

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

XANAX 0,5 mg compresse a rilascio prolungato

XANAX 1 mg compresse a rilascio prolungato

XANAX 2 mg compresse a rilascio prolungato

XANAX 3 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

XANAX 0,5 mg compresse a rilascio prolungato: ogni compressa contiene: alprazolam 0,5 mg.

XANAX 1 mg compresse a rilascio prolungato: ogni compressa contiene: alprazolam 1 mg.

XANAX 2 mg compresse a rilascio prolungato: ogni compressa contiene: alprazolam 2 mg.

XANAX 3 mg compresse a rilascio prolungato: ogni compressa contiene: alprazolam 3 mg.

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato

XANAX 0,5 mg compresse a rilascio prolungato: compresse rotonde, di colore blu, convesse con la scritta "VLE 57" su un lato.

XANAX 1 mg compresse a rilascio prolungato: compresse rotonde, di colore bianco, convesse con la scritta "VLE 59" su un lato.

XANAX 2 mg compresse a rilascio prolungato: compresse pentagonali, di colore blu, con la scritta "VLE 66" su un lato.

XANAX 3 mg compresse a rilascio prolungato: compresse triangolari, di colore bianco, con la scritta "VLE 68" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

XANAX compresse a rilascio prolungato è indicato nel trattamento sintomatico a breve termine dell'ansia negli adulti.

XANAX compresse a rilascio prolungato è indicato

soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante o sottopone il soggetto a grave disagio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Durata del trattamento

XANAX compresse a rilascio prolungato dovrebbe essere usato alla minima dose efficace, per un tempo più breve possibile, e per un massimo di 2-4 settimane. La necessità di un trattamento continuato deve essere rivalutata frequentemente. Un trattamento prolungato non è raccomandato. Il rischio di dipendenza può aumentare con la dose e la durata del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

La dose ottimale di XANAX compresse a rilascio prolungato va individualizzato a seconda della gravità dei sintomi e della risposta soggettiva del paziente.

Posologia

Ansia : la dose iniziale è 0,50 mg. La dose deve quindi essere adattata secondo la risposta del singolo paziente. La dose di mantenimento può variare da 0.5 a 3 mg al giorno, suddivisa in una o due somministrazioni. Nei pazienti anziani e nei pazienti particolarmente sensibili al farmaco può essere appropriata una dose inferiore. Qualora fosse necessario una dose più elevata le dosi vanno aumentate gradualmente per evitare rischi di effetti collaterali. Dosi giornaliere superiori a 3 mg devono essere suddivise preferibilmente in due somministrazioni. Le indicazioni posologiche riportate dovrebbero coprire le esigenze della maggior parte dei pazienti.

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

Si consiglia di usare sempre la dose più bassa, specialmente nei pazienti anziani o debilitati, per evitare il rischio di sedazione residua o atassia.

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

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

Posologia in popolazioni particolari di pazienti

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.

Pazienti anziani

I pazienti anziani possono essere più sensibili agli effetti delle benzodiazepine. In questi pazienti si osservano concentrazioni plasmatiche di alprazolam più elevate rispetto alla popolazione più giovane che assume le stesse dosi di farmaco; ciò è da attribuire alla ridotta clearance del farmaco. Nei pazienti anziani si consiglia l'uso della dose minima efficace di alprazolam per evitare l'insorgenza di atassia e l'eventualità di una sedazione eccessiva (vedere paragrafo 5.2). Si consiglia una dose più bassa anche in pazienti con insufficienza respiratoria cronica per evitare il rischio di depressione respiratoria.

In pazienti con insufficienza epatica avanzata o in pazienti con malattie debilitanti, la dose iniziale abituale di XANAX compresse a rilascio prolungato è di 0,5 mg/die. Questa dose può essere aumentata gradualmente se necessario e se tollerata dal paziente (vedere *Aggiustamento posologico*).

Aggiustamento posologico

Il trattamento con XANAX compresse a rilascio prolungato deve essere iniziato con una dose da 0,5 mg -1 mg una volta al giorno. In base alla risposta clinica del paziente la dose può essere aumentata ad intervalli di 3-4 giorni fino ad un massimo di 1 mg/die. È possibile un aggiustamento posologico più lento per permettere la completa manifestazione dell'effetto farmacodinamico di XANAX compresse a rilascio prolungato. Generalmente, la terapia deve essere iniziata ad una dose bassa per ridurre al minimo il rischio di reazioni avverse in pazienti particolarmente sensibili al farmaco. La dose deve essere aumentata fino ad ottenere una risposta terapeutica accettabile fino all'insorgenza di fenomeni di intolleranza o fino a quando è raggiunta la dose massima consigliata.

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 (vedi paragrafo 4.4).

Passaggio da XANAX compresse a rilascio immediato a Xanax compresse a rilascio prolungato.

I pazienti che siano già in trattamento con dosi refratte di XANAX formulazione standard, ad esempio 3-4 volte al giorno, possono passare a XANAX compresse a rilascio prolungato alla stessa dose giornaliera totale assunta una volta al giorno. Se la risposta terapeutica non è adeguata, il dosaggio può essere modificato come sopra descritto.

Modo di somministrazione

XANAX compresse a rilascio prolungato deve essere somministrato una volta al giorno, preferibilmente al mattino. Le compresse devono essere assunte intere; non devono essere masticate e non devono essere frantumate o divise.

4.3 Controindicazioni

XANAX compresse a rilascio prolungato è controindicato in pazienti con una nota ipersensibilità alle benzodiazepine, al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 e nei pazienti affetti da glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Il prodotto può essere usato nei pazienti con glaucoma ad angolo aperto che ricevono una terapia appropriata.

È inoltre controindicato in pazienti con:

- Insufficienza respiratoria grave.
- Insufficienza epatica grave.
- Miastenia grave.
- Sindrome da apnea notturna.

XANAX compresse a rilascio prolungato è controindicato nel primo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Durata del trattamento

La durata del trattamento dovrebbe essere la più breve possibile e non più lunga di 2-4 settimane (vedere paragrafo 4.2). L'estensione della terapia oltre questo periodo non dovrebbe avvenire senza rivalutazione della situazione clinica.

Può essere utile informare il paziente all'inizio del trattamento 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 evidenze che suggeriscono che nel caso di benzodiazepine con una durata breve di azione, i sintomi da astinenza possono diventare manifesti all'interno dell'intervallo di somministrazione, tra una dose e l'altra particolarmente per dosaggi elevati.

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

Rischio da uso concomitante di oppioidi

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

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

Gruppi specifici di pazienti

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.

Si raccomandano le usuali precauzioni nel trattamento di pazienti con alterata funzionalità renale e insufficienza epatica lieve o moderata.

Pazienti anziani e/o debilitati

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

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.

Le benzodiazepine dovrebbero essere usate con attenzione estrema in pazienti con una storia di abuso di droga o alcol (vedere paragrafo 4.5).

Le benzodiazepine e gli agenti benzodiazepinici simili non dovrebbero essere usati da soli per trattare la depressione perché possono precipitare o aumentare il rischio di suicidio. Xanax deve essere usato con cautela e deve essere prescritto in quantità limitate ai pazienti con segni e sintomi di disturbi depressivi o tendenza al suicidio.

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.

Tolleranza

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

Dipendenza e reazioni da sospensione

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

Determinati eventi avversi, alcuni dei quali possono mettere in pericolo la vita del paziente, sono una diretta conseguenza della dipendenza fisica da alprazolam. Questi includono un insieme di sintomi da sospensione, il più significativo dei quali è l'accesso epilettico. 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 segnalati anche casi di abuso.

Alcuni pazienti hanno riscontrato una notevole difficoltà nel ridurre gradualmente e sospendere la terapia con alprazolam, specialmente quelli che assumono dosi più alte per lunghi periodi. Anche dopo l'uso relativamente a breve termine di dosi < 4 mg/die c'è il rischio di dipendenza. In pazienti trattati con dosi superiori a 4 mg/die e per lunghi periodi (più di 12 settimane) il rischio di dipendenza e la sua gravità sono superiori. Il rischio aumenta ulteriormente in pazienti con storia di abuso di alcol e farmaci. I soggetti a rischio di assuefazione devono essere tenuti sotto stretto controllo durante il trattamento con alprazolam. Come per tutti gli ansiolitici, le prescrizioni ripetute devono essere limitate a quei soggetti che sono sotto il diretto controllo del medico (Vedere paragrafo 4.8). In seguito a rapida diminuzione o brusca interruzione della terapia con benzodiazepine incluso alprazolam, si sono verificati sintomi da astinenza. Questi ultimi possono variare da disforia lieve, insonnia, cefalea, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità ad una sintomatologia più grave che può includere derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o scosse epilettiche, 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 paragrafi 4.2 e 4.8).

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 della dose.

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 paradosse

Quando si usano benzodiazepine è noto che possano accadere reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, 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.

Uso in pazienti con malattie concomitanti

Nei pazienti anziani si raccomanda l'uso della dose minima efficace per evitare l'insorgenza di atassia o sedazione eccessiva, in quanto possono rappresentare un problema nei pazienti anziani ed in quelli debilitati. 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 epatica e/o renale. Nei pazienti con grave insufficienza epatica, le benzodiazepine non sono indicate in quanto possono precipitare l'encefalopatia (vedere paragrafo 4.2).

