

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alprazolam Mylan 0,25 mg comprimidos EFG  
Alprazolam Mylan 0,5 mg comprimidos EFG  
Alprazolam Mylan 1 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 0,25 mg de alprazolam.  
Cada comprimido contiene 0,5 mg de alprazolam.  
Cada comprimido contiene 1 mg de alprazolam.

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido de 0,25 mg contiene 92,77 mg de lactosa monohidrato.  
Cada comprimido de 0,5 mg contiene 92,47 mg de lactosa monohidrato.  
Cada comprimido de 1 mg contiene 92,00 mg de lactosa monohidrato.  
Cada comprimido contiene 0,1 mg de benzoato de sodio.

Para ver lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos blancos, ovalados marcados con “AL ranura 0.25” en una cara y con “G” en la otra.

Comprimidos rosas, ovalados marcados con “AL ranura 0.5” en una cara y con “G” en la otra.

Comprimidos celestes, ovalados marcados con “AL ranura 1.0” en una cara y con “G” en la otra.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático a corto plazo de los trastornos por ansiedad generalizada.

Alprazolam Mylan sólo está indicado cuando la afección es grave, el paciente se ve incapacitado o padece angustia extrema.

Como con el resto de benzodiazepinas el médico debe tener en cuenta que en tratamientos prolongados puede aparecer dependencia.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Adultos (más de 18 años)

La dosis habitual para el tratamiento de trastornos por ansiedad generalizada es de 0,25 mg a 0,5 mg tres veces al día, aumentando, si es necesario, en intervalos de 3 a 4 días hasta un máximo de 3 mg diarios.

#### Pacientes de edad avanzada

Como con otras benzodiazepinas, la eliminación del fármaco está reducida en este grupo de población, existiendo por tanto una sensibilidad incrementada al fármaco.

En pacientes de edad avanzada el tratamiento debe iniciarse con una dosis baja de 0,25 mg, de dos a tres veces al día. La dosis se incrementará paulatinamente en no más de 0,5 mg cada tres días.

En pacientes de edad avanzada de constitución fuerte la dosis máxima será de 1,5 mg al día.

En pacientes de edad avanzada de constitución débil la dosis máxima será de 0,75 mg al día.

#### Pacientes con enfermedad debilitante, o pacientes con alteraciones de la función renal

En pacientes con enfermedad debilitante, o pacientes con alteraciones de la función renal y/o hepática también es necesaria precaución al establecer la dosis inicial y se recomiendan dosis iniciales bajas de 0,75 a 1,5 mg al día, dependiendo del grado de debilidad o alteración.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de alprazolam en niños y adolescentes menores de 18 años; por lo tanto el uso de alprazolam no está recomendado.

#### **Advertencia posológica importante**

La dosis óptima de alprazolam deberá determinarse individualmente en base a la gravedad de los síntomas y a la respuesta individual del paciente. Se recomienda seguir el principio general de administrar la mínima dosis eficaz. Los incrementos de dosis se harán con precaución. Se aconseja incrementar inicialmente las dosis que se administran por la noche antes de aumentar las dosis diurnas.

En general, los pacientes que no hayan recibido previamente ningún tratamiento psicótropro necesitarán dosis más bajas, así como aquellos con antecedentes de alcoholismo crónico.

#### Discontinuación

La retirada del tratamiento se hará gradualmente, disminuyendo la dosis de forma progresiva. Esto es especialmente importante cuando el tratamiento ha sido prolongado ya que, en este caso las reacciones de retirada son más probables. Se recomienda reducir la dosis diaria de alprazolam con un máximo de 0,5 mg cada tercer día. En algunos pacientes, puede ser necesaria una interrupción aún más prolongada.

#### Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser tan corta como sea posible. Deben evaluarse de forma regular el estado del paciente y la necesidad de continuar con el tratamiento, sobre todo si el paciente no presenta sintomatología.

La duración del tratamiento no debe ser superior, por regla general, a 8-12 semanas incluyendo el periodo de supresión del medicamento.

En ciertos casos puede ser necesaria una prolongación del período de tratamiento, que no podrá realizarse sin la evaluación del estado del paciente por parte del médico.

Al iniciar el tratamiento, puede ser útil informar a los pacientes de la duración limitada del mismo, de su retirada gradual, y de que pueden producirse efectos de rebote tras la supresión (ver sección 4.4).

El riesgo de dependencia puede aumentar con la dosis y la duración del tratamiento. Por lo tanto, se debe utilizar la dosis efectiva más baja posible y la duración adecuada y se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento (ver sección 4.4).

### Forma de administración

Los comprimidos de alprazolam son para administración vía oral.

### **4.3. Contraindicaciones**

Alprazolam está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo, benzodiazepinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Las benzodiazepinas también están contraindicadas en pacientes con miastenia gravis, insuficiencia respiratoria grave, síndrome de apnea del sueño e insuficiencia hepática grave.

Intoxicación aguda por alcohol u otros agentes activos sobre el SNC.

Glaucoma agudo de ángulo cerrado.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Riesgo del uso concomitante de opioides:

El uso concomitante de alprazolam y opioides puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de sedantes como las benzodiazepinas o fármacos relacionados como alprazolam con opioides se debe reservar para pacientes que no pueden recibir opciones de tratamiento alternativas. Si se toma la decisión de prescribir comprimidos de alprazolam de forma concomitante con opioides, se debe utilizar la dosis mínima efectiva; además, la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible (consulte también la recomendación general de dosis en la sección 4.2).

Se deberá realizar un seguimiento minucioso de los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores (si procede) para que estén al tanto de estos síntomas (consulte la sección 4.5).

#### Tolerancia

La utilización repetida durante algunas semanas de benzodiazepinas puede producir cierta pérdida de eficacia de sus efectos hipnóticos.

#### Dependencia

El uso de benzodiazepinas puede conducir a una dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia no sólo aumenta con la dosis y duración del tratamiento, sino que es también mayor en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol y drogas o con trastornos de la personalidad pronunciada. La farmacodependencia puede aparecer también en dosis terapéuticas y/o en pacientes sin factores de riesgo individualizado. Hay un aumento del riesgo de dependencia con el uso combinado de benzodiazepinas, independientemente de la indicación ansiolítica o hipnótica. El abuso de drogas es un riesgo conocido de alprazolam y de otras benzodiazepinas, y por tanto debe vigilarse a los pacientes que reciban alprazolam. Alprazolam puede ser susceptible de abuso. Se han notificado muertes relacionadas con sobredosis cuando se abusa de alprazolam junto con otros depresores del SNC, incluidos los opioides, otras benzodiazepinas y el alcohol. Estos riesgos deben tenerse en cuenta al prescribir o dispensar alprazolam. Para reducir estos riesgos se debe usar la dosis adecuada más baja y se debe informar a los pacientes sobre la conservación y eliminación más adecuada de los medicamentos no utilizados (ver sección 4.2, 4.8 y 4.9).

Una vez que se ha desarrollado una dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de abstinencia. Éstos pueden incluir distonía, trastornos del sueño, cefaleas, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En casos graves pueden aparecer los siguientes síntomas: desrealización, alteraciones de la percepción de la realidad, despersonalización, hiperacusia, aturdimiento y hormigueo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al sonido y al

contacto físico, alucinaciones o crisis epilépticas, espasmos estomacales, calambres musculares, vómitos, sudoración, temblores y convulsiones. (Ver secciones 4.2 y 4.8).

#### Ansiedad de rebote

Durante la retirada del tratamiento puede producirse un aumento transitorio de los síntomas que condujeron al tratamiento con benzodiazepinas. Este aumento puede ir acompañado de otros síntomas, incluyendo cambios de humor, ansiedad, o trastornos del sueño e intranquilidad. Dado que el riesgo de aparición de estos fenómenos de abstinencia es mayor después de la interrupción brusca del tratamiento, se recomienda que la dosis se reduzca gradualmente.

#### Amnesia

Las benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada. Este fenómeno se produce, con mayor frecuencia, varias horas después de la toma del fármaco, por lo tanto, para reducir los riesgos, los pacientes deben asegurarse de que podrán tener un sueño ininterrumpido durante 7-8 horas después de la toma del fármaco.

#### Reacciones psiquiátricas y ‘paradójicas’

Con el uso de benzodiazepinas pueden aparecer reacciones tales como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, confusión, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, conducta inadecuada y otros efectos adversos sobre la conducta. En estos casos, se interrumpirá el tratamiento. Es más probable que ocurra en niños y ancianos.

En pacientes con alteraciones de la personalidad deben extremarse las precauciones antes de recomendar el uso de benzodiazepinas.

### **Grupos específicos de pacientes**

#### Pacientes con insuficiencia pulmonar crónica

Alprazolam se administrará con precaución a pacientes con insuficiencia pulmonar crónica. En este caso, debido al riesgo de depresión respiratoria y apnea, se recomienda una dosis baja.

#### Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Se administrará también con precaución a pacientes con insuficiencia renal leve o insuficiencia hepática moderada. La posología deberá reducirse. Las benzodiazepinas no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática severa ya que pueden precipitar encefalopatías.

#### Pacientes de edad avanzada y debilitados

Las benzodiazepinas y productos relacionados deben usarse con precaución en pacientes de edad avanzada, debido al riesgo de sedación y/o debilidad musculoesquelética que puede provocar caídas, a menudo con consecuencias graves en esta población. En pacientes de edad avanzada y/o debilitados se recomienda usar la menor dosis efectiva para evitar el desarrollo de ataxia o sedación excesiva (ver sección 4.2).

#### Población pediátrica

La seguridad y eficacia de alprazolam no ha sido establecida en niños y adolescentes menores de 18 años; por lo tanto el uso de alprazolam no es recomendable.

#### Pacientes psicóticos

Alprazolam no se recomienda como tratamiento de elección para pacientes psicóticos.

#### Pacientes con depresión

En pacientes con depresión mayor o ansiedad asociada a depresión, las benzodiazepinas y fármacos tipo benzodiazepinas no deben utilizarse solas para tratar la depresión, ya que pueden precipitar o aumentar el riesgo de suicidio. Alprazolam se debe utilizar con precaución y la duración del tratamiento debe ser limitada en pacientes con signos y síntomas de un trastorno depresivo o tendencia al suicidio. Se han notificado casos de hipomanía y manía en pacientes tratados con alprazolam.

### Alcoholismo o drogadicción

Las benzodiazepinas se administrarán con extremada precaución a pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción (ver sección 4.5).

### Sedación

Alprazolam puede tener efectos sedantes. Este efecto está potenciado por el alcohol (ver secciones 4.5 y 4.7).

### Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser tan corta como sea posible (ver sección 4.2), pero no debería exceder las 8-12 semanas, incluyendo la fase de suspensión gradual del tratamiento. La prolongación de este periodo no debe llevarse a cabo sin una reevaluación de la situación.

Puede ser útil informar al paciente cuando se inicia el tratamiento de que va a ser de duración limitada, y explicar con precisión cómo la dosis se irá reduciendo progresivamente. Por otra parte, es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de la aparición de fenómenos de rebote durante la suspensión del tratamiento, minimizando así la ansiedad en caso de producirse dichos síntomas de rebote. Hay indicaciones de que en caso de las benzodiazepinas con una duración corta de acción, se pueden manifestar fenómenos de abstinencia en el intervalo de dosificación, especialmente cuando la dosis es alta.

Cuando se utilizan benzodiazepinas de larga duración, es importante advertir sobre el cambio a benzodiazepinas de corta duración, ya que se pueden desarrollar síntomas de abstinencia.

### Lactosa

Los comprimidos de alprazolam contienen lactosa monohidrato (ver sección 2). Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa total o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente “exento de sodio”.

### Benzoato de sodio

Este medicamento contiene 0,1 mg de benzoato de sodio por comprimido.

El benzoato de sodio puede incrementar la ictericia (coloración amarillenta de piel y ojos) en recién nacidos (hasta 4 semanas de edad).

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Alcohol y otros depresores del SNC

Las benzodiazepinas producen un efecto aditivo cuando se administran conjuntamente con alcohol u otros depresores del SNC. La ingesta de alcohol durante el tratamiento con benzodiazepinas no es recomendable.

Se debe tener especial cuidado con los medicamentos para depresión respiratoria como los opioides (analgésicos, antitusivos, tratamientos sustitutivos), sobre todo en pacientes de edad avanzada.

Alprazolam se debe utilizar con precaución cuando se combina con otros depresores del SNC. El uso de alprazolam junto con antipsicóticos (neurolépticos), ansiolíticos o sedantes, algunos agentes antidepressivos, opiáceos, anticonvulsivos, sedantes, o antihistamínicos H1, puede provocar un aumento del efecto depresivo central. Los hipnóticos, antiepilépticos, anestésicos y clonidina potencian el efecto sedante de manera similar.

### *Opioides:*

El uso concomitante de opioides con sedantes, como las benzodiazepinas o fármacos relacionados como alprazolam, aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor añadido en el SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben limitarse (consulte la sección 4.4).

Con clozapina existe un riesgo incrementado de paro cardíaco y/o respiratorio, ya que aumenta la cantidad de alprazolam. No está claro si se puede prevenir el paro cardíaco y/o respiratorio mediante el ajuste de la dosis.

En el caso de analgésicos narcóticos también podría potenciarse la euforia y producir más dependencia psicológica.

### Interacciones farmacocinéticas

Se pueden producir interacciones farmacocinéticas cuando se administra alprazolam junto con otros medicamentos que inhiben el metabolismo de la enzima CYP3A4 hepática, aumentando los niveles plasmáticos de alprazolam.

La administración de alprazolam junto con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4, como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol, posaconazol o voriconazol), inhibidores de la proteasa, o algunos macrólidos (eritromicina, claritromicina o telitromicina) debe hacerse con precaución y reduciendo sustancialmente la dosis considerada.

### Antiepilépticos

Carbamazepina, fenitoína, rifampicina y otras sustancias que inducen el CYP3A4 aumentan la velocidad de eliminación de alprazolam. La administración concomitante de estas sustancias puede reducir el efecto terapéutico de alprazolam.

Aquellos productos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (especialmente el citocromo P450 3A4), como cimetidina, claritromicina, clozapina, diltiazem, eritromicina, fluoxetina, fluvoxamina, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, ritonavir y zumo de pomelo, pueden incrementar la concentración de alprazolam y aumentar su actividad. Datos de estudios clínicos, estudios in-vivo con alprazolam y estudios clínicos con drogas con un metabolismo similar han demostrado varios grados de interacción y la posible interacción entre alprazolam y otros productos. De acuerdo con el grado de interacción y el tipo de dato disponible, se recomienda:

Las concentraciones plasmáticas de imipramina y desipramina en el estado estacionario se incrementan con la administración concomitante de alprazolam.

Debe considerarse una reducción en la dosis de alprazolam durante el tratamiento concomitante con nefazodona, fluvoxamina, cimetidina y con zumo de uva ya que la vida media del alprazolam se incrementa con estos fármacos.

La administración concomitante con fluoxetina, propoxifeno, anticonceptivos orales, sertralina, diltiazem o antibióticos macrólidos como eritromicina y troleandomicina debe hacerse con precaución.

### Interacciones relacionadas con los inhibidores de la proteasa VIH

Las interacciones relacionadas con los inhibidores de la proteasa VIH (ej.: ritonavir) y alprazolam son complejas y dependientes del tiempo. Baja dosis de ritonavir reduce el aclaramiento de alprazolam, prolonga su semivida de eliminación y aumenta los efectos clínicos, sin embargo, exposiciones prolongadas de ritonavir induce el CYP3A compensando su inhibición. Esta interacción requiere ajuste de dosis o discontinuación del tratamiento con alprazolam.

### Digoxina

Se han notificado concentraciones de digoxina aumentadas en plasma con el uso concomitante de 1 mg de alprazolam al día, sobre todo en pacientes de edad avanzada (> 65 años). Por lo tanto, los pacientes que estén siendo tratados de forma concomitante con alprazolam y digoxina, deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar posibles síntomas de toxicidad por digoxina.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Alprazolam no debe utilizarse en el embarazo a no ser que haya una clara necesidad.

Una gran cantidad de datos basados en estudios de cohortes indican que durante el primer trimestre de embarazo no existe relación entre el uso de benzodiazepinas y un aumento del riesgo de malformación mayor del feto. Sin embargo, se sospecha que alprazolam causa malformaciones congénitas graves cuando se administra durante el primer trimestre del embarazo. Además, algunos estudios epidemiológicos de casos y controles han encontrado un elevado riesgo de aparición de fisuras orales en el feto. Los datos indicaron que el riesgo de tener un bebé con una fisura oral después de la exposición materna a benzodiazepinas es menor a 2 entre 1000. La tasa esperada para estos defectos en la población en general, es de aproximadamente 1 entre 1000.

El tratamiento con benzodiazepinas a dosis elevadas, durante el segundo y/o tercer trimestre de embarazo, ha revelado una disminución de los movimientos fetales activos y una variabilidad del ritmo cardiaco del feto.

Cuando el tratamiento, por razones médicas, tiene que ser administrado durante el último trimestre del embarazo, incluso a dosis bajas, se puede observar el síndrome del niño flojo (hipotonía axial), o problemas de succión que conducen a una pobre ganancia de peso. Estos signos son reversibles pero pueden durar de 1 a 3 semanas de acuerdo a la vida media del producto. En dosis altas, puede aparecer depresión respiratoria o apnea e hipotermia en el recién nacido. Por otra parte, síntomas de abstinencia neonatal con hiperexcitabilidad, agitación y el temblor se pueden observar unos pocos días después del nacimiento, incluso si no hay síndrome infantil flojo. La aparición de los síntomas de abstinencia después del nacimiento depende de la vida media de la sustancia.

Si el tratamiento de alprazolam es necesario durante la última parte del embarazo, las dosis altas deben ser evitadas y los síntomas de abstinencia y/o síndrome infantil flojo deben ser monitorizados en los recién nacidos.

##### Lactancia

Alprazolam se excreta en la leche materna a un nivel bajo. Alprazolam no se recomienda durante la lactancia.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Alprazolam puede causar sedación, amnesia, y afectación de la concentración y de la función muscular pueden alterar la capacidad para conducir o trabajar con maquinaria. Debe advertirse a los pacientes de este riesgo y debe recomendárseles no utilizar maquinaria ni conducir durante el tratamiento. Estos efectos están potenciados por el alcohol. Un número de horas de sueño insuficiente puede potenciar la falta de agudeza (ver sección 4.5).

#### **4.8. Reacciones adversas**

La reacción adversa más frecuente es la somnolencia, que le ocurre al 10 % de las personas tratadas, pero que normalmente disminuye pasados unos días o reduciendo la dosis.

Las siguientes reacciones adversas se han observado y notificado durante el tratamiento con alprazolam con las siguientes frecuencias: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

MedDRA Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones del sistema respiratorio superior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Mayor tendencia a desarrollar cardenales
	Frecuencia no conocida	Agranulocitosis
Trastornos endocrinos	Frecuencia no conocida	Hiperprolactinemia
Trastornos del metabolismo y nutrición	Frecuentes	Aumento del apetito, disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad, depresión <sup>1</sup> , alteraciones del sueño
	Frecuentes	Aumento o disminución de la libido, despersonalización, insomnio, nerviosismo, pérdida del sentido de la realidad, miedo, confusión, desorientación, estado mental depresivo, ansiedad
	Poco frecuentes	Alteración del sueño, agitación, locuacidad, impulsividad, ira, conducta agresiva, alucinaciones, manía, retraso psicomotor, pesadillas, inquietud, bradifrenia, euforia, anhedonia, anorgasmia, trastornos afectivos, trastorno de pánico, dependencia al fármaco
	Frecuencia no conocida	Reacciones paradójicas <sup>2</sup> , comportamiento hostil, hipomanía, pensamientos anormales, estado de alerta excesivo, cambios en la libido, abuso de drogas*
Trastornos del Sistema Nervioso	Muy frecuentes	Cefalea, somnolencia, pérdida de memoria, mareos, disartria, ataxia, sedación
	Frecuentes	Parestesia, discinesia, coordinación anormal, temblores, alteración del equilibrio, dificultad para concentrarse, hipersomnía, letargia
	Poco frecuentes	Síncope, amnesia <sup>3</sup> , convulsiones, torpeza, alteración del sentido del gusto, crisis epilépticas, estupor
	Frecuencia no conocida	Acatisia, trastornos cognitivos, trastornos vasomotores, manifestaciones autonómicas, distonía, hiperactividad
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa
	Poco frecuentes	Visión doble, trastornos visuales



<b>MedDRA</b> <b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Acúfenos
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Palpitaciones
	Frecuencia no conocida	Taquicardia
Trastornos vasculares	Frecuentes	Sofocos
	Frecuencia no conocida	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Congestión nasal, hiperventilación
	Frecuencia no conocida	Obstrucción de vías respiratorias
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Sequedad de boca, estreñimiento
	Frecuentes	Aumento de la secreción salival, vómitos, malestar abdominal, diarrea, náuseas, dolor abdominal
	Frecuencia no conocida	Reducción de la secreción salival
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Función hepática anormal, ictericia, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Hiperhidrosis, dermatitis, prurito
	Poco frecuentes	Erupción
	Frecuencia no conocida	Reacciones cutáneas alérgicas, angioedema, fotosensibilidad
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Sacudidas musculares, espasmos musculares, dolor de espalda, artralgia, mialgia
	Poco frecuentes	Rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, dolor en las extremidades
	Frecuencia no conocida	Tono muscular anormal
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Incontinencia, enuresis, polaquiuria
	Frecuencia no conocida	Retención urinaria, dificultad para orinar
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Disfunción sexual
	Poco frecuentes	Dificultades en la eyaculación, disfunción eréctil, trastornos menstruales
Trastornos generales y	Muy frecuentes	Cansancio

MedDRA Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Edema, astenia, dolor torácico
	Poco frecuentes	Sensación anormal, trastorno de la marcha, sensación de embriaguez, sensación de nerviosismo/tensión, sensación de relajación, resaca, síntomas similares a la gripe, sensación de irrealidad, apatía, sed, síndrome de abstinencia de fármacos*
	Frecuencia no conocida	Sensación de calor, edema periférico
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de peso, pérdida de peso
	Poco frecuentes	Bilirrubina elevada
	Frecuencia no conocida	Aumento de la presión intraocular
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Riesgo de accidentes de tráfico
	Poco frecuentes	Caídas, lesiones en las extremidades, sobredosis

\*Reacciones adversas identificadas tras la comercialización

El uso de benzodiazepinas (incluso a dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de una dependencia física: la interrupción del tratamiento puede dar lugar al síndrome de abstinencia o de rebote. Puede producirse dependencia psíquica. Se ha notificado abuso de benzodiazepinas (ver sección 4.4). Si se interrumpe el tratamiento bruscamente, puede conducir a disforia leve, trastornos del sueño y convulsiones.

<sup>1</sup>Depresión: el uso de benzodiazepinas puede desenmascarar una depresión preexistente.

<sup>2</sup>Reacciones ‘paradójicas’ al fármaco: con el uso de benzodiazepinas o fármacos similares pueden aparecer reacciones tales como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ideas delirantes, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, conducta inadecuada y otros efectos adversos sobre la conducta. Pueden ser graves con este producto. Estas reacciones son más frecuentes en pacientes de edad avanzada.

<sup>3</sup>Amnesia: Puede desarrollarse una amnesia anterógrada al utilizar dosis terapéuticas, siendo mayor el riesgo al incrementar la dosis. Los efectos amnésicos pueden asociarse a conductas inadecuadas (ver sección 4.4).

Efectos de comportamiento negativo: en muchos de los casos que se ha informado espontáneamente de efectos de comportamiento negativo, los pacientes estaban recibiendo otros medicamentos para el SNC de forma concomitante, y/o además tenían condiciones psiquiátricas subyacentes. Aquellos pacientes con antecedentes de desórdenes de personalidad, historias previas de violencia o comportamiento agresivo, o con problemas de abuso de alcohol o sustancias, tienen mayor riesgo de padecer estos efectos. Se han comunicado casos de irritabilidad, hostilidad y pensamientos intrusivos durante la discontinuación de alprazolam en pacientes con desórdenes de estrés post-traumático.

Síntomas de retirada: los síntomas de retirada se producen tras una rápida disminución o discontinuación brusca de benzodiazepinas incluyendo alprazolam. Estos síntomas pueden ir desde una disforia e insomnio hasta síndromes mayores como calambres musculares y abdominales, vómitos, sudoración, temblores y

convulsiones. Además los ataques de retirada han ocurrido tras una rápida disminución o discontinuación brusca del tratamiento con alprazolam.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

### **4.9. Sobredosis**

Al igual que con otras benzodiazepinas, la sobredosis no debería suponer un riesgo vital a no ser que se hayan combinado con otros depresores del SNC (incluyendo el alcohol).

Para el tratamiento de una sobredosis con cualquier medicamento deberá tenerse en cuenta la posibilidad de que se hayan ingerido varios fármacos.

En todos los casos de sobredosificación deben monitorizarse la respiración, el pulso y la presión arterial y en caso necesario instaurarse las medidas necesarias. Deben administrarse fluidos intravenosos y debe mantenerse una ventilación pulmonar adecuada.

Tras sobredosis con benzodiazepinas orales se recomienda inducir el vómito (dentro de la hora siguiente a la ingesta del fármaco) si el paciente está consciente o efectuar un lavado gástrico con protección adecuada de las vías respiratorias si está inconsciente. Si el vaciado del estómago no supone ninguna ventaja, se administrará carbón activo para reducir la absorción y, si es necesario, se debe dejar en el estómago y no inducir el vómito ni proporcionar un laxante.

Debe prestarse atención especial a las funciones respiratoria y cardiovascular.

Los experimentos realizados con animales han sugerido que la diuresis forzada o la hemodiálisis son probablemente de poca utilidad en el tratamiento de la sobredosificación y por tanto, no se debe utilizar.

Las manifestaciones de sobredosis por benzodiazepinas incluyen varios grados de depresión del SNC que van desde somnolencia a coma. En casos leves, los síntomas incluyen somnolencia, confusión mental y letargia; en casos más graves, los síntomas incluyen ataxia, hipotonía, hipotensión y depresión respiratoria, raras veces coma y muy raramente muerte.

El flumacenil puede ser útil como antídoto. Flumacenil se puede usar para complementar el tratamiento de los efectos respiratorios y cardiovasculares causados por la sobredosis, sin embargo, el antagonismo del flumacenil sobre los efectos de las benzodiazepinas puede inducir alteraciones neurológicas (convulsiones).

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: ansiolíticos derivados de la benzodiazepina.  
Código ATC: N05BA12

Alprazolam es una triazolobenzodiazepina.

Las benzodiazepinas potencian la actividad de los receptores del GABA dando lugar a la inhibición de la función nerviosa.

Alprazolam presenta propiedades sedantes, hipnóticas y ansiolíticas, así como efecto anticonvulsivante y relajantes musculares de acción central.

## Mecanismo de acción

## Efectos farmacodinámicos

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

El alprazolam se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal tras la administración oral. La concentración plasmática máxima se obtiene al cabo de 1-2 horas.

#### Distribución

Alprazolam se fija en un 70-80% a proteínas plasmáticas. Se metaboliza sobre todo en el hígado a  $\alpha$ -hidroxialprazolam y a un derivado benzofenónico.

#### Metabolismo o Biotransformación

Los hidroximetabolitos poseen cierta actividad farmacológica; se ha comunicado que la actividad del  $\alpha$ -hidroxialprazolam es por lo menos la mitad de la actividad de alprazolam. Sin embargo los niveles plasmáticos, son bajos.

#### Eliminación

Alprazolam se excreta principalmente por la orina como fármaco inalterado y en forma de metabolitos. La vida media plasmática es de 10 - 12 horas, la eliminación es más lenta en los pacientes ancianos, con una variabilidad entre 6,3-26,9 horas.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Alprazolam no fue mutagénico en el test de Ames *in vitro*. Alprazolam no produjo aberraciones cromosómicas en el test *in vivo* del micronúcleo en ratas hasta con la dosis más alta estudiada de 100 mg/kg, que es 500 veces mayor que la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 10 mg/día.

No se observó evidencia de potencial carcinogénico durante los estudios de 2 años de duración con alprazolam en ratas a dosis de hasta 30 mg/kg/día (150 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 10 mg/día) y en ratones a dosis de hasta 10 mg/kg/día (50 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 10 mg/día).

Alprazolam no tiene efectos adversos sobre la fertilidad en ratas hembras o machos, hasta con la dosis más alta estudiada de 5 mg/kg/día, que es 25 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 10 mg/día pero, administrado a dosis relativamente altas a animales durante la gestación, puede retardar el desarrollo del feto. Cuando se administró alprazolam por vía oral a ratas a dosis de 3, 10 y 30 mg/kg/día (de 15 a 150 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 10 mg/día) durante 2 años, se observó una tendencia hacia un incremento, relacionado con la dosis, en el número de cataratas (en hembras) y de vascularización corneal (en machos). Estas lesiones no aparecieron hasta después de 11 meses de tratamiento.

Se observaron convulsiones en un estudio de toxicidad con dosis repetidas en perros (12 meses) y con dosis orales altas, y en algunos casos, éstos fueron fatales. No se ha determinado la relevancia de esto en humanos.

La exposición prenatal de ratones y ratas a benzodiazepinas, incluido alprazolam, se asocia a cambios posteriores de la conducta. La extrapolación de estos efectos a la especie humana no se ha determinado.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Alprazolam Mylan 0,25 mg:

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Almidón de maíz  
Benzoato de sodio (E-211)  
Docusato de sodio  
Povidona  
Sílice coloidal anhidra  
Almidón glicolato sódico de patata (almidón de patata)  
Estearato de magnesio

#### Alprazolam Mylan 0,5 mg:

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Almidón de maíz  
Benzoato de sodio (E-211)  
Docusato de sodio  
Povidona  
Sílice coloidal anhidra  
Almidón glicolato sódico de patata (almidón de patata)  
Estearato de magnesio  
Carmín de índigo (E-132)  
Eritrosina (E-127)

#### Alprazolam Mylan 1 mg:

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Almidón de maíz  
Benzoato de sodio (E-211)  
Docusato de sodio  
Povidona  
Sílice coloidal anhidra  
Almidón glicolato sódico de patata (almidón de patata)  
Estearato de magnesio  
Carmín de índigo (E-132)

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de polipropileno con tapón de seguridad de polietileno.  
Contenido del envase: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, y 100.

Blísteres de cloruro de polivinilo (PVC) transparentes o verdes/lámina de aluminio.  
Contenido del envase: 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84 y 100.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
C/ Plom, 2-4, 5ª planta  
08038 - Barcelona  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Alprazolam Mylan 0,25 mg comprimidos EFG: 61809  
Alprazolam Mylan 0,5 mg comprimidos EFG: 61810  
Alprazolam Mylan 1 mg comprimidos EFG: 61811

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Alprazolam Mylan 0,25 mg comprimidos EFG:  
Fecha de la primera autorización: 11/diciembre/1997  
Fecha de la última renovación: 16/agosto/2011

Alprazolam Mylan 0,5 mg comprimidos EFG:  
Fecha de la primera autorización: 09/diciembre/1997  
Fecha de la última renovación: 16/agosto/2011

Alprazolam Mylan 1 mg comprimidos EFG:  
Fecha de la primera autorización: 09/diciembre/1997  
Fecha de la última renovación: 16/agosto/2011

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

09/2020