

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alprazolam Zentiva 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Alprazolam Zentiva 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione

1 ml contiene: *Principio attivo*: alprazolam 0,75 mg.

Eccipienti con effetti noti:

1 ml contiene: 0,13 ml di alcool etilico

1 ml contiene: 855,13 mg di glicole propilenico

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

Il dosaggio ottimale di Alprazolam Zentiva 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 indesiderati. 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 indesiderati 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.

Nel caso debbano essere assunte alte dosi del farmaco, il medico potrà consigliare, al fine di facilitare il rispetto della posologia, l'uso di una forma farmaceutica alternativa più appropriata rispetto alle gocce orali, soluzione.

Ansia:

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

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.

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 0,50 mg – 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 0,50 mg ogni tre giorni. Alcuni pazienti possono richiedere una riduzione ancora più graduale (vedere paragrafo 4.4).

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.

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

4.3 Controindicazioni

Alprazolam Zentiva è controindicato nei pazienti con nota ipersensibilità al principio attivo, alle benzodiazepine e loro derivati, o ad uno qualsiasi degli eccipienti e nei 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.

Le benzodiazepine sono inoltre controindicate in pazienti con miastenia grave, insufficienza respiratoria grave, sindrome da apnea notturna, insufficienza epatica grave.

Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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 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.

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 dovrebbe 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.

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, perché possono presentarsi sintomi da astinenza.

Interruzione del trattamento

Come con ogni altra benzodiazepina, il dosaggio di Alprazolam Zentiva 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 e convulsioni.

Inoltre possono verificarsi crisi di astinenza in seguito a rapida diminuzione o interruzione brusca della terapia con alprazolam (vedere paragrafo 4.2).

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 (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni psichiatriche e paradose

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

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

Nei pazienti anziani le benzodiazepine e i prodotti correlati devono essere utilizzati con cautela, in quanto il rischio di sedazione e/o debolezza muscoloscheletrica può determinare cadute spesso con serie conseguenze in questa popolazione.

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 devono assumere una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2). 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 devono essere usate da sole per trattare la depressione grave o l'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti).

Alprazolam Zentiva non deve 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.

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 Alprazolam Zentiva 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 alcool (vedere paragrafo 4.5).

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.

Rischio dall'uso concomitante di oppioidi:

L'uso concomitante di Alprazolam Zentiva ed oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine come Alprazolam Zentiva, o medicinali correlati ad esse, con gli oppioidi, deve essere riservata ai pazienti per i quali le opzioni di un trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere Alprazolam Zentiva in concomitanza agli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sulla posologia nel paragrafo 4.2)

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene piccole quantità di etanolo (alcol etilico): meno di 100 mg per singola dose (10-20 gocce).

Questo medicinale contiene 855,13 mg di glicole propilenico per 1 ml (30 gocce) di soluzione equivalente a 0,75 mg di alprazolam

La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei neonati e nei bambini con meno di 5 anni di età. Sebbene glicole propilenico non ha 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 a causa di vari eventi avversi attribuiti a glicole propilenico come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le benzodiazepine producono effetti depressivi aggiuntivi sul SNC quando somministrate in concomitanza di alcool o altri farmaci aventi azione depressiva sul SNC.

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.

Oppioidi

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine come Alprazolam Zentiva, o medicinali correlati ad esse, con gli oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo aggiuntivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

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 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-H1 sedativi.

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

Molecole che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente citocromo P 4503A4) 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 Alprazolam Zentiva con ketoconazolo, itraconazolo o altri antifungini del gruppo degli azoli.
- Si raccomanda attenzione e cautela nel diminuire la dose quando Alprazolam Zentiva è somministrato in concomitanza con nefazodone, fluvoxamina e cimetidina.
- Si raccomanda cautela quando Alprazolam Zentiva 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 Alprazolam Zentiva.
- 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 Zentiva 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 prodotto. 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 da 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 è 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 Zentiva o se la paziente scopre di essere incinta durante il trattamento con Alprazolam Zentiva, 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

Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, esse 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 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).

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 con 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 Alprazolam Zentiva sono 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.

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 Classe Organo- sistemica	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)
Patologie endocrine						Iperprolattinemia*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito				
Disturbi psichiatrici	Depressione	Stato confusionale , disorientamento, diminuzione della libido,	Mania* (vedere paragrafo 4.4), allucinazione*, agitazione			Ipomania*, aggressività*, comportamenti ostili*, pensieri anomali*, iperattività

		ansia, insonnia, nervosismo, aumento della libido*.	*, collera*			psicomotoria*
Patologie del sistema nervoso	Sedazione, sonnolenza , atassia, compromis- sione della memoria, disartria, capogiri, cefalea	Compromis- sione dell'equilibrio , problemi di coordinazio- ne, disturbo dell'attenzio- ne, ipersonnia, letargia, tremore, vertigini, biassicamen- to, difficoltà di concentrazio- ne	Amnesia			Squilibrio del sistema nervoso autonomo*, distonia*
Patologie dell'occhio		Offuscamen- to della vista				
Patologie gastrointe- stinali	Stipsi, secchezza delle fauci	Nausea	Vomito			Patologie gastrointesti- nale*
Patologie epatobiliari						Epatiti*, alterazioni della funzionalità epatica*, ittero*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatiti*				Angioedema*, reazioni di fotosensibilita *
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo			Debolezz a muscolar e			
Patologie renali e urinarie			Incontine- nza*			Ritenzione urinaria*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Disfunzioni sessuali*	Irregolarit à nel ciclo mestruale *			

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento, irritabilità					Edema periferico*
Indagini		Diminuzione di peso, aumento di peso				Aumento della pressione intraoculare*

* 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 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 alprazolam in pazienti con disturbo post-traumatico da stress.

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.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio di alprazolam si manifestano come aumento della sua attività farmacologica e includono soprattutto atassia e sonnolenza, disartria, 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 (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, deve 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, deve 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 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ansiolitici - derivati benzodiazepinici. Codice ATC: N05BA12

Alprazolam Zentiva 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 è 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

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

Alprazolam Zentiva 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione

Eccipienti: **alcol etilico**, acqua depurata, aroma pompelmo, **glicole propilenico**, saccarina sodica.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Periodo di validità dopo prima apertura del flacone: 3 mesi. Dopo tale periodo, il medicinale 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 ambrato con tappo-contagocce in polietilene.

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZENTIVA ITALIA S.r.l., Viale Bodio 37/b – 20158 Milano

8. NUMERO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alprazolam Zentiva 0,75 mg/ml gocce orali, soluzione – flacone da 20 ml AIC n.035919048

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02.12.2005/ Rinnovo: Dicembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO