

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALPRASOX 0,25 mg compresse
ALPRASOX 0,50 mg compresse
ALPRASOX 1 mg compresse
ALPRASOX 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ALPRASOX 0,25 mg compresse

Ogni compressa contiene:

- Principio attivo: alprazolam 0,25 mg;
- Eccipienti con effetti noti: lattosio, sodio benzoato (E211).

ALPRASOX 0,50 mg compresse

Ogni compressa contiene:

- Principio attivo: alprazolam 0,50 mg;
- Eccipienti con effetti noti: lattosio, sodio benzoato (E211), colorante giallo tramonto (E110).

ALPRASOX 1 mg compresse

Ogni compressa contiene:

- Principio attivo: alprazolam 1 mg;
- Eccipienti con effetti noti: lattosio, sodio benzoato (E211).

ALPRASOX 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione

1 ml contiene:

- Principio attivo: alprazolam 0,75 mg (10 gocce contengono 0,25 mg di alprazolam);
- Eccipiente con effetti noti: etanolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse e gocce orali, soluzione.

USO ORALE.

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

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

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

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

In generale i pazienti mai trattati con psicofarmaci richiedono dosi minori rispetto a quei pazienti precedentemente trattati con ansiolitici o sedativi, antidepressivi, ipnotici o a pazienti alcolisti cronici.

Si consiglia di usare sempre la dose più bassa per evitare il rischio di sedazione residua o atassia.

In caso di effetti collaterali già con la somministrazione iniziale si consiglia di diminuire il dosaggio.

Il trattamento dovrebbe essere il più breve possibile.

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

La dose massima non deve essere superata.

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

Posologia

Ansia

La dose iniziale varia da 0,25 a 0,50 mg 3 volte al dì.

Questo dosaggio verrà aumentato secondo le esigenze del paziente fino ad un massimo di 4 mg al giorno in somministrazioni suddivise per una durata non superiore a 8-12 settimane compreso un periodo di sospensione graduale.

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

Popolazioni speciali

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

Il trattamento può essere effettuato anche utilizzando la confezione in gocce:

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

Le dosi raccomandate sono le stesse delle compresse. La concentrazione della formulazione in gocce è di 0,75 mg/ml.

Agorafobia e disturbo da attacchi di panico

Nei pazienti con agorafobia associata ad attacchi di panico o con disturbo da attacchi di panico con o senza evitamento fobico, la dose iniziale è di 0,5-1 mg, somministrata prima di coricarsi, per uno o due giorni. La dose deve quindi essere adattata secondo la risposta del singolo paziente.

Gli incrementi del dosaggio non devono superare 1 mg ogni tre o quattro giorni. Gli incrementi di dosaggio possono essere effettuati dapprima a mezzogiorno, poi al mattino e infine nel pomeriggio/sera fino al raggiungimento di uno schema posologico 3 o 4 volte al giorno per una durata non superiore a 8 mesi.

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

Interruzione della terapia

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

Si suggerisce di ridurre il dosaggio giornaliero di non più di 0,5 mg ogni tre giorni.

Alcuni pazienti possono richiedere una riduzione ancora più graduale (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”).

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

ALPRASOX è controindicato nei seguenti casi:

- pazienti con una nota ipersensibilità alle benzodiazepine, all’alprazolam o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- pazienti affetti da glaucoma acuto ad angolo chiuso. Il medicinale può essere usato nei pazienti con glaucoma ad angolo aperto che ricevono una terapia appropriata.
- pazienti con miastenia grave;
- insufficienza respiratoria grave;
- sindrome da apnea notturna;
- insufficienza epatica grave;
- primo trimestre di gravidanza e durante l’allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego

Rischio da uso concomitante di oppioidi

L’uso concomitante di ALPRASOX 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 ALPRASOX 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 ALPRASOX 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 informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura (dove applicabile) di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda unacautela in caso di pazienti con insufficienza renale o epatica (vedere anche paragrafo 4.2).

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 alcool.

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

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, 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 scosse epilettiche.

Insonnia 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 "Posologia e modo di somministrazione") e nel caso dell'ansia non dovrebbe superare le 8 – 12 settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.

L'estensione della terapia oltre questo periodo non dovrebbe 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.

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 da astinenza.

Interruzione del trattamento

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

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

Inoltre possono verificarsi crisi di astinenza in seguito a rapida diminuzione o interruzione brusca della terapia con alprazolam (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione – Interruzione della terapia").

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 "Posologia e modo di somministrazione").

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, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale dovrebbe essere sospeso. Tali reazioni sono più frequenti nei bambini e negli anziani.

Gruppi specifici di pazienti

Popolazione pediatrica

Le benzodiazepine non dovrebbero essere date ai bambini senza valutazione attenta dell'effettiva necessità del trattamento; la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

Pazienti anziani

Nei pazienti anziani e/o debilitati si consiglia di usare sempre la dose più bassa per evitare il rischio di sedazione residua o atassia. Gli anziani dovrebbero assumere una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione"). Le benzodiazepine e i prodotti correlati devono essere usati con cautela nei pazienti anziani, a causa del rischio di sedazione e/o debolezza muscoloscheletrica che può esporre a cadute, spesso con gravi conseguenze in questa popolazione. Egualmente una dose più bassa è suggerita per i pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria.

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.

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

Le benzodiazepine non dovrebbero essere usate da sole per trattare la depressione grave o l'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti).

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.

Al disturbo da attacchi di panico è associata una concomitante patologia depressiva (primaria o secondaria) con aumento dei casi di suicidio nei pazienti non trattati. Pertanto la medesima precauzione deve essere presa sia quando si utilizzano le dosi più elevate di ALPRASOX 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 dovrebbero essere usate con attenzione estrema in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione").

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 e alla dipendenza.

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

ALPRASOX compresse contiene lattosio.

Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere ALPRASOX compresse.

ALPRASOX compresse contiene sodio.

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

ALPRASOX compresse contiene sodio benzoato (E211)

Questo medicinale contiene 0,11 mg di sale benzoato per dose.

ALPRASOX 0,50 mg compresse contiene giallo tramonto.

Può causare reazioni allergiche.

ALPRASOX 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione contiene etanolo.

Questo medicinale contiene fino al 16% vol di etanolo (alcol), ad es. fino a 173 mg per dose, equivalenti a 4 ml di birra e 2 ml di vino per dose. Può essere dannoso per gli alcolisti.

Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Le benzodiazepine, o medicinali correlati ad esse quali ALPRASOX quando somministrate in concomitanza di oppiacei, alcool o altri farmaci aventi azione depressiva sul SNC, aumentano il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte, a causa degli effetti depressivi aggiuntivi sul sistema nervoso centrale (SNC).

Il dosaggio e la durata del trattamento concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego”).

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.

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. Associazione con i deprimenti del SNC: l'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nel caso di uso concomitante con anti-psicotici (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.

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) deve essere effettuata con cautela e deve essere presa in considerazione una riduzione sostanziale della dose.

Agenti antimicotici azolici – ketoconazolo e itraconazolo sono potenti inibitori del CYP3A ed hanno mostrato *in vivo* la capacità di aumentare le concentrazioni di alprazolam rispettivamente di 3,98 volte e 2,70 volte. Si sconsiglia la somministrazione concomitante di alprazolam con questi due farmaci. Altri agenti antimicotici di tipo azolico devono essere considerati potenti inibitori del CYP3A e non è consigliata la loro somministrazione insieme ad alprazolam.

Studi clinici e *in vitro* con l'alprazolam e studi clinici con farmaci metabolizzati come l'alprazolam, mostrano variabilità di interazioni e possibilità di interazioni tra alprazolam e diversi farmaci.

In base al grado di interazione e al tipo di dati disponibili, devono essere prese in considerazione le seguenti raccomandazioni:

- Si sconsiglia la somministrazione concomitante di ALPRASOX con ketoconazolo, itraconazolo o altri antifungini del gruppo degli azoli.
- Si raccomanda attenzione e cautela nel diminuire la dose quando ALPRASOX è somministrato in concomitanza con nefazodone, fluvoxamina e cimetidina.
- Si raccomanda cautela quando ALPRASOX è somministrato in concomitanza a fluoxetina, propossifene, contraccettivi orali, diltiazem o antibiotici macrolidi come eritromicina e troleandomicina.
- Le interazioni tra gli inibitori della proteasi HIV (es. ritonavir) e l'alprazolam sono complesse e tempo dipendenti. Basse dosi di ritonavir causano una riduzione della clearance di alprazolam, prolungano la sua emivita di eliminazione e aumentano gli effetti clinici. Tuttavia, a seguito di una prolungata esposizione al ritonavir, l'induzione del CYP3A compensa questa inibizione. Questa interazione richiederà un aggiustamento della dose o un'interruzione del trattamento con ALPRASOX.
- 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 ALPRASOX 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. È stato riportato che neonati esposti alle benzodiazepine durante la fine del III trimestre di gravidanza o durante il travaglio mostrano la sindrome “floppy infant” o i sintomi di astinenza neonatale. Quando il trattamento deve essere somministrato per ragioni mediche durante l'ultima parte della gravidanza, anche a basse dosi, si possono osservare i sintomi della sindrome “floppy infant” quali ipotonia assiale e problemi di suzione che portano ad un ridotto aumento di peso. Questi segni sono reversibili, ma possono durare da 1 a 3 settimane, secondo l'emivita del medicinale.

Dosi elevate, durante l'ultimo periodo della gravidanza o durante il travaglio, possono causare effetti nel neonato quali depressione respiratoria o apnea e ipotermia, dovuti all'azione farmacologica del farmaco. Se il trattamento con alprazolam è necessario durante l'ultima parte della gravidanza, devono essere evitate dosi elevate, e i sintomi di astinenza e/o della sindrome “floppy infant” devono essere monitorati nel neonato. Inoltre, sintomi da astinenza neonatale come ipereccitabilità, agitazione e tremore si possono osservare alcuni giorni dopo la nascita, anche se non si osserva la sindrome “floppy infant”. La comparsa di sintomi di astinenza dopo la nascita dipende dal tempo di dimezzamento del medicinale.

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

Se il medicinale 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 ALPRASOX o se la paziente scopre di essere incinta durante il trattamento con ALPRASOX, 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 rispettate.

Allattamento

Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, esse non dovrebbero 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 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 paragrafo 4.5 “Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 una compromissione dell'attenzione e dei riflessi a seguito dell'assunzione del farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventuali effetti indesiderati di ALPRASOX 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 ALPRASOX.

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 ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 /$

100), raro ($\geq 1 / 10.000$ a $<1 / 1.000$), molto raro ($<1 / 10.000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

MedDRA Classe organo-sistemica	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, <1/10)	Non comune ($\geq 1/1.000$, <1/100)	Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie endocrine				Iperprolattinemia*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito ridotto		
Disturbi psichiatrici	Depressione, irritabilità.	Stato confusionale, disorientament o, libido diminuita, ansia, insonnia, nervosismo, libido aumentata*.	Mania*(vedere paragrafo 4.4 “ Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego ”), allucinazione*, agitazione*, collera*.	Ipomania*, aggressività*, ostilità*, pensiero anormale*, iperattività psicomotoria*.
Patologie del sistema nervoso	Sedazione, sonnolenza, atassia, compromissi one della memoria, disartria, capogiro, cefalea.	Disturbo dell’equilibrio, coordinazione anormale, alterazione dell’attenzione, ipersonnia, letargia, tremore, vertigine, biaccamento, difficoltà di concentrazione .	Amnesia	Squilibrio del sistema nervoso autonomo*, distonia*.
Patologie dell’occhio		Visione offuscata		
Patologie gastrointestinali	Stipsi, bocca secca.	Nausea	Vomito	Patologia gastrointestinale*
Patologie epatobiliari				Epatite*, alterazioni della funzionalità epatica*, ittero*.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatite*		Angioedema*, reazione di fotosensibilità*.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Debolezza muscolare	
Patologie renali e			Incontinenza*	Ritenzione di urina*

urinarie				
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Disfunzione sessuale*	Mestruazioni irregolari *	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento			Edema periferico*
Esami diagnostici		Peso diminuito, peso aumentato.		*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 stata riportata (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

In molte delle segnalazioni spontanee per gli effetti avversi sul comportamento, i pazienti sono stati trattati in concomitanza con altri farmaci per il SNC e/o avevano mostrato problemi psichici preesistenti. I pazienti con problemi di personalità borderline, con una storia pregressa di comportamenti aggressivi o violenti, o che abusano di alcool o altre sostanze, possono essere a rischio di tali eventi. Reazioni di irritabilità, ostilità e pensieri invasivi sono stati riportati a seguito dell'interruzione del trattamento con ALPRASOX in pazienti con disturbo post-traumatico da stress.

Amnesia

Anche se per ALPRASOX 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 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

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.

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 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego"). 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: "<http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>".

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio con ALPRASOX 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 deprimenti del SNC o di etanolo (alcol). 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 dovrebbe essere prestata 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 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. 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 ALPRASOX (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

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

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.

ALPRASOX 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

Mutagenesi, Carcinogenesi, Compromissione della fertilità ed effetti sugli occhi

Secondo il test in vitro di Ames, l'alprazolam non è mutagenico. L'alprazolam non induce aberrazioni cromosomiali nei test in vivo sui micronuclei nei ratti fino alla dose massima testata di 100 mg/kg, dose che è 500 volte superiore alla dose giornaliera massima raccomandata nell'uomo di 10 mg/die.

Non sono state riscontrate evidenze di potenziale carcinogeno durante studi della durata di 2 anni con alprazolam condotti sui ratti con dosi fino a 30 mg/kg/die (150 volte la dose massima di 10 mg/kg/die) e su topi trattati con dosi fino a 10 mg/kg/die (50 volte la dose impiegata nell'uomo pari a 10 mg/die). Alprazolam non ha evidenziato effetti mutageni nel test del micronucleo nel ratto con dosi fino a 100 mg/kg, che corrispondono a 500 volte la dose impiegata nell'uomo pari a 10 mg/die.

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

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

ALPRASOX 0,25 mg compresse

Lattosio, cellulosa microcristallina, docusato sodico, sodio benzoato, silice colloidale anidra, amido di mais, magnesio stearato.

ALPRASOX 0,50 mg compresse

Lattosio, cellulosa microcristallina, docusato sodico, sodio benzoato, silice colloidale anidra, amido di mais, magnesio stearato, giallo tramonto (E110), lacca di alluminio.

ALPRASOX 1 mg compresse

Lattosio, cellulosa microcristallina, docusato sodico, sodio benzoato, silice colloidale anidra, amido di mais, magnesio stearato, indigotina (E132), lacca di alluminio.

ALPRASOX 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione

Alcool, glicole propilenico, saccarinato di sodio, aroma pompelmo, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, ALPRASOX 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

6.3 Periodo di validità

Compresse: 5 anni.

Gocce: 3 anni. Validità dopo prima apertura del flacone: 90 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Proteggere dalla luce.

Tenere il flacone e i blister nella scatola di cartone.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ALPRASOX compresse

Blister in PVC opaco + Alluminio.

Astuccio da: 20 compresse da 0,25 mg - 0,50 mg - 1 mg.

ALPRASOX gocce orali, soluzione

Flacone di vetro ambrato con tappo-contagocce in politene.

Flacone da 20 ml, 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione in particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Established Medicine Italy S.r.l.

Via Isonzo, 71

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALPRASOX 0,25 mg compresse - 20 compresse
028644019 AIC n.

ALPRASOX 0,50 mg compresse - 20 compresse
028644021 AIC n.

ALPRASOX 1 mg compresse - 20 compresse AIC n. 028644033

ALPRASOX 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione - Flacone da 20 ml AIC n. 028644084

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20/04/1993

Data del rinnovo più recente: 20/04/2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO