



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALPRAZOLAM DOC Generici 0,25 mg Compresse
ALPRAZOLAM DOC Generici 0,50 mg Compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ALPRAZOLAM DOC Generici 0,25 mg Compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo:

alprazolam mg 0,25

Eccipienti con effetti noti: le compresse da 0.25 mg contengono lattosio e sodio.

ALPRAZOLAM DOC Generici 0,50 mg Compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo:

alprazolam mg 0,50

Eccipienti con effetti noti: le compresse da 0.50 mg contengono lattosio, sodio e il colorante giallo tramonto (E110).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

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 DOC Generici va individualizzato a seconda della gravità dei sintomi e della risposta soggettiva del paziente.

Le indicazioni posologiche riportate dovrebbero coprire le esigenze della maggior parte dei pazienti. Qualora fosse necessario un dosaggio più elevato le dosi vanno aumentate gradualmente per evitare rischi di effetti collaterali. In questi casi è consigliabile aumentare prima la dose serale di quella diurna.

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

Si consiglia di usare sempre la dose più bassa per evitare il rischio di sedazione residua o atassia. In caso di effetti collaterali già con la somministrazione iniziale si consiglia di diminuire il dosaggio.

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.

Bisogna seguire il paziente con regolarità valutando attentamente la necessità di continuare il trattamento, in modo particolare quando il paziente diventa asintomatico.

Pazienti pediatrici:

la sicurezza e l'efficacia di alprazolam non è stata stabilita nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età; pertanto l'uso di alprazolam non è raccomandato.

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; la durata complessiva del trattamento, generalmente, non dovrebbe superare le 8 - 12 settimane compreso il 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 una rivalutazione della condizione del paziente.

Nei pazienti anziani, in pazienti con epatopatia grave 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 0,5-1 mg, somministrata prima di coricarsi, per uno o due giorni. La dose dovrebbe 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 3 giorni. Alcuni pazienti possono richiedere una riduzione ancora più graduale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

ALPRAZOLAM DOC Generici, inoltre, è controindicato in pazienti affetti da glaucoma acuto ad angolo chiuso. Il prodotto può essere usato nei pazienti con glaucoma ad angolo aperto che ricevono una terapia appropriata. Non somministrare ai bambini e adolescenti sotto i 18 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio dall'uso concomitante di oppioidi:

L'uso concomitante di alprazolam ed oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi, quali benzodiazepine o analoghi come alprazolam, e oppiacei, deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni terapeutiche alternative.

Se si decide di prescrivere alprazolam 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 sia di depressione respiratoria sia di sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura (se possibile) di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Gruppi specifici di pazienti

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

Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti con funzionalità renale ridotta o insufficienza epatica da lieve a moderata, mentre le benzodiazepine non sono indicate nei pazienti con grave insufficienza epatica in quanto possono precipitare l'encefalopatia.

Eguale, dosaggi ridotti sono indicati nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria.

Le benzodiazepine devono essere usate con estrema cautela in pazienti con precedenti di alcool o di abuso di stupefacenti (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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. Per lo stesso motivo i pazienti devono essere avvertiti dei pericoli connessi con la contemporanea assunzione di alcool o di altri farmaci aventi azione depressiva sul Sistema Nervoso Centrale (SNC).

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

In pazienti affetti da depressione maggiore o da ansia connessa alla depressione le benzodiazepine o composti benzodiazepino-simili non devono essere usati da soli per il trattamento della depressione poiché possono precipitare o aumentare il rischio di suicidio.

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

Pertanto in pazienti che presentano segni e sintomi di un disturbo depressivo o manifestano tendenze suicide, alprazolam deve essere utilizzato con cautela e il dosaggio prescritto deve essere ridotto.

Il disturbo da attacchi di panico è stato associato alla patologia depressiva maggiore primaria e secondaria con aumento dei casi di suicidio nei pazienti non trattati.

È pertanto importante che, analogamente all'uso di un qualsiasi farmaco psicotropo nel trattamento di pazienti depressi o di quelli in cui si sospetta ideazione o tentativo di suicidio, la medesima precauzione sia presa quando si impiegano i dosaggi più alti di ALPRAZOLAM DOC Generici per il trattamento dei pazienti con disturbo da attacchi di panico.

Pazienti anziani

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.

Per prevenire la comparsa di atassia o eccessiva sedazione, si raccomanda di osservare il principio generale di utilizzare la dose efficace più bassa in pazienti anziani e/o debilitati (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Tolleranza

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

Dipendenza

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

Può presentarsi farmacodipendenza alle dosi terapeutiche e/o in pazienti senza fattori di rischio riconosciuti.

L'utilizzo combinato di diverse benzodiazepine connesso alle indicazioni ansiolitiche e ipnotiche, aumenta il rischio di farmacodipendenza. Sono inoltre stati riportati 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 cefalee, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione ed irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o scosse epilettiche.

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 di rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si consiglia di diminuire gradualmente il dosaggio.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere più breve possibile a seconda dell'indicazione terapeutica (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione), per l'ansia non deve superare le 8-12 settimane, compreso il periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questo periodo non deve avvenire senza rivalutazione della situazione clinica.

Una volta iniziato il trattamento, può essere utile informare il paziente, che esso sarà di durata limitata e spiegare precisamente come il dosaggio deve essere diminuito progressivamente.

Inoltre è importante che il paziente sia informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, al fine di minimizzare la reazione ansiosa che l'eventuale comparsa di tali sintomi può scatenare alla sospensione del medicinale.

È accertato che, nel caso di benzodiazepine con una breve durata di azione, possono comparire sintomi da astinenza nell'intervallo tra una dose e l'altra, particolarmente per dosaggi elevati.

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

Reazioni psichiatriche e paradosse

E' noto che l'uso di benzodiazepine può indurre reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamento inappropriato ed altri eventi avversi di natura comportamentale. Nel caso questo si verificasse, è necessario interrompere l'uso del medicinale. Queste reazioni avverse sono più probabili nei bambini e negli anziani.

Amnesia

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda. Ciò accade più spesso parecchie ore dopo l'ingestione del medicinale. (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

Interruzione del trattamento

Come con ogni altra benzodiazepina, il dosaggio di ALPRAZOLAM DOC Generici 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.

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

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

- Le compresse da 0.25mg e da 0.50 mg contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.
- Le compresse da 0.25 mg e da 0.50 mg contengono meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose massima giornaliera, cioè sono essenzialmente "senza sodio"
- Le compresse da 0.50 mg contengono il colorante giallo tramonto (E110) che può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le benzodiazepine provocano effetti additivi se somministrate in concomitanza ad alcol o altri sedativi del sistema nervoso centrale.

L'assunzione concomitante di alcool non è raccomandata.

Alprazolam deve essere usato con cautela in associazione ad altri farmaci che deprimono il SNC. L'effetto depressivo centrale può aumentare nei casi di uso concomitante di antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, altri antidepressivi, oppioidi, antiepilettici, e antistaminici H-1 sedativi.

Oppioidi: Particolare cautela deve essere prestata in associazione a farmaci che deprimono la funzione respiratoria come oppioidi (analgesici, sedativi della tosse o trattamenti sostitutivi), specialmente nei pazienti anziani.

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o benzodiazepino-simili come ALPRAZOLAM DOC Generici con oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'aumentato effetto depressivo del SNC. La dose e la durata del trattamento concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

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

Quando si somministra alprazolam con medicinali che inibiscono l'enzima epatico CYP3A4, possono verificarsi delle interazioni farmacocinetiche che aumentano i livelli plasmatici di alprazolam.

In minor grado, questo si applica anche alle benzodiazepine metabolizzate soltanto per coniugazione.

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

La somministrazione concomitante di alprazolam con forti inibitori del CYP3A4 come antifungini azolici (ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo), inibitori delle proteasi, cimetidina o alcuni macrolidi (eritromicina, claritromicina, telitromicina) deve essere effettuata con cautela e una riduzione sostanziale del dosaggio deve essere considerata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Una grande quantità di dati basati su studi di coorte indica che l'esposizione alle benzodiazepine durante il primo trimestre di gravidanza non è associata ad un aumentato rischio di malformazioni maggiori.

Tuttavia alcuni precedenti studi epidemiologici caso-controllo hanno trovato un aumentato rischio di schisi orale. I dati hanno indicato che il rischio di avere un neonato con schisi orale in seguito ad esposizione materna alle benzodiazepine è inferiore a 2/1000 contro una frequenza attesa di circa 1/1000 per questa malformazione nella popolazione generale. A causa di potenziali rischi di malformazioni congenite, già osservate con altre benzodiazepine, non somministrare alprazolam 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.

Il trattamento con dosi elevate di benzodiazepine durante il secondo e/o terzo trimestre di gravidanza ha mostrato una diminuzione dei movimenti attivi del feto e una variabilità del ritmo cardiaco.

Se, per motivi medici, il prodotto medicinale deve essere somministrato, anche a bassi dosaggi, durante l'ultimo periodo della gravidanza può presentarsi la sindrome del 'Floppy Infant' (ipotonia del lattante) caratterizzata da ipotonia assiale e problemi di suzione che portano ad un ridotto aumento di peso.

Questi sintomi sono reversibili ma possono persistere da 1 a 3 settimane, conformemente all'emivita del principio attivo.

A dosaggi elevati, nel neonato possono presentarsi depressione respiratoria o apnea e ipotermia.

Inoltre qualche giorno dopo la nascita possono presentarsi sintomi da astinenza neonatale caratterizzati da ipereccitabilità, agitazione e tremore, anche se non si osserva la sindrome da 'Floppy Infant'. La comparsa dei sintomi da astinenza dopo la nascita dipende dall'emivita della sostanza.

Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo della gravidanza o durante il travaglio alle dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria dovuti all'azione farmacologica del farmaco. Considerando questi dati, l'utilizzo di alprazolam in gravidanza deve essere valutato purché posologia ed indicazioni vengano strettamente rispettate.

Qualora, durante l'ultimo periodo della gravidanza, il trattamento con alprazolam fosse necessario, devono essere evitati dosaggi elevati e i sintomi da sospensione e/o la sindrome 'Floppy Infant' devono essere monitorati nel neonato.

Allattamento

Alprazolam è escreto nel latte materno in piccole quantità. Tuttavia il trattamento con alprazolam non è raccomandato durante l'allattamento.

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 e altre forme di interazione).

Dato l'effetto depressivo sul SNC dell'alprazolam, i pazienti in trattamento con il farmaco devono essere avvertiti che può 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 DOC Generici vengono osservati generalmente all'inizio del trattamento e solitamente si risolvono con il proseguimento della terapia o riducendo le dosi.

Gli effetti indesiderati elencati sono stati osservati durante il trattamento con alprazolam 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 Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie endocrine	Non comune	Iperprolattinemia
Patologie dell'occhio	Comune	Visione offuscata
Patologie gastrointestinali	Comune	Costipazione, Nausea
	Non comune	Vomito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Astenia, Irritabilità
	Non nota	Edema periferico
Patologie epatobiliari	Non comune	Alterazione della funzionalità epatica, Ittero
	Non nota	Epatite
Esami diagnostici	Non comune	Cambiamenti di peso, Aumento della pressione intraoculare
Disturbi psichiatrici	Comune	Confusione, Depressione
	Non comune	Allucinazioni, Rabbia, Comportamento aggressivo, Comportamento ostile, Ansia, Agitazione, Alterazione della libido, Insonnia, Pensieri anomali, Nervosismo, Stimolazione
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuzione dell'appetito
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Debolezza muscoloscheletrica
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sedazione, Sonnolenza
	Comune	Atassia, Disordini della coordinazione, Compromissione della memoria, Linguaggio indistinto, Difficoltà di concentrazione, Capogiri, Cefalea, Stordimento
	Non comune	Amnesia, Distonia, Tremore
	Non nota	Manifestazioni autonome
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Disfunzioni sessuali, Irregolarità mestruali
Patologie renali e urinarie	Non comune	Incontinenza, Ritenzione urinaria
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Dermatite
	Non nota	Angioedema

L'utilizzo (anche a dosi terapeutiche) può portare allo sviluppo di dipendenza fisica: l'interruzione della terapia può comportare fenomeni di astinenza o di rimbalzo. Può presentarsi dipendenza fisica. È stato segnalato abuso di benzodiazepine (vedere *Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego*).

Inoltre si possono osservare: ottundimento delle emozioni, riduzione della vigilanza, reazioni cutanee.

Associate all'impiego di ansiolitici benzodiazepinici, ALPRAZOLAM DOC Generici compreso, sono state inoltre segnalate le seguenti reazioni avverse: anoressia, affaticamento, difficoltà di linguaggio. Gli effetti indesiderati più comuni nei pazienti in trattamento per disturbi da attacchi di panico sono affaticamento e difficoltà di linguaggio.

Effetti indesiderati meno comuni sono: variazioni dell'umore e alterazione della sfera intellettuale.

Amnesia

Anche se per ALPRAZOLAM DOC Generici ad oggi non sono pervenute segnalazioni in merito, le benzodiazepine possono provocare amnesia anterograda. Questa può verificarsi anche ai dosaggi terapeutici; 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

Uno stato depressivo preesistente può essere smascherato durante l'uso di benzodiazepine.

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 frequenti 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. E' 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 si manifestano come aumento dell'attività farmacologica, soprattutto atassia e sonnolenza.

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

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

A seguito di sovradosaggio di benzodiazepine per via orale, deve essere indotto il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente oppure deve essere eseguita una lavanda gastrica con protezione delle vie respiratorie se il paziente è incosciente.

Se non si osserva miglioramento con lo svuotamento gastrico, deve essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Si deve prestare particolare attenzione alle funzioni respiratorie e cardiovascolari in terapia intensiva. Il sovradosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vari gradi di depressione del sistema nervoso centrale che vanno da sonnolenza a coma. Nei casi lievi, i sintomi comprendono 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 un utile antidoto.

Esperimenti effettuati in animali indicano che dopo una dose massiva per via endovenosa di ALPRAZOLAM DOC Generici (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 DOC Generici contiene come sostanza attiva l'alprazolam, una triazolobenzodiazepina.

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'idrossialprazolam 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 DOC Generici 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

Negli studi di tossicità a lungo termine condotti su ratti trattati oralmente per 2 anni con alprazolam alle dosi di 3, 10, 30 mg/Kg/die (da 15 a 150 volte la dose massima impiegata nell'uomo), fu osservata una tendenza all'aumento dell'incidenza di cataratte correlato alla dose, nelle femmine ed una tendenza alla comparsa di vascolarizzazione corneale, anch'essa correlata alla dose, nei maschi. Tali lesioni apparvero solo dopo 11 mesi dall'inizio del trattamento.

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

Le prove di carcinogenesi e di mutagenesi sono risultate negative.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

ALPRAZOLAM DOC Generici 0,25 mg Compresse

Eccipienti: cellulosa microcristallina (PH 101 e PH 102), lattosio monoidrato, sodio croscarmellosio, magnesio stearato.

ALPRAZOLAM DOC Generici 0,50 mg Compresse

Eccipienti: cellulosa microcristallina (PH 101 e PH 102), lattosio monoidrato, sodio croscarmellosio, magnesio stearato, giallo tramonto (E 110).

6.2 Incompatibilità

Non riscontrate.

6.3 Periodo di validità

24 mesi a confezionamento integro.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C e al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio da 20 compresse da 0,25 mg in blister in PVC+Al.

Astuccio da 20 compresse da 0,50 mg in blister in PVC+Al

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. Via Turati, 40 - 20121 Milano.

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALPRAZOLAM DOC Generici 0,25 mg Compresse - AIC 033726011

ALPRAZOLAM DOC Generici 0,50 mg Compresse - AIC 033726023

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo: Settembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2019