

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alprazolam ratiopharm Italia 750 microgrammi/ml gocce orali, soluzione

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene:

principio attivo: alprazolam 750 microgrammi

Eccipienti con effetti noti: etanolo 145 mg
 glicole propilenico 750 mg
 alcool benzilico 0,75 mg

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa.

Attacchi di panico con o senza agorafobia.

Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a grave disagio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio ottimale di Alprazolam ratiopharm Italia va individualizzato a seconda della gravità dei sintomi e della risposta soggettiva del paziente.

Le indicazioni posologiche riportate dovrebbero coprire le esigenze della maggior parte dei pazienti.

Qualora fosse necessario un dosaggio più elevato le dosi vanno aumentate gradualmente per evitare rischi di effetti collaterali. In questi casi è consigliabile aumentare prima la dose serale di quella diurna tranne nei pazienti affetti da agorafobia e/o disturbo da attacchi di panico. In tal caso si veda il paragrafo dedicato.

In generale, i pazienti mai trattati con psicofarmaci richiedono dosi minori rispetto a quei pazienti precedentemente trattati con ansiolitici o sedativi, antidepressivi, ipnotici o a pazienti alcolisti cronici. Si consiglia di usare sempre la dose più bassa, specialmente nei pazienti anziani o debilitati, 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.

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

La dose massima non deve essere superata.

La dose serale del farmaco deve essere assunta appena prima di andare a letto.

10 gocce corrispondono a 0,25 mg di alprazolam, 20 gocce a 0,50 mg.

Durata del trattamento

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

Ansia:

La dose iniziale varia da 0,25 mg a 0,50 mg 3 volte al dì. Questo dosaggio verrà aumentato secondo le esigenze del paziente fino ad un massimo di 4 mg al giorno in somministrazioni suddivise per una durata non superiore a 8 - 12 settimane compreso un periodo di sospensione graduale.

In determinati casi, può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in tal caso, ciò non deve avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

Agorafobia e disturbo da attacchi di panico:

Nei pazienti con agorafobia associata ad attacchi di panico o con disturbo da attacchi di panico con o senza evitamento fobico, la dose iniziale è di 0,5 - 1 mg, somministrata prima di coricarsi, per uno o due giorni. La dose deve quindi essere adattata secondo la risposta del singolo paziente. Gli incrementi del dosaggio non devono superare 1 mg ogni 3 o 4 giorni. Gli incrementi di dosaggio possono essere effettuati dapprima a mezzogiorno, poi al mattino e infine nel pomeriggio/sera fino al raggiungimento di uno schema posologico 3 o 4 volte al giorno per una durata non superiore a 8 mesi.

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

Interruzione della terapia

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

Si suggerisce di ridurre il dosaggio giornaliero di non più di 0,5 mg ogni tre giorni. Alcuni pazienti possono richiedere una riduzione ancora più graduale (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Nei pazienti anziani, in pazienti con epatopatia e/o funzione renale alterata o in presenza di malattie organiche debilitanti, si consiglia di iniziare con 0,25 mg 2 - 3 volte al giorno e di aumentare in caso di necessità, solo se tollerato.

Popolazione pediatrica

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- glaucoma acuto ad angolo chiuso. Il prodotto può essere usato nei pazienti con glaucoma ad angolo aperto che ricevono una terapia appropriata;
- grave insufficienza respiratoria;
- grave insufficienza epatica;
- pazienti con miastenia gravis;
- sindrome da apnea notturna;
- non somministrare nel primo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischi sull'uso concomitante di oppioidi

L'uso concomitante di Alprazolam ratiopharm Italia e oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine, o farmaci correlati come Alprazolam ratiopharm Italia con oppioidi, deve essere riservata ai pazienti per i quali non siano possibili alternative di trattamento. Se viene presa la decisione di prescrivere Alprazolam ratiopharm Italia in concomitanza con gli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e coloro che li assistono (ove applicabile) per renderli consapevoli di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Tolleranza

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

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine, incluso l'alprazolam, può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. Come con tutte le benzodiazepine, 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 alcol.

L'abuso di farmaco è un rischio noto per alprazolam e altre benzodiazepine e i pazienti devono essere monitorati di conseguenza quando ricevono alprazolam. Alprazolam può essere soggetto a diversione. Sono stati segnalati decessi correlati al sovradosaggio quando vi è un abuso di alprazolam con altri agenti deprimenti del sistema nervoso centrale (SNC) inclusi oppioidi, altre benzodiazepine e alcol. Questi rischi devono essere presi in considerazione quando si prescrive o dispensa alprazolam. Per ridurre questi rischi si deve utilizzare la dose appropriata di farmaco più bassa possibile e i pazienti devono essere informati sulla corretta conservazione e smaltimento del farmaco non utilizzato (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 4.9).

La dipendenza dal farmaco può verificarsi a dosi terapeutiche e/o in pazienti senza nessun fattore di rischio individuale. Il rischio di dipendenza aumenta con l'uso concomitante di diverse benzodiazepine a prescindere dall'indicazione ansiolitica o ipnotica. Sono stati riportati anche casi di abuso.

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, la sospensione brusca del trattamento sarà accompagnata da sintomi da astinenza.

Questi possono consistere in cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione e irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o crisi epilettiche.

Insonnia o ansia da 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 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 suggerisce di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) a seconda dell'indicazione, ma 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 da rimbalzo, minimizzando quindi l'ansia riguardo a tali sintomi se dovessero accadere alla sospensione del medicinale.

Ci sono elementi per prevedere che, nel caso di benzodiazepine con una durata breve di azione, i sintomi da astinenza possono diventare manifesti all'interno dell'intervallo di somministrazione, 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 con una durata di azione breve, poiché possono presentarsi sintomi di astinenza.

Interruzione del trattamento

Come con ogni altra benzodiazepina, il dosaggio di Alprazolam ratiopharm Italia deve essere ridotto gradualmente dal momento che l'interruzione brusca o troppo veloce può portare alla comparsa di sintomi da astinenza.

I sintomi da astinenza possono includere lieve disforia e insonnia o presentarsi come sindromi maggiori con crampi muscolari e addominali, vomito, sudorazione, tremori e convulsioni.

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 paragrafi 4.2 e 4.8).

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.

Reazioni psichiatriche e paradosse

Quando si usano benzodiazepine è noto che possano accadere reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressione, delirio, collera, incubo, allucinazione, disturbo psicotico, comportamento inappropriato ed altri disturbi del comportamento. 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

Pazienti anziani e/o debilitati

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

Pazienti anziani

Gli anziani dovrebbero assumere una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Le benzodiazepine e i prodotti correlati devono essere usati con cautela nei pazienti anziani, a causa del rischio di sedazione e/o debolezza muscolo-scheletrica che può esporre a cadute, spesso con gravi conseguenze in questa popolazione.

Pazienti con insufficienza respiratoria cronica

Eguale, una dose più bassa è suggerita per i pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con insufficienza renale ed epatica

Si raccomandano le usuali precauzioni nel trattamento di pazienti con alterata funzionalità renale e insufficienza epatica lieve o moderata, mentre nei pazienti con grave insufficienza epatica le benzodiazepine non sono indicate in quanto possono precipitare l'encefalopatia (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con depressione

Le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario della malattia psicotica. Le benzodiazepine non devono essere usate da sole per trattare la depressione grave o l'ansia connessa con la depressione (il rischio di suicidio può aumentare in tali pazienti). Come con altri farmaci psicotropi, l'alprazolam in pazienti gravemente depressi o con tendenze suicide deve essere somministrato con le dovute precauzioni e la sua prescrizione deve essere limitata.

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

Il disturbo da attacchi di panico è stato associato a disturbi depressivi maggiori primari e secondari e ad aumentate segnalazioni di suicidio tra i pazienti non trattati. Pertanto, bisogna prendere le medesime precauzioni, sia quando si utilizzano le dosi più elevate di Alprazolam ratiopharm Italia per il trattamento dei pazienti con disturbo da attacchi di panico, sia quando si utilizza 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 alcol (vedere paragrafo 4.5).

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

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di alprazolam in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite per cui non è raccomandato l'uso dell'alprazolam.

Alprazolam ratiopharm Italia contiene

- **etanolo (alcol)**

Questo medicinale contiene 47,5 mg di alcol (etanolo) in ogni dose da 0,25 mg (corrispondente a 10 gocce) e 190 mg di alcol (etanolo) in ogni dose da 1 mg (corrispondente a 40 gocce). La quantità in ogni dose da 40 gocce di questo medicinale è equivalente a meno di 5 ml di birra o 2 ml di vino. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

Assunzione di dosi elevate (4 mg, 10 mg)

La dose massima giornaliera consentita per il trattamento dell'ansia, pari a 4 mg di alprazolam (corrispondente a 160 gocce), contiene circa 760 mg di alcol (etanolo). La quantità in ogni dose da 160 gocce di questo medicinale è equivalente a circa 18 ml di birra o 7 ml di vino.

In alcuni rari casi, per il trattamento dell'agorafobia o degli attacchi di panico, la dose massima giornaliera è arrivata fino a 10 mg di alprazolam; nel caso teorico in cui si dovesse assumere questa quantità con la soluzione orale, la dose da assumere sarebbe pari a 400 gocce e conterrebbe circa 1,9 g di alcol (etanolo). La quantità in ogni dose da 400 gocce di questo medicinale è equivalente a circa 45,5 ml di birra o 18,2 ml di vino.

La quantità di alcol in questo medicinale non sembra avere effetto su adulti e adolescenti e i suoi effetti nei bambini non sono evidenti. L'alcol in questo medicinale può alterare gli effetti di altri medicinali. La co-somministrazione con medicinali contenenti per es. glicole propilenico o etanolo possono portare

all'accumulo di etanolo e indurre effetti avversi. in particolare nei bambini piccoli con attività metabolica bassa o immatura..

- **glicole propilenico**

Questo medicinale contiene circa 247 mg di glicole propilenico per ogni dose da 0,25 mg (corrispondente a 10 gocce) equivalente a 0,004 mg/kg (considerando 60 kg di peso corporeo), e 988 mg per ogni dose da 1 mg (corrispondente a 40 gocce) equivalente a 16,46 mg/kg (considerando 60 kg di peso corporeo).

Assunzione di dosi elevate (4 mg, 10 mg)

La dose massima giornaliera consentita per il trattamento dell'ansia, pari a 4 mg di alprazolam (corrispondente a 160 gocce), contiene circa 3,9 g di glicole propilenico, equivalente a 65,9 mg/kg (considerando 60 kg di peso corporeo).

In alcuni rari casi, per il trattamento dell'agorafobia o degli attacchi di panico, la dose massima giornaliera è arrivata fino a 10 mg di alprazolam; nel caso teorico in cui si dovesse assumere questa quantità con la soluzione orale, la dose da assumere sarebbe pari a 400 gocce, e conterrebbe circa 9,9 g di glicole propilenico, equivalente a 165 mg/kg (considerando 60 kg di peso corporeo).

Sebbene il glicole propilenico non abbia mostrato effetti tossici sulla riproduzione e lo sviluppo in animali o umani, può raggiungere il feto ed è stato ritrovato nel latte materno. Come conseguenza, la somministrazione di glicole propilenico a pazienti in gravidanza o in allattamento deve essere considerata caso per caso. Il monitoraggio clinico è richiesto per i pazienti con insufficienza epatica o renale di vari eventi avversi attribuiti a glicole propilenico come disfunzione renale/necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.

- **sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose massima giornaliera (pari a 4 mg di alprazolam), cioè essenzialmente “senza sodio”;

- **alcol benzilico**

Questo medicinale contiene circa 1 mg di alcol benzilico in ogni dose da 1 mg (corrispondente a 40 gocce) equivalente a 0,016 mg/kg (considerando 60 kg di peso corporeo). Alcol benzilico può causare reazioni allergiche. Grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in pazienti con insufficienza epatica o renale o se è in gravidanza o sta allattando, a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Le benzodiazepine producono effetti depressivi additivi sul sistema nervoso centrale (SNC), compresa la depressione respiratoria, quando somministrate in concomitanza con oppioidi, **alcol o altri farmaci aventi azione depressiva sul SNC** (vedere paragrafo 4.4)

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

L'assunzione concomitante con alcol 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 (vedere paragrafo 4.7).

Particolare attenzione, specialmente nei pazienti anziani, deve essere usata con i farmaci ad azione deprimente respiratoria come gli oppioidi (analgesici, sedativi della tosse, trattamenti sostitutivi). Alprazolam deve essere usato con cautela in combinazione con altri deprimenti del 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 H1 sedativi.

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

Interazioni farmacocinetiche possono verificarsi quando alprazolam viene somministrato insieme a farmaci che interferiscono con il suo metabolismo. Molecole che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente citocromo P4503A4) possono aumentare la concentrazione plasmatica di alprazolam e potenziare la sua attività.

In grado inferiore, questo si applica anche alle benzodiazepine che sono metabolizzate soltanto per coniugazione.

Studi clinici e *in vitro* con l'alprazolam e studi clinici con farmaci metabolizzati come l'alprazolam, mostrano variabilità di interazioni e possibilità di interazioni tra alprazolam e diversi farmaci. In base al grado di interazione e al tipo di dati disponibili, devono essere prese in considerazione le seguenti raccomandazioni:

- Si sconsiglia la somministrazione concomitante di Alprazolam ratiopharm Italia con ketoconazolo, itraconazolo o altri antifungini del gruppo degli azoli.
- La co-somministrazione di alprazolam con potenti inibitori del CYP3A4 come antifungini azolici (ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo), inibitori della proteasi o di alcuni macrolidi (eritromicina, claritromicina, telitromicina, troleandomicina) deve essere effettuata, solo se strettamente necessario, con cautela e prendendo in considerazione una riduzione sostanziale della dose. Agenti antimicotici azolici - ketoconazolo e itraconazolo sono potenti inibitori del CYP3A ed hanno mostrato *in vivo* la capacità di aumentare le concentrazioni di alprazolam rispettivamente di 3,98 volte e 2,70 volte. Si sconsiglia la somministrazione concomitante di alprazolam con questi due farmaci. Altri agenti antimicotici di tipo azolico devono essere considerati potenti inibitori del CYP3A e non è consigliata la loro somministrazione insieme ad alprazolam.
- Si raccomanda attenzione e cautela nel diminuire la dose quando Alprazolam ratiopharm Italia è somministrato in concomitanza con nefazodone, fluvoxamina e cimetidina.
- Si raccomanda cautela quando Alprazolam ratiopharm Italia è somministrato in concomitanza a fluoxetina, propofosifene, contraccettivi orali, diltiazem o antibiotici macrolidi come eritromicina e troleandomicina.
- Le interazioni tra gli inibitori della proteasi HIV (es. ritonavir) e l'alprazolam sono complesse e tempo dipendenti. Basse dosi di ritonavir causano una riduzione della clearance di alprazolam, prolungano la sua emivita di eliminazione e aumentano gli effetti clinici. Tuttavia, a seguito di una prolungata esposizione al ritonavir, l'induzione del CYP3A compensa questa inibizione. Questa interazione richiederà un aggiustamento della dose o un'interruzione del trattamento con Alprazolam ratiopharm Italia.

Digossina: sono stati riportati aumenti della concentrazione di digossina con la somministrazione di alprazolam, in particolare negli anziani (> 65 anni di età). Pertanto, i pazienti che ricevono alprazolam e digossina devono essere monitorati per verificare segni e sintomi relativi alla tossicità da digossina.

Le concentrazioni plasmatiche allo steady-state di **imipramina e desipramina** aumentano rispettivamente del 31% e del 20% a seguito di somministrazione concomitante di alprazolam in dosi fino a 4 mg/die.

Sono state descritte interazioni cinetiche tra le benzodiazepine ed altri farmaci. Per esempio, la clearance dell'alprazolam e di alcune altre benzodiazepine può essere diminuita dalla somministrazione concomitante di cimetidina o antibiotici macrolidi. Il significato clinico di questi effetti non è stato definito.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi alla teratogenicità e agli effetti sullo sviluppo postnatale e il comportamento a seguito del trattamento con benzodiazepine sono incoerenti.

Esistono prove fornite da alcuni primi studi con gli altri composti della classe delle benzodiazepine che mostrano che l'esposizione in utero può essere associata a malformazioni. Studi successivi con farmaci della classe delle benzodiazepine invece non hanno fornito nessuna prova chiara di qualsiasi tipo di difetto.

Una grande quantità di dati basati su studi in coorte indicano che l'esposizione alle benzodiazepine durante il primo trimestre non è associata ad un aumento del rischio di malformazioni maggiori. Tuttavia, alcuni primi studi epidemiologici caso-controllo hanno evidenziato un aumentato rischio di schisi orale. I dati hanno indicato che il rischio di avere un bambino con una schisi orale, dopo un'esposizione materna alle benzodiazepine è inferiore a 2/1000 a fronte di un tasso atteso per tali difetti di circa 1/1000 nella popolazione generale. Il trattamento con benzodiazepine a dosi elevate, durante il secondo e/o il terzo trimestre di gravidanza, ha rivelato una diminuzione di movimenti attivi fetali e una variabilità del ritmo cardiaco fetale. Quando il trattamento deve essere somministrato per ragioni mediche durante l'ultima parte della gravidanza o durante il travaglio, anche a basse dosi, si possono osservare i sintomi della sindrome di ipotonia del lattante quali ipotonia assiale e problemi di suzione che portano ad un ridotto aumento di peso o i sintomi di astinenza neonatale. Questi segni sono reversibili, ma possono durare da 1 a 3 settimane, secondo l'emivita del prodotto. A dosi elevate possono comparire nel neonato depressione respiratoria o apnea e ipotermia. Se il trattamento con alprazolam è necessario durante l'ultima parte della gravidanza, devono essere evitate dosi elevate, e i sintomi di astinenza e/o della sindrome di ipotonia del lattante devono essere monitorati nel neonato.

Inoltre, sintomi da astinenza neonatale come ipereccitabilità, agitazione e tremore si possono osservare alcuni giorni dopo la nascita, anche se non si osserva la sindrome di ipotonia del lattante. La comparsa di sintomi di astinenza dopo la nascita dipende dall'emivita del prodotto.

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

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

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

Allattamento

Le benzodiazepine sono escrete nel latte materno e non devono essere somministrate alle madri che allattano al seno.

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

La sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione e l'alterazione della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere paragrafo 4.5).

Dato l'effetto depressivo 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

Gli eventuali effetti indesiderati di Alprazolam ratiopharm Italia vengono osservati generalmente all'inizio del trattamento e solitamente si risolvono con il proseguimento della terapia o riducendo le dosi.

I pazienti che hanno partecipato a studi clinici controllati, hanno riportato i seguenti effetti indesiderati associati alla terapia con Alprazolam ratiopharm Italia.

Durante il trattamento con alprazolam sono stati osservati e riportati i seguenti effetti indesiderati con le seguenti frequenze: 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).

MedDRA	Frequenza	Effetti indesiderati
Classe organo-sistemica		
Patologie endocrine	Non comune	Iperprolattinemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Depressione
	Comune	Stato confusionale, disorientamento, libido diminuita, ansia, insonnia, nervosismo, libido aumentata*
	Non comune	Allucinazione*, collera*, aggressione, ostilità, agitazione*, disturbo della libido, pensiero anormale*, eccitazione, mania* (vedere paragrafo 4.4), dipendenza da sostanze d'abuso
	Non nota	Ipomania*, iperattività psicomotoria*, abuso di farmaco*
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sedazione, sonnolenza, atassia, compromissione della memoria, disartria, capogiro, cefalea
	Comune	Coordinazione anormale e disturbo dell'equilibrio, alterazione dell'attenzione, ipersonnia, letargia, stordimento mentale, tremore, vertigine.
	Non comune	Amnesia, distonia
	Non nota	Squilibrio del sistema nervoso autonomo*
Patologie dell'occhio	Comune	Visione offuscata
Patologie gastrointestinali	Molto comune:	Stipsi, bocca secca
	Comune	Nausea
	Non comune	Vomito
	Non nota	Disturbo gastrointestinale*
Patologie epatobiliari	Non comune	Funzione epatica anormale, itterizia
	Non nota	Epatite*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Dermatite*
	Non nota	Angioedema*, reazione di fotosensibilità*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Debolezza muscolare

