda particolare cautela soprattutto in caso di associazione concomitante con inibitori dell'HIV proteasi, Fluoxetina, Destropropossifene, contraccettivi orali, Sertralina, Diltiazem o antibiotici macrolidi, come Eritromicina e Troleandomicina (inibitori del citocromo P-450 3A4).

Digossina: durante somministrazione concomitante di Digossina e di ALDEPRELAM ad un dosaggio di 1 mg/die, è stato osservato un aumento dei livelli plasmatici di Digossina, in particolar modo nei pazienti anziani. Pertanto, i pazienti che assumono contemporaneamente ALDEPRELAM e Digossina dovrebbero essere sottoposti ad attento monitoraggio per la possibilità di comparsa di segni e sintomi tossici da Digossina.

Carbamazepina: alla luce delle interazioni farmacocinetiche, in pazienti che assumono Carbamazepina e/o l'Erba di S:Giovanni (induttore del citocromo P-450 3A4) l'attività di ALDEPRELAM potrebbe risultare ridotta. Per quanto riguarda il metabolismo, nel corso della fase di eliminazione, le concentrazioni plasmatiche di alprazolam sono dipendenti da alcuni enzimi epatici (particolarmente dal citocromo P-450 3A4) e risultano ridotte in presenza di farmaci stimolanti l'attività di tali enzimi.

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

Imipramina e desipramina: è stato riferito che la concomitante somministrazione di alprazolam (a dosi fino a 4 mg/die) con imipramina e desipramina ha provocato un aumento rispettivamente del 31% e del 20% dei livelli plasmatici in stato stabile di queste sostanze. Non è noto se tali variazioni nelle concentrazioni plasmatiche sono clinicamente rilevanti.

Warfarin: non è stato possibile determinare se c'era un effetto sulla cinetica della protrombina e sui livelli plasmatici di Warfarin.

Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*): l'uso a lungo termine dell'Erba di San Giovanni può diminuire l'efficacia clinica di alprazolam. Quando la terapia con l'Erba di San Giovanni viene interrotta improvvisamente, possono manifestarsi sintomi da sovradosaggio di alprazolam.

Clozapina: vi è un aumento del rischio di arresto respiratorio e/o cardiaco.

Non sono state rilevate interazioni con Propranololo, Fenitoina e Disulfiram.

Sostanze che possono indurre il CYP3A4 (es. rifampicina, fenitoina), possono ridurre l'effetto di alprazolam.

4.6 Gravidanza e allattamento

A causa di potenziali rischi di malformazioni congenite, già osservate con altre benzodiazepine, non somministrare il farmaco nel primo trimestre di gravidanza.

Non esistono dati sufficienti per valutare il potenziale rischio derivante dalla somministrazione di benzodiazepine durante la gravidanza. Le osservazioni in soggetti umani indicano che questa sostanza può determinare un potenziale rischio di anomalie congenite se usato durante la gravidanza (feto e parto). Di conseguenza, la somministrazione durante la gravidanza deve avvenire solo in caso di gravi motivi medici.

Se il prodotto viene prescritto ad una donna in età fertile, ella deve mettersi in contatto con il proprio medico, sia se intende iniziare una gravidanza, sia se sospetta di essere incinta, per quanto riguarda la sospensione del medicinale.

Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo della gravidanza o durante il travaglio alle dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia, e moderata depressione respiratoria dovuti all'azione farmacologica del farmaco.

Inoltre, neonati, nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio di sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo postnatale. ALDEPRELAM viene escreto nel latte materno, pertanto non deve essere somministrato alle madri che allattano al seno.

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

La sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione e della funzione muscolare possono

influenzare negativamente la capacità di guidare e utilizzare macchinari. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere “Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione”).

Dato l'effetto depressivo sul SNC dell'alprazolam, i pazienti in trattamento con il farmaco devono essere avvertiti che potrebbe essere per loro pericoloso dedicarsi ad attività che richiedano una completa attenzione mentale, quale lavorare a macchinari pericolosi o guidare autoveicoli, fino a che non sia possibile escludere per ogni paziente l'insorgenza di sonnolenza o vertigini.

4.8 Effetti indesiderati

Per valutare gli effetti avversi sono state utilizzate le seguenti stime di frequenza:

<i>Molto comune:</i>	($\geq 1/10$)
<i>Comune:</i>	($\geq 1/100, < 1/10$)
<i>Non comune:</i>	($\geq 1/1000, < 1/100$)
<i>Raro:</i>	($\geq 1/10.000, < 1/1000$)
<i>Molto raro:</i>	(< $1/10.000$)

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

Sonnolenza, sedazione, cambiamento di umore attenzione ridotta, confusione, affaticamento, mal di testa, stordimento, vertigini, debolezza muscolare, atassia, visione doppia o offuscata, insonnia, nervosismo/ansia, tremore, cambiamento di peso. Questi fenomeni si presentano principalmente all'inizio della terapia e solitamente scompaiono con la somministrazione ripetuta.

Come con altre benzodiazepine si possono manifestare in rari casi reazioni paradosse, quali: eccitazione, agitazione, difficoltà di concentrazione, confusione, allucinazioni ed altre alterazioni del comportamento. Inoltre si possono osservare : ottundimento delle emozioni, riduzione della vigilanza, reazioni a carico della cute.

Patologie endocrine

Non comune: Iperprolattinemia

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: discrasie, edema periferico.

Patologie cardiache

Non nota: Ipotensione, tachicardia.

Patologie dell'occhio

Non comune: visione doppia, visione offuscata.

Molto raro: Aumento della pressione intraoculare.

Patologie gastro-intestinali

Comune: Nausea, , stipsi, ,

Non comune: vomito, diarrea

Raro: secchezza della bocca

Non nota: aumento della salivazione, disfagia

Patologie epatobiliari

Non nota: alterazione della funzionalità epatica. ittero

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non nota: Cambiamento nel peso, aumento del peso, anoressia

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Non nota: Debolezza muscolare, atassia, distonia.

Patologie del sistema nervoso

frequenza Comune: tremore, sedazione, stordimento, insonnia, nervosismo / ansia, amnesia

Comune: Sonnolenza

Non comune: capogiri,

Non nota: affaticamento, emozioni intorpidite, riduzione della vigilanza, mal di testa, cattiva articolazione della parola, confusione, distonia.

Disturbi psichiatrici

Comune: Disturbi della concentrazione, confusione, depressione, dipendenza

Non comune: problemi psichiatrici, reazioni paradosse, allucinazioni, comportamento aggressivo, ostilità

Patologie renali e urinarie

Non nota: incontinenza urinaria, ritenzione urinaria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non nota: disturbi mestruali, alterazioni della libido, disfunzione sessuale,

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: Congestione nasale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Reazioni cutanee, dermatite.

Amnesia

Anche se per alprazolam ad oggi non sono pervenute segnalazioni in merito, le benzodiazepine possono provocare amnesia anterograda. Questa può avvenire anche ai dosaggi terapeutici ed il rischio aumenta ai dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento (vedere paragrafo 4.4).

Depressione

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

Reazioni psichiatriche e paradosse

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

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

I pazienti che hanno disturbo borderline di personalità, o una storia di comportamento violento o aggressivo, o pazienti che fanno abuso di alcool o di sostanze stupefacenti, possono essere a rischio di tali eventi.

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può provocare fenomeni di rimbalzo o da astinenza (vedere 4.4). Può

verificarsi dipendenza psichica. È stato segnalato abuso di benzodiazepine.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio si manifestano come aumento dell'attività farmacologica soprattutto atassia e sonnolenza.

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

Nel trattamento del sovradosaggio di qualsiasi farmaco, dovrebbe essere considerata la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze.

A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale, dovrebbe essere indotto il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente o intrapreso il lavaggio gastrico con protezione delle vie respiratorie se il paziente è privo di conoscenza.

Se non si osserva miglioramento con lo svuotamento dello stomaco, dovrebbe essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Attenzione speciale deve essere prestata alla funzione respiratoria e cardiovascolare nella terapia d'urgenza. Il sovradosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del sistema nervoso centrale che varia dall'obnubilamento al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono: obnubilamento, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi i sintomi possono includere: atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

Il "Flumazenil" può essere utile come antidoto.

Il Flumazenil ha un'emivita di eliminazione che va da 40 a 80 minuti. I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione a causa della sua breve durata di azione; possono essere necessarie ulteriori dosi di flumazenil. L'antagonismo causato dal Flumazenil sugli effetti delle benzodiazepine può aumentare il rischio della comparsa di disturbi neurologici (convulsioni), specialmente nei pazienti affetti da epilessia.

Per quanto riguarda i soggetti in coma, il trattamento è principalmente sintomatico. Si dovrebbero intraprendere misure, per prevenire eventuali complicazioni come l'asfissia dovuta a blocco delle vie aeree causato dalla stessa lingua del paziente o dall'aspirazione del contenuto gastrico. La somministrazione di liquidi per via endovenosa può essere utile per prevenire la disidratazione.

Soprattutto in caso di associazione con altri sedativi, è importante supportare le funzioni vitali, in particolar modo la respirazione.

Esperimenti effettuati in animali indicano che dopo una dose massiva per via endovenosa di alprazolam (oltre 195 mg/kg: più di 975 volte la massima dose giornaliera nell'uomo) può manifestarsi collasso cardiocircolatorio.

Gli animali furono trattati con ventilazione meccanica ed infusione endovenosa di noradrenalina. Altri esperimenti su animali hanno dimostrato che l'emodialisi e la diuresi forzata sono di scarsa utilità nel trattamento del sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

ALDEPRELAM contiene come sostanza attiva l'alprazolam, una triazolo-benzodiazepina.

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

L'alprazolam si lega al sito GABAergico delle benzodiazepine sinergizzando l'attività del GABA, neurotrasmettitore di tipo inibitorio, determinando così una riduzione dell'eccitazione neuronale.

Questa caratteristica conferisce alla molecola proprietà ansiolitiche - ipnotiche - sedative.

Studi clinici in volontari sani hanno dimostrato che dosi singole fino a 4mg producono degli effetti che possono essere considerati estensioni della sua attività farmacologica.

Non sono stati osservati effetti significativi sul sistema cardiovascolare o sull'apparato respiratorio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

I livelli plasmatici sono proporzionali alla dose; nell'arco di dosi tra 0,5 e 3 mg si rilevano picchi plasmatici da 6 a 37 ng/ml.

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

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

L'attività biologica dell'idrossi-alprazolam è circa la metà di quella dell'alprazolam. Il benzofenone è inattivo. I livelli plasmatici di questi metaboliti sono estremamente bassi, tuttavia le loro emivite sono dello stesso ordine di grandezza di quella dell'alprazolam.

L'alprazolam ed i suoi metaboliti vengono escreti principalmente con le urine.

Alprazolam non influenza il tempo di protrombina o i livelli plasmatici di warfarin nei volontari ai quali il warfarin è stato somministrato oralmente.

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

Dopo somministrazione nel topo femmina gravida dell'alprazolam ¹⁴C, la radioattività si distribuisce uniformemente nei feti in concentrazioni di ¹⁴C approssimativamente uguali a quelle presenti nel sangue e nel muscolo scheletrico della madre.

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

Tali lesioni apparvero solo dopo 11 mesi dall'inizio del trattamento.

Studi condotti sull'animale da esperimento (ratto e coniglio) hanno indicato che l'alprazolam non è teratogeno e non influenza la fertilità.

Le prove di carcinogenesi e di mutagenesi sono risultate negative.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

ALDEPRELAM 750 microgrammi/1 ml gocce orali, soluzione

Eccipienti: alcool, acqua depurata, aroma pompelmo, propilenglicole ; saccarina sodica

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è 20 giorni. Dopo tale periodo il prodotto eccedente deve essere eliminato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato con tappo-contagocce in politene.

Flacone da 20 ml, gocce orali, soluzione 750 microgrammi/1 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BIOMEDICA FOSCAMA GROUP S.p.A.

Via degli Uffici del Vicario, 49 – 00186 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALDEPRELAM 750 microgrammi/1 ml Gocce orali, soluzione flacone da 20 ml

AIC n. 035920040

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 12 Luglio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

10 Marzo 2012