

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alprazolam Mylan 2 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2 mg de alprazolam.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 154,5 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido blanco, circular, ranurado en cruz.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ansiedad.

Alprazolam está indicado en el tratamiento de trastornos por ansiedad generalizada y en el tratamiento de trastornos por angustia con o sin agorafobia.

Las benzodiazepinas sólo están indicadas para el tratamiento de un trastorno intenso, que limita la actividad del paciente o le somete a una situación de estrés importante.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis óptima de alprazolam deberá ser determinada individualmente en base a la gravedad de los síntomas y a la respuesta individual del paciente. La dosis usual satisfará las necesidades de la mayoría de los pacientes.

En aquellos que necesiten dosis más altas, éstas se incrementarán paulatinamente para evitar los efectos secundarios. En general, los pacientes que no hayan recibido previamente medicación psicotrópica, necesitarán dosis más bajas que los ya tratados anteriormente con tranquilizantes menores, antidepresivos o hipnóticos, o aquellos con antecedentes de alcoholismo crónico.

Se recomienda seguir el principio general de utilizar la dosis efectiva más baja para evitar el desarrollo de sedación excesiva o ataxia. Se debe evaluar a los pacientes periódicamente, hacer los ajustes de dosis necesarios y analizar la necesidad de continuar el tratamiento, especialmente si el paciente carece de síntomas. No debe excederse la dosis máxima.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible. Se deberá reevaluar al paciente a intervalos regulares, incluyendo la necesidad de continuar el tratamiento especialmente en aquellos pacientes libres de síntomas. De forma general, la duración total del tratamiento no debe superar las 8-12 semanas, incluyendo la retirada gradual del mismo.

En ciertos casos, puede ser necesario prolongar el tratamiento más allá del periodo recomendado; dicha decisión sólo puede ser adoptada por el médico al cargo del paciente tras sopesar la evolución del mismo.

Supresión del tratamiento

Se disminuirá la dosis lentamente de acuerdo con una buena práctica médica. Se recomienda que las disminuciones diarias de la dosis de alprazolam no excedan de 0,5 mg cada tres días. Algunos pacientes pueden requerir una reducción todavía más lenta.

Se debe tener en cuenta que, a menudo, cuando se suprime la terapia en pacientes con trastornos por angustia, los síntomas asociados con la recurrencia de la crisis de angustia se asemejan a menudo a los de la supresión.

Régimen de dosificación

Ansiedad

La dosis para adultos es:

Dosis inicial: 1 mg al día en una o dos dosis.

Rango de dosis: 0,5 a 4 mg al día, en una o dos dosis.

Trastornos por angustia

La dosis para adultos es:

Dosis inicial: 0,5 a 1 mg al acostarse, o bien 0,5 mg dos veces al día.

Rango de dosis: los ensayos clínicos han demostrado que la dosis de mantenimiento es de 5 a 6 mg al día administrados en una o dos dosis, existiendo ocasionalmente pacientes que necesitan hasta 10 mg al día. La dosis debe ajustarse a la respuesta del paciente, con incremento de dosis no superiores a 1 mg al día cada tres o cuatro días.

Población pediátrica

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

La recomendación de dosis en pacientes de edad avanzada o en pacientes con insuficiencia renal o hepática es:

Dosis inicial: 0,5 a 1 mg al día en una o dos dosis.

Rango de dosis: 0,5 a 1 mg al día. Puede aumentarse de manera gradual si es necesario y tolerado.

Existen otras presentaciones de alprazolam que permiten administrar dosis menores de 2 mg.

Nota: Si aparecen reacciones adversas, la dosis deberá disminuirse.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo alprazolam, a las benzodiazepinas en general o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Miastenia gravis.
- Insuficiencia respiratoria grave.
- Síndrome de apnea del sueño.
- Insuficiencia hepática grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tolerancia

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia con respecto a los efectos hipnóticos.

Dependencia

El tratamiento con benzodiazepinas puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica a estos medicamentos. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración del tratamiento y es también mayor en pacientes con antecedentes de consumo de drogas de abuso o alcohol. La dependencia al fármaco puede ocurrir a dosis terapéuticas y/o en pacientes sin factores de riesgo individuales. Hay un aumento del riesgo de farmacodependencia en el uso combinado de varias benzodiazepinas independientemente de la indicación ansiolítica o hipnótica. También se han notificado casos de abuso.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada, tales como cefaleas, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, intolerancia a la luz, sonidos y contacto físico, alucinaciones o convulsiones epilépticas.

Ansiedad de rebote: Se ha descrito un síndrome de carácter transitorio tras la retirada del tratamiento, caracterizado por la reaparición de los síntomas- aunque más acentuados- que dieron lugar a la instauración del mismo. Se puede acompañar por otras reacciones tales como cambios en el humor, ansiedad o trastornos del sueño e intranquilidad. Ya que la probabilidad de aparición de un fenómeno de retirada/rebote es mayor después de finalizar el tratamiento bruscamente, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta la supresión definitiva.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible (ver Posología), dependiendo de la indicación, pero no debe exceder las 8 a 12 semanas para los trastornos de ansiedad, incluyendo el tiempo necesario para proceder a la retirada gradual de la medicación.

Nunca debe prolongarse el tratamiento sin una reevaluación de la situación del paciente.

Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada y explicarle de forma precisa cómo disminuir la dosis progresivamente. Además es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir la medicación.

Al utilizar las benzodiazepinas de acción corta en ciertas indicaciones puede suceder que el cuadro de retirada se manifieste con niveles plasmáticos terapéuticos, especialmente si la dosis utilizada era alta.

Al utilizar las benzodiazepinas de acción larga, es importante advertir que no se debe cambiar a benzodiazepinas de acción corta, ya que pueden desarrollarse síntomas de abstinencia.

Amnesia

Las benzodiazepinas pueden inducir una amnesia anterógrada. Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento, por lo que, para disminuir el riesgo asociado, los pacientes deberían asegurarse de que van a poder dormir de forma ininterrumpida durante 7-8 horas.

Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Las benzodiazepinas pueden producir reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se deberá suspender el tratamiento. Estas reacciones son más frecuentes en la población pediátrica y en personas de edad avanzada.

Grupos especiales de pacientes

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.

Se recomienda precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve a moderada.

Se deben utilizar con precaución las benzodiazepinas y productos relacionados en pacientes de edad avanzada, debido al riesgo de sedación y/o debilidad musculoesquelética que pueda promover caídas, a menudo con consecuencias graves en esta población.

Se recomienda usar la menor dosis efectiva en pacientes de edad avanzada y/o debilitados para evitar el desarrollo de ataxia o sedación excesiva.

Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica. Las benzodiazepinas no deben usarse solas para el tratamiento de la ansiedad asociada a depresión (riesgo de suicidio).

Las benzodiazepinas deben utilizarse con precaución extrema en aquellos pacientes con antecedentes de consumo de drogas o alcohol (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

En pacientes con depresión grave o ansiedad asociada a depresión, las benzodiazepinas y fármacos tipo benzodiazepinas no deben utilizarse solos para el tratamiento de la depresión, ya que pueden precipitar o aumentar el riesgo de suicidio. Por ello, alprazolam debe ser utilizado con precaución y se debe limitar la prescripción en pacientes con signos y síntomas de un trastorno depresivo o tendencias suicidas.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Se han descrito casos de intolerancia a este componente en niños y adolescentes, originando casos de diarreas complicadas con infección intestinal, deshidratación y acidosis. De presentarse estos síntomas deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las benzodiazepinas producen un efecto aditivo cuando se administran conjuntamente con alcohol u otros depresores del SNC.

No se recomienda la ingesta concomitante con alcohol.

Se debe tener especial cuidado con medicamentos depresores de la función respiratoria como los opioides (analgésicos, antitusivos, tratamientos sustitutivos), sobre todo en las personas de edad avanzada.

Alprazolam se debe utilizar con precaución cuando se combina con otros depresores del SNC. Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el SNC al administrar concomitantemente antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes.

Pueden aparecer interacciones farmacocinéticas cuando alprazolam se administra junto con fármacos que inhiben la enzima hepática CYP3A4, mediante el aumento de los niveles plasmáticos de alprazolam.

La co-administración de alprazolam con inhibidores potentes de CYP3A4, como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), inhibidores de la proteasa o algunos macrólidos (eritromicina, claritromicina, telitromicina) debe hacerse con cautela y se debe considerar una reducción sustancial de la dosis.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Una gran cantidad de datos basados en estudios de cohorte indican que la exposición de benzodiazepinas durante el primer trimestre no está asociado con un aumento en el riesgo de una malformación mayor. Sin embargo, algunos estudios epidemiológicos tempranos de casos y controles han encontrado un mayor riesgo de fisuras orales. Los datos indicaron que el riesgo de tener un bebé con una fisura oral, después de

la exposición materna a benzodiazepinas es menor que 2/1000 en comparación con una tasa esperada para esos defectos de aproximadamente 1/1000 en la población general.

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

Cuando el tratamiento tiene que ser administrado por razones médicas durante la última parte del embarazo, incluso a dosis bajas, puede aparecer síndrome del niño hipotónico con hipotonía axial o problemas en la succión que conducen a un aumento de peso. Estos signos son reversibles pero pueden durar de 1 a 3 semanas, dependiendo de la vida media del producto. A dosis altas, puede aparecer depresión respiratoria o apnea e hipotermia en el recién nacido. Por otra parte, los síntomas de abstinencia neonatal con hiperexcitabilidad, agitación y temblor se pueden observar un par de días después del nacimiento, aunque no se observe el síndrome de niño hipotónico. La aparición de los síntomas de abstinencia después del parto depende de la vida media de la sustancia.

Teniendo en cuenta estos datos, el uso de alprazolam durante el embarazo puede ser considerado, si las indicaciones terapéuticas y posología son estrictamente respetadas.

Si es necesario el tratamiento con alprazolam durante el último periodo del embarazo, se deben evitar las dosis elevadas y se deben monitorizar los síntomas de abstinencia y/o síndrome del niño hipotónico en el recién nacido.

Lactancia

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Alprazolam, dependiendo de la dosis y de la sensibilidad individual, puede disminuir la atención, alterar la capacidad de reacción y producir somnolencia, amnesia o sedación, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. No se aconseja conducir vehículos ni manejar maquinaria cuya utilización requiera especial atención o concentración, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

4.8. Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas y notificadas 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).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos endocrinos	Poco frecuente	Hiperprolactinemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Confusión, Depresión
	Poco frecuente	Alucinaciones, ira, comportamiento agresivo, comportamiento hostil, ansiedad, agitación, cambios en la libido, insomnio, pensamiento anormal, nerviosismo, excitación
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Sedación, somnolencia
	Frecuente	Ataxia (trastornos de la coordinación), deterioro de la memoria, trastornos del habla, dificultades de concentración, mareos, cefalea
	Poco frecuente	Amnesia, distonía, temblores

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
	Frecuencia no conocida	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo
Trastornos oculares	Frecuente	Visión borrosa
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Estreñimiento, náuseas
	Poco frecuente	Vómitos
Trastornos hepato biliares	Poco frecuente	Función hepática alterada, ictericia
	Frecuencia no conocida	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Dermatitis
	Frecuencia no conocida	Angiodema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Debilidad musculoesquelética
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Incontinencia, retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	Disfunción sexual, menstruación irregular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Astenia, irritabilidad
	Frecuencia no conocida	Edema periférico
Exploraciones complementarias	Poco frecuente	Cambio de peso, presión intraocular aumentada

Con el uso de las benzodiazepinas pueden aparecer somnolencia, embotamiento afectivo, reducción del estado de alerta, confusión, fatiga, cefalea, mareo, debilidad muscular, ataxia o diplopía. Estos fenómenos ocurren predominantemente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen con la administración continuada. Otras reacciones adversas tales como alteraciones gastrointestinales, cambios en la libido o reacciones cutáneas pueden ocurrir ocasionalmente.

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 Advertencias y precauciones).

Depresión

La utilización de benzodiazepinas puede desenmascarar una depresión preexistente.

Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Al utilizar benzodiazepinas o compuestos similares, pueden aparecer reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otras alteraciones de la conducta. Dichas reacciones pueden ser severas y aparecen más frecuentemente en niños y ancianos.

Dependencia

La administración del preparado (incluso a dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física: la supresión del tratamiento puede conducir al desarrollo de fenómenos de retirada o de rebote (ver sección 4.4). Puede producirse dependencia psíquica. Se han comunicado casos de abuso (ver sección 4.4).

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 ocurre con otras benzodiazepinas, la sobredosis no representa una amenaza vital a no ser que su administración se combine con otros depresores centrales (incluyendo alcohol).

El manejo clínico de la sobredosis de cualquier medicamento, siempre debe tener en cuenta la posibilidad de que el paciente haya ingerido múltiples productos.

Tras una sobredosis de benzodiazepinas, debe inducirse el vómito (antes de una hora) si el paciente conserva la consciencia o realizarse un lavado gástrico con conservación de la vía aérea si está inconsciente. Si el vaciado gástrico no aporta ninguna ventaja, deberá administrarse carbón activado para reducir la absorción. Deberá prestarse especial atención a las funciones respiratoria y cardiovascular si el paciente requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

La sobredosis con benzodiazepinas se manifiesta generalmente por distintos grados de depresión del sistema nervioso central, que pueden ir desde somnolencia hasta coma. En casos moderados, los síntomas incluyen somnolencia, confusión y letargia. En casos más serios, pueden aparecer ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, raramente coma y muy raramente muerte.

Puede usarse el flumazenilo como antídoto.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Derivados de la benzodiazepina, código ATC: N05BA12.

El mecanismo exacto de acción de las benzodiazepinas, incluyendo el alprazolam, es desconocido. Sin embargo, se cree que ejercen sus efectos por unión a los receptores estero-específicos localizados en varias zonas dentro del sistema nervioso central. El alprazolam comparte las propiedades ansiolíticas, hipnóticas, relajantes musculares y anticonvulsivantes con otros miembros de la clase de las benzodiazepinas, con una actividad específica en las crisis de angustia. Como otras benzodiazepinas, causa dependencia de tipo barbiturato, pero muestra una pobre dependencia cruzada en animales fenobarbital-dependientes.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El alprazolam se absorbe con rapidez después de su administración por vía oral, alcanzándose unas concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 1-2 horas de la administración por dicha vía.

Tras una dosis única, los niveles en plasma son proporcionales a la dosis: con dosis de 0,5 a 3 mg se observan niveles de 8 a 37 ng/ml. Durante la administración repetida de 1,5 a 10 mg/día, en dosis divididas, los niveles en equilibrio fueron de 18,3 a 100 ng/ml.

La vida media del alprazolam es de 12-15 horas. Tanto el fármaco como sus metabolitos son excretados principalmente por orina. Los metabolitos predominantes son: alfa hidroxialprazolam y una benzofenona derivada del alprazolam. La actividad biológica del primero de estos metabolitos es aproximadamente la mitad de la de alprazolam, mientras que el segundo es esencialmente inactivo. Los niveles plasmáticos de ambos metabolitos son muy bajos, no obstante, su vida media es similar a la del alprazolam.

“*In vitro*”, la fijación proteica es del 80%. Cuando se administró el fármaco marcado con ^{14}C a ratones preñados, éste apareció uniformemente distribuido en el feto, siendo las concentraciones de ^{14}C casi iguales a las encontradas en la sangre y músculo de la madre.

Estudios en voluntarios a los que se les administró warfarina sódica por vía oral, el alprazolam no afectó a los tiempos de protrombina o a los niveles de warfarina en plasma.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Experimentos realizados en animales han indicado que se puede producir colapso cardiopulmonar después de dosis intravenosas masivas de alprazolam (más de 195 mg/kg, 975 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 10 mg/día). En estos casos los animales fueron reanimados con ventilación mecánica positiva e infusión intravenosa de bitartrato de norepinefrina.

En los estudios preclínicos realizados no se ha observado la existencia de potencial carcinogénico o mutagénico de alprazolam. Tampoco afecta a la fertilidad; sin embargo, estudios realizados en animales han demostrado que alprazolam atraviesa la barrera placentaria y se distribuye en el feto.

La seguridad de alprazolam ha sido demostrada en los estudios realizados en animales, así como a lo largo de los años de comercialización del mismo, sin encontrarse reacciones adversas graves si se administra de acuerdo a las recomendaciones de dosificación.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina (E460), almidón de maíz, talco (E553b), carboximetilalmidón sódico (almidón de patata), estearato magnésico (E470b).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Alprazolam Mylan 2 mg está disponible en blísteres de 30 y 50 comprimidos ranurados de color blanco.

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

61885

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

Febrero 1998

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2016