Patologie renali e urinarie	Non comune	Incontinenza*, ritenzione di urina
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Disfunzione sessuale*
	Non comune	Mestruazioni irregolari*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza, irritabilità
	Comune	Astenia
	Non comune	Sindrome da astinenza da farmaco*
	Non nota	Edema periferico*
Esami diagnostici	Comune	Peso diminuito, peso aumentato
	Non comune	Pressione intraoculare aumentata

*Effetti indesiderati identificati post-marketing

L'uso (anche a dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può causare fenomeni di sospensione o di astinenza. Può verificarsi dipendenza psichica. L'abuso di benzodiazepine è stato riportato (vedere paragrafo 4.4). In molte delle segnalazioni spontanee per gli effetti avversi sul comportamento, i pazienti sono stati trattati in concomitanza con altri farmaci per il SNC e/o avevano mostrato problemi psichici preesistenti. I pazienti con problemi di personalità borderline, con una storia pregressa di comportamenti aggressivi o violenti, o che abusano di alcol o altre sostanze, possono essere a rischio di tali eventi. Reazioni di irritabilità, ostilità e pensieri invasivi sono stati riportati a seguito dell'interruzione del trattamento con Alprazolam ratiopharm Italia in pazienti con disturbo post-traumatico da stress.

Amnesia

Anche se per Alprazolam ratiopharm Italia 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, aggressione, delirio, collera, incubo, allucinazione, disturbo psicotico, disturbo del comportamento.

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

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 paragrafo 4.4). Può verificarsi dipendenza psichica. È stato segnalato abuso di benzodiazepine.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio con Alprazolam ratiopharm Italia si manifestano come aumento della sua attività farmacologica e includono soprattutto atassia e sonnolenza, disartria, incoordinazione motoria, coma e depressione respiratoria.

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

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'alcol).

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

A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale, si deve indurre il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente o 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, si deve somministrare carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Si deve prestare particolare attenzione alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia d'urgenza. Il sovradosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del sistema nervoso centrale che varia dalla sonnolenza al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono: sonnolenza, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi, i sintomi possono includere: atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

Il flumazenil può essere utile come antidoto. Nella gestione della funzionalità respiratoria e cardiovascolare associate al sovradosaggio può essere usato in aggiunta il flumazenil.

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

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

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Alprazolam ratiopharm Italia 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 4 mg producono degli effetti che possono essere considerati estensioni della sua attività farmacologica.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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

L'attività biologica dell'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:

Specie animale	Somministrazione	DL ₅₀ (mg/Kg)
Topo	i.p.	500
Ratto	p.o.	2171
Ratto	i.p.	819

Mutagenesi, carcinogenesi, compromissione della fertilità ed effetti sugli occhi

Secondo il test di Ames *in vitro*, l'alprazolam non è mutagenico.

In vivo, durante i test dei micronuclei nei ratti alprazolam non ha indotto aberrazioni cromosomiali fino alla dose massima testata di 100 mg/kg, dose che è 500 volte superiore alla dose giornaliera massima di 10 mg/die raccomandata nell'uomo.

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 causato compromissione della fertilità nei ratti con dosi fino a 5 mg/kg/die, che corrisponde a 25 volte la dose impiegata nell'uomo pari a 10 mg/die.

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 impiegata 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.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicole propilenico, etanolo 96 per cento, saccarina sodica, aroma amarena (contenente etanolo, glicole propilenico ed alcol benzilico), acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Il prodotto deve essere utilizzato entro 3 mesi dalla prima apertura del flacone. Il prodotto eccedente deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro giallo con tappo contagocce.

Flacone da 20 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V. - Swensweg 5 - 2031 GA Haarlem - Paesi Bassi

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 035855042 Alprazolam ratiopharm Italia 750 microgrammi/ml Gocce orali, soluzione - Flacone 20 ml

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Ottobre 2007.

Data del rinnovo più recente: 07 Giugno 2013

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco