

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alprazolam SUN 0,25 mg comprimidos EFG

Alprazolam SUN 0,5 mg comprimidos EFG

Alprazolam SUN 1 mg comprimidos EFG

Alprazolam SUN 2 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Alprazolam SUN 0,25 mg contiene 0,25 mg de alprazolam.

Cada comprimido de Alprazolam SUN 0,5 mg contiene 0,5 mg de alprazolam.

Cada comprimido de Alprazolam SUN 1 mg contiene 1 mg de alprazolam.

Cada comprimido de Alprazolam SUN 2 mg contiene 2 mg de alprazolam.

Excipientes con efecto conocido:

Los comprimidos de Alprazolam SUN 0,25 mg contienen 83 mg de lactosa.

Los comprimidos de Alprazolam SUN 0,5 mg contienen 82,72 mg de lactosa y 0,02 mg de colorante amarillo anaranjado S (E-110).

Los comprimidos de Alprazolam SUN 1 mg contienen 82,25 mg de lactosa, 0,002 mg de azul patente V (E-131) y 0,002 mg de amaranto (E-123).

Los comprimidos de Alprazolam SUN 2 mg contienen 154,50 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Alprazolam SUN 0,25 mg comprimidos se presenta en forma de comprimidos circulares, ranurados en una cara, de color blanco.

Alprazolam SUN 0,5 mg comprimidos se presenta en forma de comprimidos circulares, ranurados en una cara, de color salmón.

Alprazolam SUN 1 mg comprimidos se presenta en forma de comprimidos circulares, ranurados en una cara de color azul celeste.

Alprazolam SUN 2 mg comprimidos se presenta en forma de comprimidos circulares, ranurados en cruz por una cara, de color blanco.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alprazolam está indicado en el tratamiento de estados de ansiedad generalizada y ansiedad asociada a síntomas de depresión y en el tratamiento de trastornos por angustia con o sin agorafobia.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis óptima de alprazolam deberá determinarse individualmente en base a la gravedad de los síntomas y a la respuesta individual del paciente.

En aquellos pacientes que necesiten dosis más altas, la dosis se aumentará paulatinamente para evitar la aparición de reacciones adversas. En general, los pacientes que no hayan recibido previamente ningún tratamiento psicotrópico, necesitarán dosis más bajas que aquellos que hayan sido tratados con tranquilizantes menores, hipnóticos o antidepresivos; o aquellos con antecedentes de alcoholismo crónico o abuso de drogas.

Se recomienda seguir el principio general de administrar la mínima dosis eficaz, en pacientes de edad avanzada o debilitados para prevenir el desarrollo de ataxia o sedación excesiva. Se debe evaluar a los pacientes periódicamente y hacer los ajustes de dosis necesarios y analizar la necesidad de continuar el tratamiento, especialmente si el paciente carece de síntomas.

Duración del tratamiento:

La duración global del tratamiento, debe ser la más corta posible pero para la mayoría de los pacientes no debe exceder las 8-12 semanas, incluyendo el periodo de supresión del tratamiento (ver párrafo a continuación “Supresión del tratamiento”). En aquellos casos en que sea necesario prolongar el tratamiento, se hará durante periodos limitados, realizándose reevaluaciones precisas y repetidas del estado del paciente. Se debe informar al paciente al comienzo del tratamiento que éste es de duración limitada (ver sección 4.4)

Supresión del tratamiento:

La dosis se disminuirá lentamente de acuerdo a la buena práctica clínica. Se recomienda que las reducciones diarias del fármaco no excedan de 0,5 mg cada tres días. Algunos pacientes pueden requerir una reducción todavía más lenta.

Es aconsejable explicar al paciente de forma precisa cómo debe disminuir progresivamente la dosis. Además es importante que el paciente esté alerta ante la posibilidad de un efecto rebote mientras se suprime el tratamiento (ver sección 4.4).

Régimen de dosificación:

Indicación	Dosis inicial*	Rango de dosis
<i>Ansiedad y ansiedad asociada a síntomas de depresión</i>	<i>0,25 a 0,5 mg tres veces al día</i>	<i>0,5 a 4 mg al día, en dosis divididas</i>

<i>Trastornos por angustia</i>	<i>0,5 a 1 mg al acostarse.</i>	<i>La dosis debe ajustarse en función de la respuesta del paciente. Los ajustes deben realizarse con incrementos no superiores a 1 mg cada tres o cuatro días. Pueden añadirse dosis adicionales para alcanzar el esquema posológico de 3 ó 4 veces al día. La dosis media, encontrada en estudios clínicos multicéntricos, fue de $5,7 \pm 2,3$ mg al día con algunos pacientes requiriendo 10 mg al día.</i>
<i>Pacientes de edad avanzada o con enfermedades debilitantes</i>	<i>0,25 mg, dos o tres veces al día</i>	<i>0,5 a 0,75 mg al día en dosis divididas; puede aumentarse de manera gradual si es necesario y tolerado</i>

* Si aparecen reacciones adversas, la dosis deberá disminuirse.

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.

Uso en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

En pacientes de edad avanzada el tratamiento debe iniciarse con una dosis más baja (ver apartado anterior “Régimen de dosificación”).

Pacientes con insuficiencia respiratoria:

Se recomienda administrar dosis menores a pacientes con insuficiencia respiratoria crónica por el riesgo asociado a depresión respiratoria.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Se debe tener especial cuidado al establecer la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En pacientes con insuficiencia hepática grave el tratamiento con alprazolam, al igual que con el resto de benzodiazepinas, está contraindicado (ver sección 4.3) debido al riesgo asociado de encefalopatías.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Miastenia grave

Insuficiencia respiratoria grave

Síndrome de apnea del sueño

Insuficiencia hepática grave

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo por el uso concomitante de opioides:

El uso concomitante de Alprazolam SUN y opioides puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y muerte.

Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados como Alprazolam SUN con opioides debe limitarse para los pacientes que las opciones de tratamiento alternativo no sean posibles. Si se toma la decisión de prescribir Alprazolam SUN concomitantemente con opioides, se debe usar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible (ver también la posología recomendada en la sección 4.2).

Los pacientes deben ser vigilados de cerca para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores (cuando corresponda) de que estén al tanto de estos síntomas (ver sección 4.5).

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. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración de tratamiento y es también mayor en pacientes con antecedentes de consumo de drogas de abuso o alcohol. La farmacodependencia puede desarrollarse a dosis terapéuticas y /o en pacientes sin factores de riesgo individualizados. Existe un incremento del riesgo de farmacodependencia con el uso combinado de varias benzodiazepinas, con independencia de la indicación ansiolítica o hipnótica. También se han producido casos de abuso.

Síntomas de retirada

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, una reducción rápida de la dosis o la finalización brusca del tratamiento con benzodiazepinas, incluyendo alprazolam, puede acompañarse de síntomas de retirada tales como cefaleas, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión, irritabilidad, leve disforia e insomnio. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres musculares y abdominales, vómitos, sudoración, temblor, intolerancia a la luz y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones.

Insomnio y *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 su supresión definitiva. . Para instrucciones sobre la supresión del tratamiento ver sección 4.2.

Se recomienda informar al paciente ante la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote al suprimir el tratamiento, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que puedan aparecer.

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.

Cuando se utilizan benzodiazepinas de acción de larga duración, es importante alertar al paciente que no cambie el tratamiento a una benzodiazepina de acción corta, ya que pueden aparecer síntomas de retirada.

Amnesia

Las benzodiazepinas pueden inducir una amnesia anterógrada. Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento (ver *Reacciones adversas*).

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 niños y en pacientes 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. En caso de que fuera estrictamente necesario, la duración del tratamiento debe ser la mínima posible.

Se recomienda precaución al tratar pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática de leve a moderada. Las benzodiazepinas no están indicadas en pacientes con insuficiencia hepática severa, por el riesgo de encefalopatía.

Se recomienda seguir el principio general de administración de la dosis menor efectiva en pacientes de edad avanzada y/o pacientes debilitados para descartar el desarrollo de ataxia o suprasedación. También se recomienda utilizar dosis menores en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica por el riesgo asociado de depresión respiratoria.

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

Las benzodiazepinas no deben usarse solas para el tratamiento de depresión en pacientes con depresión mayor o ansiedad asociada a la depresión, ya que pueden precipitar o incrementar el riesgo de suicidio. Por lo tanto, Alprazolam deberá usarse con precaución y su prescripción deberá limitarse en pacientes con signos y síntomas de trastorno depresivo o tendencias suicidas.

Los trastornos de angustia se han asociado con trastornos depresivos mayores primarios y secundarios y con un aumento de las notificaciones de suicidio en los pacientes no tratados. Por tanto, cuando se administren dosis altas de alprazolam a pacientes con trastornos de angustia se deben tomar las mismas

precauciones que cuando se trata a pacientes con depresión o bajo sospecha de idea/ planes de suicidio con medicamentos psicótrpos.

En pacientes con depresión se han notificado episodios de hipomanía y manía en asociación con el uso de alprazolam.

Pacientes de edad avanzada

Las benzodiazepinas y los productos relacionados deben utilizarse con precaución en personas de edad avanzada, debido al riesgo de sedación y / o debilidad musculoesquelética que puede producir caídas, a menudo con consecuencias graves en este grupo de población.

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.

ALPRAZOLAM SUN 0,5 mg comprimidos puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo naranja S (E110).

ALPRAZOLAM SUN 1 mg comprimidos puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amaranto (E123) y azul patente V (E131).

Pueden provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Opioides:

El uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados como Alprazolam SUN con opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido a la potenciación del efecto depresor sobre el SNC. Se debe limitar la dosis y duración del tratamiento concomitante al mínimo requerido (ver sección 4.4).

El efecto sedante puede potenciarse cuando se administra alprazolam en combinación con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central.

No se recomienda la toma concomitante de alcohol.

Debe tenerse especial precaución con medicamentos depresores de la función respiratoria, tales como opioides (analgésicos, antitusivos, tratamientos sustitutivos), especialmente en pacientes de edad avanzada.

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

Se pueden producir interacciones farmacocinéticas cuando se administra alprazolam con fármacos que interfieran en su metabolismo. Los compuestos que inhiben ciertos enzimas hepáticos (particularmente el citocromo P450 3A4) pueden aumentar la concentración de alprazolam y potenciar su actividad.

Se debe tener precaución al administrar conjuntamente alprazolam con potentes inhibidores del CYP3A4 como antifúngicos azoles (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), inhibidores de la proteasa o algunos macrólidos (eritromicina, claritromicina, telitromicina) y debe considerarse una reducción sustancial de la dosis.

En menor grado, esto también es aplicable a aquellas benzodiazepinas que se metabolizan exclusivamente por conjugación. Los datos obtenidos a través de los ensayos clínicos y de los estudios in vitro con alprazolam, así como de los ensayos clínicos con fármacos que se metabolizan de forma similar, muestran la existencia de varios grados de interacción, y la posible interacción con alprazolam de numerosos fármacos. En base a los grados de interacción y el tipo de datos disponibles:

- No se recomienda la administración de alprazolam junto con ketoconazol, itraconazol y otros antifúngicos azólicos.
- Se debe considerar una reducción de dosis y un cuidado especial cuando se administre alprazolam con nefazodona, fluvoxamina y cimetidina.
- Se recomienda prestar especial atención cuando alprazolam se coadministra con fluoxetina, dextropropoxifeno, anticonceptivos orales, diltiazem y antibióticos macrólidos tales como eritromicina, troleandomicina, claritromicina y telitromicina.
- Las interacciones que se producen entre alprazolam y los inhibidores de la proteasa empleados en el tratamiento de VIH (por ejemplo ritonavir) son complejas y dependientes del tiempo. Ritonavir a dosis bajas produce un gran descenso en el aclaramiento de alprazolam, prolonga su semivida de eliminación y mejora sus efectos clínicos. Sin embargo, al aumentar la exposición a ritonavir, la inducción del CYP3A4 compensa esta inhibición. Esta interacción requiere un ajuste de dosis o bien la suspensión del tratamiento con alprazolam.
- Se han notificado concentraciones de digoxina aumentadas cuando se administra alprazolam, especialmente en personas de edad avanzada (> 65 años de edad). Por tanto, debe vigilarse a los pacientes que reciban alprazolam y digoxina para detectar posibles signos y síntomas relacionados con la intoxicación por digoxina.

En el caso de los analgésicos narcóticos también se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos consistentes relativos a la teratogenicidad y a los efectos en el comportamiento y desarrollo postnatal tras el tratamiento con benzodiazepinas. Estudios iniciales con otros medicamentos del grupo de las benzodiazepinas demostraron que la exposición uterina a estos fármacos puede estar asociada con malformaciones. Sin embargo, una gran cantidad de datos basados en estudios cohorte indican que la exposición a benzodiazepinas durante el primer trimestre no está asociada con incremento en el riesgo de malformaciones importantes. Sin embargo, algunos estudios epidemiológicos tempranos de caso-control sugieren un incremento del riesgo de hendidura palatina. Los datos indican que el riesgo de aparición de fisuras bucales en niños nacidos de madres expuestas a benzodiazepinas es menor de 2/1.000 comparado con el ratio esperado de aparición de este defecto en la población general, 1/1.000.

El tratamiento con benzodiazepinas a dosis elevadas, durante el segundo o tercer trimestre del embarazo ha demostrado un descenso de los movimientos fetales y variabilidad en el ritmo cardíaco fetal. Si, por estricta exigencia médica, se administra el producto durante una fase tardía del embarazo, incluso a dosis bajas, es previsible que puedan aparecer efectos sobre el neonato como el síndrome hipotónico neonatal

(“floppy infant syndrome”), que incluye hipotonía axial y problemas en la succión que pueden llevar a un pobre incremento de peso.

Estos síntomas son reversibles, pero pueden durar de 1 a 3 semanas, según la vida media del producto.

A dosis elevadas puede aparecer depresión respiratoria y apnea en el recién nacido. Además, pueden producirse síntomas de retirada en el neonato, tales como hiperexcitabilidad, agitación y temblores que aparecen unos pocos días después del parto, incluso sin haberse producido síndrome floppy en el recién nacido. La aparición de síntomas de retirada tras el nacimiento dependerá de la vida media del medicamento.

No se recomienda la administración de alprazolam durante el embarazo a no ser que los beneficios esperados para la madre superen los riesgos potenciales para el feto. El uso de alprazolam durante el embarazo se deberá valorar, y las indicaciones terapéuticas y posología deberán ser estrictamente respetadas.

Si el tratamiento con alprazolam se considera necesario durante el último trimestre del embarazo, deberán evitarse las dosis elevadas y monitorizarse la aparición de síntomas de retirada y/o síndrome floppy en el recién nacido.

Lactancia

Alprazolam se excreta por la leche materna en niveles bajos. Sin embargo, su uso está contraindicado 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 la función muscular, 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.

Los periodos de sueño insuficientes pueden incrementar el deterioro del estado de alerta (ver sección 4.4 y sección 4.5).

Cuando se toma alprazolam en combinación con alcohol, el efecto sedante puede potenciarse.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas generalmente se observan al comienzo del tratamiento y suelen desaparecer con la administración continuada del tratamiento o tras una reducción de la dosis.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con el uso de Alprazolam, con las siguientes frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1 000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10 000 a < 1/1 000	Muy raras < 1/10 000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos endocrinos						Hiperprolactinemia*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Apetito disminuido				
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Estado confusional, desorientación, libido disminuida, aumento de la libido*, ansiedad, insomnio, nerviosismo,	Manía* (ver sección 4.4), alucinación*, reacción de ira*, agitación*			Hipomanía*, comportamiento agresivo*, hostilidad*, pensamiento anormal*, hiperactividad psicomotora*
Trastornos del sistema nervioso	Sedación, somnolencia, ataxia, alteración de la memoria, disartria, mareo, cefalea	Alteración del equilibrio, coordinación anormal, alteración de la atención, hipersomnia, letargia, temblor	Amnesia			Desequilibrio del sistema nervioso autónomo*, distonía*
Trastornos oculares		Visión borrosa				
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, boca seca	Náuseas				Trastorno gastrointestinal*
Trastornos hepatobiliares						Hepatitis*, función hepática anormal*, ictericia*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis*				Angioedema*, reacción de fotosensibilidad*
Trastornos óseos, músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Pérdida de fuerza muscular			
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia*			Retención urinaria*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Disfunción sexual*	Menstruación irregular*			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, irritabilidad					Edema periférico*
Exploraciones complementarias		Peso disminuido, peso aumentado				Presión intraocular aumentada*
*Reacciones adversas identificada tras la comercialización						

En muchas de las notificaciones espontáneas de alteraciones del comportamiento, los pacientes estaban bajo tratamiento concomitante con otros fármacos que actuaban sobre el sistema nervioso central y/o padecían una enfermedad psiquiátrica subyacente. Los pacientes con trastorno límite de la personalidad, historia previa de comportamiento violento o agresivo o de abuso de alcohol o de otras sustancias tienen el riesgo de sufrir tales reacciones adversas. Durante la interrupción del tratamiento con alprazolam en pacientes con trastorno por estrés postraumático se notificaron casos de irritabilidad, hostilidad y pensamientos obsesivos.

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 pre-existente.

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

El uso de alprazolam, (incluso a dosis terapéuticas) puede llevar a desarrollar dependencia física: la discontinuación del tratamiento puede causar síntomas de retirada o fenómeno rebote. Puede producirse dependencia física. Se han notificado casos de abuso de benzodiazepinas (ver Advertencias y precauciones de empleo).

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, Website: 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 conciencia 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. El tratamiento de la sobredosis se centrará en restaurar dichas funciones. No se ha determinado la eficacia de la diálisis para contrarrestar los efectos de la sobredosis. Puede ser de utilidad el flumazenilo, antagonista específico de los receptores para benzodiazepinas, como ayuda para controlar las funciones respiratoria y cardiovascular..

La sobredosificación 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

El mecanismo exacto de acción de las benzodiazepinas, incluyendo 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. 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

Después de la administración oral, el principio activo es rápidamente absorbido y metabolizado, distribuyéndose rápida y extensamente en el organismo, alcanzando niveles máximos en la mayoría de los tejidos y en plasma al cabo de una hora o dos horas después de la administración. Después de una dosis de alprazolam, los niveles en plasma son proporcionales a la dosis administrada, siendo su farmacocinética lineal hasta una dosis de 10 mg. *In vitro*, la unión de alprazolam a proteínas plasmáticas es de un 80%.

La vida media de alprazolam es de 12-15 horas. Alprazolam y sus metabolitos son excretados principalmente por orina. Los metabolitos predominantes son: alfa-hidroxi-alprazolam y una benzofenona derivada de alprazolam. La actividad biológica de alfa-hidroxi-alprazolam es aproximadamente la mitad que la de alprazolam, mientras que la benzofenona es esencialmente inactiva. Los niveles en plasma de estos metabolitos son muy bajos, sin embargo, su vida media es similar a la de alprazolam.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagénesis, Carcinogénesis, Fertilidad y Efectos Oculares

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 bioanalíticos 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 alteró la fertilidad en ratas 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.

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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Alprazolam SUN 0,25 mg

Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón de maíz, talco, almidón glicolato sódico de patata, estearato de magnesio.

Alprazolam SUN 0,50 mg

Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón de maíz, talco, almidón glicolato sódico de patata, estearato de magnesio, colorante amarillo naranja S (E110), colorante amarillo de quinoleína (E104).

Alprazolam SUN 1 mg

Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón de maíz, talco, almidón glicolato sódico de patata, estearato de magnesio, colorante azul patente V (E131), colorante amaranto (E123).

Alprazolam SUN 2 mg

Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón de maíz (sin gluten), talco, almidón glicolato de sodio de patata, estearato de magnesio.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

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 SUN 0,25 mg se presenta en envases de 30 comprimidos.

Alprazolam SUN 0,5 mg se presenta en envases de 30 comprimidos. Alprazolam SUN 0,5 mg también se presenta en envase clínico con 500 comprimidos.

Alprazolam SUN 1 mg se presenta en envases con 30 comprimidos.

Alprazolam SUN 2 mg se presenta en envases con 30 y 50 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna instrucción especial

La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.,
Polarisavenue 87,
2132JH Hoofddorp,
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alprazolam SUN 0,25 mg comprimidos E.F.G, N° Reg. 61.882
Alprazolam SUN 0,50 mg comprimidos E.F.G, N° Reg. 61.883
Alprazolam SUN 1 mg comprimidos E.F.G, N° Reg. 61.884
Alprazolam SUN 2 mg comprimidos E.F.G, N° Reg. 68.288

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

Alprazolam SUN 0,25 mg comprimidos E.F.G, 11/02/98
Alprazolam SUN 0,50 mg comprimidos E.F.G, 11/02/98
Alprazolam SUN 1 mg comprimidos E.F.G, 11/02/98
Alprazolam SUN 2 mg comprimidos E.F.G, 19/12/06

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2016