Le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario della malattia psicotica. Le benzodiazepine non dovrebbero essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia associata alla depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti).

XANAX compresse a rilascio prolungato non dovrebbe essere usato nei pazienti con difficoltà psicomotorie; 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 effetti inattesi da interazione.

Accessi epilettici

I pazienti, in particolar modo i soggetti con precedenti di accessi epilettici o epilessia, non devono interrompere bruscamente l'assunzione di alprazolam. Si raccomanda che tutti i pazienti in terapia con alprazolam che necessitano di una riduzione del dosaggio diminuiscano progressivamente la posologia sotto stretto controllo medico.

Stato epilettico

Attacchi epilettici da sospensione sono stati segnalati in seguito all'interruzione di alprazolam. Nella maggior parte dei casi si è manifestato un singolo episodio epilettico; sono stati comunque evidenziati anche accessi epilettici multipli e male epilettico.

Rischio associato alla riduzione della dose

Reazioni da sospensione possono manifestarsi qualora ci sia una riduzione del dosaggio. Per questo motivo, la dose di XANAX compresse a rilascio prolungato deve essere ridotta o sospesa gradualmente.

Mania

In soggetti depressi sono stati segnalati episodi di ipomania e mania associati all'uso di alprazolam.

Effetto uricosurico

Alprazolam ha un debole effetto uricosurico. Sebbene sia stato evidenziato che altri farmaci con un effetto uricosurico debole causano insufficienza renale acuta, non sono stati segnalati casi di insufficienza renale acuta da attribuire alla terapia con alprazolam.

Agenti antimicotici azolici

Ketoconazolo e itraconazolo sono potenti inibitori del CYP3A che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di alprazolam. Si sconsiglia la somministrazione concomitante di alprazolam e ketoconazolo, itraconazolo o altri antimicotici di tipo azolico (vedere Paragrafo 4.5).

Questo medicinale contiene 221,7 mg di lattosio monoidrato per ciascuna compressa da 0,50 mg, 1 mg, 2 mg e 3 mg di Xanax compresse a rilascio prolungato.

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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Le benzodiazepine producono effetti depressivi additivi sul SNC, compresa la depressione respiratoria, quando somministrate in concomitanza con oppioidi, alcol o altri farmaci aventi azione depressiva sul SNC.

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

L'assunzione concomitante con alcol va evitata (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).

Associazione con i deprimenti dell'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.

Molecole che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente citocromo P4503A4) possono aumentare la concentrazione plasmatica di alprazolam e potenziare la sua attività.

Interazioni farmacocinetiche possono verificarsi quando alprazolam viene somministrato insieme a farmaci che interferiscono con il suo metabolismo.

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.

Interazioni farmaco-farmaco

Il primo passaggio del metabolismo di alprazolam è l'idrossilazione catalizzata dal citocromo P450 3A (CYP3A). I farmaci che inibiscono questo processo metabolico possono avere un effetto notevole sulla clearance di alprazolam. Di conseguenza, la somministrazione di alprazolam deve essere evitata in pazienti in trattamento con inibitori molto potenti del CYP3A. Alprazolam deve essere utilizzato con farmaci inibitori del CYP3A, dotati di una potenza inferiore ma sempre significativa, prestando attenzione e calcolando una opportuna riduzione del dosaggio. Per alcuni farmaci, l'interazione con alprazolam è stata quantificata attraverso studi clinici; per altri farmaci le interazioni vengono previste sulla base degli studi *in vitro* e/o dell'esperienza con farmaci simili della stessa classe farmacologica.

È prevedibile che i composti che sono potenti inibitori del CYP3A aumentino le concentrazioni plasmatiche di alprazolam. I farmaci che sono stati studiati *in vivo* per la capacità di aumentare l'area sotto la curva (AUC) di alprazolam sono i seguenti: ketoconazolo, 3,98 volte; itraconazolo, 2,70 volte; nefazodone, 1,98 volte; fluvoxamina, 1,96 volte ed eritromicina 1,61 volte. È prevedibile che gli induttori del CYP3A riducano le concentrazioni di alprazolam e questo è stato effettivamente osservato *in vivo*. La clearance orale di alprazolam (assunto in dose singola di 0,8 mg) è aumentata di 2,40 volte dopo la somministrazione di 300 mg/die di carbamazepina per 10 giorni. La gran parte delle interazioni che sono state documentate con alprazolam si riferiscono a farmaci che inibiscono o inducono il CYP3A4 (per l'uso di altri farmaci di questo tipo vedere Paragrafo 4.4).

Sono stati segnalati 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.

Potenti inibitori del CYP3A

Sono riportati di seguito esempi di farmaci noti quali inibitori del metabolismo di alprazolam e/o benzodiazepine correlate, presumibilmente mediante l'inibizione del CYP3A.

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 (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci capaci di inibire il CYP3A sulla base degli studi clinici con alprazolam (si consiglia cautela e la possibilità di valutare una riduzione appropriata del dosaggio di alprazolam durante la somministrazione concomitante dei seguenti farmaci):

Nefazodone – l'assunzione concomitante di nefazodone aumenta la concentrazione di alprazolam di due volte.

Fluvoxamina – l'assunzione concomitante di fluvoxamina ha approssimativamente raddoppiato la concentrazione massima plasmatica di alprazolam, ha diminuito la clearance del 49%, ha aumentato l'emivita del 71% ed ha ridotto la performance psicomotoria.

Cimetidina – l'assunzione concomitante di cimetidina ha aumentato la concentrazione plasmatica massima di alprazolam dell'86%, ha ridotto la clearance del 42% ed ha aumentato l'emivita del 16%.

Fluoxetina - l'assunzione concomitante di fluoxetina ha aumentato la concentrazione plasmatica massima di alprazolam del 46%, ha ridotto la clearance del 21%, ha aumentato l'emivita del 17% ed ha ridotto la performance psicomotoria.

Propossifene - l'assunzione concomitante di propossifene ha aumentato la concentrazione plasmatica massima di alprazolam del 6%, ha ridotto la clearance del 38% ed ha aumentato l'emivita del 58%.

Contraccettivi orali - l'assunzione concomitante di contraccettivi orali ha aumentato la concentrazione plasmatica massima di alprazolam del 18%, ha ridotto la clearance del 22% ed ha aumentato l'emivita del 29%.

La somministrazione concomitante di diltiazem con alprazolam non è raccomandata.

Induttori del CYP3A

Carbamazepina – La clearance orale di alprazolam (assunto in dose singola di 0,8 mg) è aumentata da $0,90 \pm 0,21$ mL/min/kg a $2,13 \pm 0,54$ mL/min/kg ed il tempo di dimezzamento si è ridotto (da $17,1 \pm 4,9$ a $7,7 \pm 1,7$ h) dopo l'assunzione di 300 mg/die di carbamazepina per 10 giorni. La dose di carbamazepina utilizzata in questo studio era inoltre abbastanza bassa rispetto alle dosi consigliate (1000-1200 mg/die); l'effetto osservato con le dosi abituali di carbamazepina non è noto.

Uso con altri inibitori del SNC

Se si assume alprazolam insieme ad altri agenti psicotropi o farmaci anticonvulsivanti, si consiglia particolare attenzione alla farmacologia degli agenti utilizzati, in particolar modo per quei composti che possono potenziare l'azione delle benzodiazepine. Le benzodiazepine, compreso l'alprazolam, producono effetti inibitori aggiuntivi a carico del SNC se assunti insieme ad altri medicinali psicotropi, anticonvulsivanti, antistaminici, alcol ed altri farmaci che inducono essi stessi inibizione del SNC.

Uso con imipramina e desipramina

È stato dimostrato che le concentrazioni plasmatiche allo *steady-state* di imipramina e desipramina aumentano rispettivamente in media del 31% e 20%, se assunte insieme a XANAX a rilascio immediato in dosi superiori a 4 mg/die. L'importanza clinica di queste variazioni non è nota.

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 XANAX.

Interazioni con i test di laboratorio

Sebbene le interazioni tra benzodiazepine ed i test di laboratorio comunemente utilizzati siano state segnalate occasionalmente, non esistono riferimenti specifici per un determinato farmaco o per uno specifico test.

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 segnalato 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, i 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 prodotto.

A causa di potenziali rischi di malformazioni congenite, già osservate con altre benzodiazepine, non somministrare XANAX compresse a rilascio prolungato nel primo trimestre di gravidanza.

Se il prodotto viene prescritto ad una donna in età fertile, sia se intende iniziare una gravidanza, sia se sospetta di essere incinta, ella deve mettersi in contatto con il proprio medico per avere indicazioni relativamente alla sospensione del farmaco.

Se viene somministrato XANAX durante la gravidanza o se la paziente scopre di essere incinta durante il trattamento con XANAX, 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 escluse 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).

Dato l'effetto depressivo sul SNC dell'alprazolam, poiché non è possibile escludere una compromissione dell'attenzione e dei riflessi a seguito dell'assunzione del farmaco, i pazienti in trattamento 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.

4.8 Effetti indesiderati

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

Le informazioni di seguito riportate sugli effetti indesiderati si basano sui dati aggregati provenienti da studi clinici verso placebo della durata di 5, 6 ed 8 settimane condotti con XANAX compresse a rilascio prolungato.

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 ($\geq 1 / 1.000$, <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)
Patologie endocrine						Iperprolattinemia*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito				
Disturbi psichiatrici	Depressione	Stato confusionale, disorientamento, diminuzione della libido, ansia, insonnia, nervosismo, aumento della libido*, irritabilità.	Mania* (vedere paragrafo 4.4) , allucinazione* , agitazione* , collera* , dipendenza da farmaco, anedonia, anorgasmia, bradifrenia,			Ipomania* , aggressività* , comportamenti ostili* , pensieri anomali* , iperattività psicomotoria* , abuso di farmaco*

			stato depressivo, derealizzazione, disinibizione, stato euforico, paura, perdita della libido, mania, disturbo del comportamento, incubi, disturbo da attacchi di panico, rallentamento psicomotorio, disturbi del sonno.			
Patologie del sistema nervoso	Sedazione, sonnolenza, atassia, compromissione della memoria, disartria, capogiri, cefalea	Compromissione dell'equilibrio, problemi di coordinazione, disturbo dell'attenzione, ipersonnia, letargia, tremore, vertigini, biascicamento, difficoltà di concentrazione	Amnesia, goffaggine, convulsioni, disgeusia, andatura anomala, accelerazione dell'andatura, aumentata attività, accessi epilettici parziali, mal di testa, stupore.			Squilibrio del sistema nervoso autonomo*, distonia*
Patologie dell'occhio		Offuscamento della vista				
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito			
Patologie cardiache			Palpitazioni			
Patologie vascolari			Vampate			
Patologie respiratorie, toraciche e			Soffocamento, disturbi respiratori			

mediastiniche						
Patologie gastrointestinali	Stipsi, secchezza delle fauci	Nausea	Dolore addominale, diarrea, mal di stomaco, vomito,			Patologia gastrointestinale*
Patologie epatobiliari						Epatiti*, alterazioni della funzionalità epatica*, ittero*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatiti*	Aumentata predisposizione ai lividi, eruzione cutanea, aumento della sudorazione, prurito			Angioedema*, reazioni di fotosensibilità*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Debolezza muscolare, artralgia, problemi della schiena, crampi muscolari, mialgia, dolore agli arti			
Patologie renali e urinarie			Incontinenza*, enuresi, minzione frequente			Ritenzione urinaria*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Disfunzioni sessuali*	Irregolarità nel ciclo mestruale*, disturbi dell'eiaculazione, disfunzione erettile, ritardo mestruale			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento, irritabilità		Dolore al torace, alterazione delle sensazioni, stato di ebbrezza,			Edema periferico*

			sensazione di nervosismo, sensazione di rilassamento, stato confusionale, sindrome influenzale, sensazione di corpo estraneo, lentezza, senso di sete, debolezza, sindrome da astinenza da farmaco*.			
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Cadute, lesioni agli arti, sovradosaggio, incidenti stradali			
Esami diagnostici		Diminuzione di peso, aumento di peso	Aumento della bilirubina ematica			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 segnalato (vedere paragrafo 4.4). In molte delle segnalazioni spontanee per gli effetti avversi sul comportamento, i pazienti sono stati trattati in concomitanza con altri farmaci per il SNC e/o avevano mostrato problemi psichici preesistenti. I pazienti con problemi di personalità borderline, con una storia pregressa di comportamenti aggressivi o violenti, o che abusano di alcol o altre sostanze, possono essere a rischio di tali eventi. Reazioni di irritabilità, ostilità e pensieri invasivi sono stati segnalati a seguito dell'interruzione del trattamento con XANAX in pazienti con disturbo post-traumatico da stress.

Esperienza post-marketing

Diverse reazioni avverse da farmaco sono state evidenziate in associazione all'uso di XANAX a rilascio immediato dall'inizio della commercializzazione. A causa della natura spontanea delle segnalazioni degli eventi e della mancanza di controlli, non si può stabilire facilmente una relazione causale con l'uso di XANAX a rilascio immediato. In generale, il profilo di sicurezza di XANAX compresse a rilascio prolungato è simile a quello di XANAX a rilascio immediato. Gli eventi segnalati includono: aumenti dei livelli degli enzimi epatici, epatite, insufficienza epatica, sindrome di Stevens-Johnson, iperprolattinemia, ginecomastia e galattorrea.

Sintomi da sospensione

Sintomi da sospensione simili a quelli evidenziati con sedativi/ipnotici ed alcol si sono manifestati dopo la sospensione di benzodiazepine, alprazolam incluso. I sintomi possono variare da disforia lieve ed insonnia ad una

sintomatologia più grave che può includere crampi addominali e muscolari, vomito, sudorazione, tremori e convulsioni. Non è sempre facile distinguere tra nuovi segnali e sintomi da sospensione e la ricorrenza della malattia nei pazienti in fase di riduzione del dosaggio. La strategia a lungo termine per il trattamento di questi fenomeni varierà in relazione alla loro causa e all'obiettivo terapeutico. Se necessario, il controllo immediato dei sintomi da sospensione richiede la ripresa del trattamento a dosi di alprazolam sufficienti per eliminare i sintomi. È stato segnalato un insuccesso di altre benzodiazepine nel sopprimere completamente questi sintomi da sospensione. Questi insuccessi sono stati attribuiti ad un'incompleta tolleranza crociata, ma possono riflettere l'uso di un inadeguato regime di dosaggio delle benzodiazepine sostituite o gli effetti di farmaci assunti contemporaneamente (vedere Paragrafo 4.4).

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: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Esperienza clinica

Manifestazioni da sovradosaggio di alprazolam includono sonnolenza, disartria, alterato coordinamento, coma e depressione respiratoria. Come per altre benzodiazepine, sono stati riscontrati casi di decesso in associazione al solo sovradosaggio di alprazolam. Inoltre, sono state segnalati decessi accidentali in pazienti che avevano assunto una dose eccessiva con una combinazione di una singola benzodiazepina, alprazolam incluso, ed alcol; i tassi alcolici evidenziati in alcuni di questi pazienti sono risultati più bassi di quelli generalmente associati a morte accidentale indotta da alcol.

Trattamento generale del sovradosaggio

Il trattamento nei casi di sovradosaggio è principalmente a sostegno delle funzioni respiratorie e cardiovascolari.

Come in tutti i casi di sovradosaggio, la respirazione, la frequenza del polso e la pressione sanguigna devono essere monitorati. A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale, devono essere impiegati trattamenti di supporto generali; 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. Si devono somministrare liquidi per via endovenosa e deve essere mantenuta la pervietà delle vie respiratorie. Se si verifica ipotensione, questa può essere contrastata dall'uso di vasopressori. La dialisi è di supporto limitato.

Come per il trattamento del sovradosaggio intenzionale con altri farmaci, è bene considerare che possono essere stati ingeriti agenti multipli. 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, uno specifico antagonista del recettore benzodiazepinico è indicato per l'annullamento completo o parziale degli effetti sedativi delle benzodiazepine e può essere usato qualora un sovradosaggio da benzodiazepina sia accertato o presunto. Nella gestione della funzionalità respiratoria e cardiovascolare associate al sovradosaggio può essere usato in aggiunta il flumazenil.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Derivati benzodiazepinici, codice ATC: N05BA12

XANAX compresse a rilascio prolungato contiene alprazolam, un analogo triazolico della classe 1,4 delle benzodiazepine dei composti che agiscono sul sistema nervoso centrale.

Gli agenti che agiscono sul SNC della classe 1,4 delle benzodiazepine esercitano presumibilmente i loro effetti legandosi ai recettori stereospecifici presenti in diversi siti del sistema nervoso centrale. L'esatto meccanismo d'azione non è noto. Da un punto di vista clinico, tutte le benzodiazepine causano un'attività depressiva dose-correlata del sistema nervoso centrale che varia da una compromissione moderata della performance fino all'ipnosi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità media assoluta di alprazolam contenuto nello XANAX compresse a rilascio prolungato è di circa il 90% e la biodisponibilità relativa rispetto allo XANAX a rilascio immediato è del 100%. La biodisponibilità e la farmacocinetica di alprazolam a seguito di somministrazione di XANAX compresse a rilascio prolungato sono simili a quelle di XANAX a rilascio immediato, ad eccezione di una velocità di assorbimento più lento. La velocità di assorbimento più lenta determina una concentrazione plasmatica relativamente costante che si mantiene tra 5 ed 11 ore dalla somministrazione. La farmacocinetica di alprazolam e di due dei principali metaboliti attivi (4-idrossialprazolam e α -idrossialprazolam) sono lineari e le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali fino ad una dose giornaliera di 10 mg una volta al giorno. Gli studi in dose multipla indicano che il metabolismo e l'eliminazione di alprazolam sono simili per la formulazione a rilascio immediato ed a rilascio prolungato.

Il cibo influenza in modo significativo la biodisponibilità di XANAX compresse a rilascio prolungato. Un pasto ricco di grassi fino a 2 ore prima dalla somministrazione di XANAX Retard ha aumentato la C_{max} media di circa il 25%. L'effetto del pasto sul T_{max} è dipeso dal momento della giornata in cui il pasto è stato assunto, con una riduzione del T_{max} di circa 1/3 per i soggetti che hanno consumato il pasto immediatamente prima dell'assunzione del farmaco ed un aumento del T_{max} di circa 1/3 per i soggetti che hanno assunto il pasto un'ora prima o oltre dall'assunzione del farmaco. L'entità dell'esposizione (AUC) e l'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) non sono influenzate dai pasti.

Sono state osservate differenze significative nella velocità di assorbimento dell'alprazolam a rilascio prolungato in relazione al momento della giornata in cui il farmaco è stato assunto, con un aumento della C_{max} del 30% ed una riduzione del T_{max} di un'ora quando il farmaco è stato assunto la sera, rispetto a quando è stato assunto al mattino.

Distribuzione

Alprazolam *in vitro* si lega (80%) alle proteine sieriche dell'uomo. L'albumina sierica rappresenta la maggior parte del legame.

Biotrasformazione

Alprazolam viene ampiamente metabolizzato nell'uomo, principalmente dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4), a due metaboliti principali nel plasma: 4-idrossialprazolam e α -idrossialprazolam. Nell'uomo viene inoltre rilevato un benzofenone derivato dall'alprazolam. L'emivita dei due metaboliti è simile a quella di alprazolam. I parametri di farmacocinetica allo *steady-state* per i due metaboliti idrossilati dell'alprazolam (4-idrossialprazolam e α -idrossialprazolam) sono simili per la formulazione standard di alprazolam e per quella a rilascio prolungato, indicando che il metabolismo di alprazolam non viene modificato dalla velocità di assorbimento. Le concentrazioni plasmatiche del 4-idrossialprazolam e α -idrossialprazolam relative alle concentrazioni dell'alprazolam immodificato sono sempre inferiori rispetto al 10% e al 4%. Le potenze relative segnalate nelle sperimentazioni sul legame recettoriale delle benzodiazepine e nei modelli animali di inibizione indotta delle convulsioni sono rispettivamente pari a 0,20 e 0,66 per il 4-idrossialprazolam e α -idrossialprazolam. Tali concentrazioni così basse e le potenze inferiori del 4-idrossialprazolam

e α -idrossialprazolam suggeriscono come sia improbabile che questi metaboliti possano contribuire in modo considerevole agli effetti farmacologici dell'alprazolam. Il metabolita benzofenone è essenzialmente inattivo.

Eliminazione

Alprazolam ed i suoi metaboliti vengono escreti principalmente nelle urine. L'emivita di eliminazione plasmatica media di alprazolam a seguito di somministrazione di XANAX compresse a rilascio prolungato varia da 10,7-15,8 ore in soggetti adulti sani.

Popolazioni particolari di pazienti

Mentre non sono stati condotti studi di farmacocinetica con XANAX compresse a rilascio prolungato in popolazioni particolari di pazienti, si prevede che i fattori (come età, sesso di appartenenza, compromissione epatica o renale) che potrebbero modificare la farmacocinetica di alprazolam dopo somministrazione di compresse di XANAX a rilascio immediato non sono diversi da quelli riscontrabili con XANAX compresse a rilascio prolungato.

In diversi stati di malattia, tra cui alcolismo, compromissione della funzionalità epatica e renale, sono state osservate alterazioni nell'assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione delle benzodiazepine. Anche nei pazienti anziani sono state riscontrate delle alterazioni. In soggetti anziani sani è stata osservata un'emivita media di alprazolam pari a 16,3 ore (range 9,0-26,9 ore, n=16) rispetto alle 11,0 ore (range 6,5-15,8 ore, n=16) riscontrate in soggetti adulti sani. In pazienti con malattia epatica correlata ad alcolismo l'emivita di alprazolam è variata tra 5,8 e 65,3 ore (media 19,7 ore, n=17) rispetto ad un valore variabile da 6,3 a 26,9 ore (media=11,4 ore, n=17) in soggetti adulti sani. In un gruppo di soggetti obesi l'emivita di alprazolam è variata tra 9,9 e 40,4 ore (media=21,8 ore, n=12) rispetto all'intervallo riscontrato in soggetti sani pari a 6,3-15,8 ore (media=10,6 ore, n=12).

Per la somiglianza con altre benzodiazepine, si suppone che alprazolam subisca un passaggio attraverso la placenta e che venga escreto nel latte materno.

Gruppo etnico di appartenenza – le concentrazioni massime e l'emivita di alprazolam sono di circa il 15% e 25% maggiori nei soggetti di origine asiatica rispetto a quelli di origine caucasica.

Pazienti pediatrici – La farmacocinetica di alprazolam dopo somministrazione di XANAX Retard in pazienti pediatrici non è stata studiata.

Sesso di appartenenza – Il sesso di appartenenza non ha effetto sulla farmacocinetica di alprazolam.

Fumo di sigaretta – Le concentrazioni di alprazolam possono ridursi fino al 50% nei fumatori rispetto a non fumatori.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenesi, mutagenesi, compromissione della fertilità ed effetti sugli occhi

Non sono state riscontrate evidenze di potenziale carcinogeno durante i saggi biologici 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 evidenziato effetti mutageni *in vitro* nel DNA Damage/Alkaline Elution Test o nel test di Ames.

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.

Altri studi sugli animali

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 comparse prima di 11 mesi dall'inizio del trattamento

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato, ipromellosa, silice anidra colloidale, magnesio stearato.

Le compresse da 0,5 e da 2 mg contengono anche Indigotina (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

XANAX 0,5 mg compresse a rilascio prolungato: confezioni da 20, 30, 40, 60, 100 compresse

XANAX 1 mg compresse a rilascio prolungato: confezioni da 2, 10, 20, 30, 40, 60, 100 compresse

XANAX 2 mg compresse a rilascio prolungato: confezioni da 10, 20, 30, 60, 100 compresse

XANAX 3 mg compresse a rilascio prolungato: confezioni da 10, 20, 30, 40, 100 compresse

Le compresse a rilascio prolungato di alprazolam sono confezionate in blister di alluminio/PA

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione 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

Viatrix Pharma S.r.l.

Via Vittor Pisani 20

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

Xanax	0,5 mg compresse a rilascio prolungato – 20 compresse	AIC n.	025980133
Xanax	0,5 mg compresse a rilascio prolungato – 30 compresse	AIC n.	025980145
Xanax	0,5 mg compresse a rilascio prolungato – 40 compresse	AIC n.	025980158
Xanax	0,5 mg compresse a rilascio prolungato – 60 compresse	AIC n.	025980160
Xanax	0,5 mg compresse a rilascio prolungato – 100 compresse	AIC n.	025980172
Xanax	1 mg compresse a rilascio prolungato – 2 compresse	AIC n.	025980184
Xanax	1 mg compresse a rilascio prolungato – 10 compresse	AIC n.	025980196
Xanax	1 mg compresse a rilascio prolungato – 20 compresse	AIC n.	025980208
Xanax	1 mg compresse a rilascio prolungato – 30 compresse	AIC n.	025980210
Xanax	1 mg compresse a rilascio prolungato – 40 compresse	AIC n.	025980222
Xanax	1 mg compresse a rilascio prolungato – 60 compresse	AIC n.	025980234
Xanax	1 mg compresse a rilascio prolungato – 100 compresse	AIC n.	025980246
Xanax	2 mg compresse a rilascio prolungato – 10 compresse	AIC n.	025980259
Xanax	2 mg compresse a rilascio prolungato – 20 compresse	AIC n.	025980261
Xanax	2 mg compresse a rilascio prolungato – 30 compresse	AIC n.	025980273
Xanax	2 mg compresse a rilascio prolungato – 60 compresse	AIC n.	025980285
Xanax	2 mg compresse a rilascio prolungato – 100 compresse	AIC n.	025980297
Xanax	3 mg compresse a rilascio prolungato – 10 compresse	AIC n.	025980309
Xanax	3 mg compresse a rilascio prolungato – 20 compresse	AIC n.	025980311
Xanax	3 mg compresse a rilascio prolungato – 30 compresse	AIC n.	025980323
Xanax	3 mg compresse a rilascio prolungato – 40 compresse	AIC n.	025980335
Xanax	3 mg compresse a rilascio prolungato – 100 compresse	AIC n.	025980347

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 maggio 2009

Data del rinnovo più recente: 1 giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2024

Prodotto	A.I.C. n.	Classificazione SSN	Prezzo al pubblico	Regime di Fornitura
XANAX 0,5 mg 30 compresse a rilascio prolungato	025980145	C	13,70 €	Medicinale soggetto a prescrizione medica - Ricetta Ripetibile (RR)
XANAX 1 mg 30 compresse a rilascio prolungato	025980210	C	18,80 €	

**XANAX 2 mg 30 compresse a rilascio
prolungato**

025980273

C

30,70 €

**XANAX 3 mg 30 compresse a rilascio
prolungato**

025980323

C

45,00 €