

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alprazolam Krka 0,25 mg comprimidos EFG

Alprazolam Krka 0,5 mg comprimidos EFG

Alprazolam Krka 1 mg comprimidos EFG

Alprazolam Krka 2 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg o 2 mg de alprazolam.

Excipiente (s) con efecto conocido:

Lactosa monohidrato, calculado en mg de lactosa:

	Comprimido de 0,25 mg	Comprimido de 0,5 mg	Comprimido de 1 mg	Comprimido de 2 mg
Lactosa	85,98 mg	87,31 mg	89,97 mg	179,94 mg

Para ver lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de 0,25 mg: comprimidos de color blanco a casi blanco, redondos, biconvexos, con bordes biselados. El comprimido está ranurado en una cara y marcado con el grabado “0.25” en la otra, de 7 mm de diámetro. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Comprimidos de 0,5 mg: comprimidos de color rosa pálido, veteados, redondos, biconvexos, con bordes biselados. El comprimido está ranurado en una cara y marcado con el grabado “0.5” en la otra, de 7 mm de diámetro. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Comprimidos de 1 mg: comprimidos de color azul verdoso pálido a azul claro, veteados, redondos, biconvexos, con bordes biselados. El comprimido está ranurado en una cara y marcado con el grabado “1” en la otra, de 7 mm de diámetro. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Comprimidos de 2 mg: comprimidos de color blanco a casi blanco, redondos, biconvexos, con bordes biselados y ranurados a ambos lados. El comprimido está marcado en ambos lados con el grabado “2” a un lado de la ranura, de 9 mm de diámetro. 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 adultos en el tratamiento a corto plazo de:

- Trastornos de ansiedad generalizada.
- Trastornos de ansiedad asociada a síntomas de depresión.

- Trastornos de angustia con o sin agorafobia.

Alprazolam solo está indicado cuando el trastorno es grave, limitante o cuando somete al paciente a una situación de estrés extrema.

## 4.2 Posología y forma de administración

### Posología

Para un efecto óptimo, la dosis deberá ajustarse individualmente considerando la gravedad de los síntomas y la respuesta del paciente. El tratamiento debe iniciarse con la dosis más baja recomendada adecuada para una condición específica. No debe excederse la dosis máxima.

En general, los pacientes que no han recibido previamente ningún tratamiento psicotrópico, necesitan dosis más bajas que los que han sido tratados o aquellos que tienen antecedentes de alcoholismo crónico.

En aquellos pacientes que necesiten aumento de dosis, la dosis se aumentará con precaución para evitar la aparición de reacciones adversas. Si se usan dosis demasiado altas en pacientes de edad avanzada, se puede producir confusión.

La terapia farmacológica de la ansiedad siempre debe ser adyuvante. Sin embargo, durante el tratamiento de los ataques de angustia, la terapia farmacológica puede ser primaria.

Si es posible, el tratamiento debe ser iniciado, controlado y finalizado por el mismo médico.

#### Trastorno de ansiedad

La dosis inicial es de 0,25 mg a 0,5 mg, tres veces al día. La dosis se debe ajustar individualmente. La dosis de mantenimiento es de 0,5 a 3 mg diarios, dividida en varias dosis.

#### Trastorno de ansiedad asociada a síntomas de depresión

En casos de ansiedad y agitación asociados con la depresión, la dosis de 3 mg debe administrarse diariamente, dividida en varias dosis.

#### Trastorno de angustia

La dosis inicial es de 0,5 – 1 mg al acostarse. La dosis debe ajustarse individualmente y puede aumentarse a un máximo de 1 mg cada 3-4 días. La dosis de mantenimiento media en estudios clínicos fue de  $6 \pm 2$  mg dividida en 3-4 dosis. Una dosis máxima de 10 mg diarios fue requerida en algunos pacientes.

#### *Pacientes de edad avanzada y pacientes sensibles a los efectos sedantes de alprazolam*

La dosis inicial es de 0,25 mg, 2-3 veces al día en el tratamiento del trastorno de ansiedad y puede aumentarse gradualmente, si fuera necesario. En el tratamiento del trastorno de angustia, la dosis puede aumentarse hasta 4,5 mg/día, administrada en dosis divididas.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Se recomienda especial precaución cuando se trata a pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4). Alprazolam está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

Se recomienda especial precaución cuando se trata a pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

#### *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.

#### Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible. El paciente debe reevaluado después de no más de 4 semanas y la necesidad de continuar con el tratamiento debe ser evaluada, especialmente en caso de que el paciente esté libre de síntomas. La duración total del tratamiento no debe ser superior, por regla general,

a 8 a 12 semanas en casos de ansiedad, incluyendo el proceso de disminución de la dosis de forma progresiva (ver sección 4.4).

#### Interrupción del tratamiento

La dosis debe reducirse gradualmente para evitar síntomas de abstinencia (ver sección 4.4). Se recomienda que la reducción de la dosis diaria de alprazolam no exceda de 0,5 mg cada tres días. Algunos pacientes pueden requerir una reducción todavía más lenta.

#### Forma de administración

Administración por vía oral.

Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos y deben tragarse con una pequeña cantidad de líquido.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo 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.
- Intoxicación aguda por alcohol u otros agentes activos sobre el SNC.

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

#### Grupos específicos de pacientes

##### *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 está recomendado.

##### *Insuficiencia renal o hepática*

Se recomienda precaución cuando se trata a pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática de leve a moderada. Alprazolam no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que las benzodiazepinas pueden favorecer el desarrollo de 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 pueden 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).

##### *Insuficiencia respiratoria*

En pacientes con insuficiencia respiratoria, se recomienda una dosis baja debido al riesgo de depresión respiratoria.

##### *Antecedentes de alcoholismo o drogadicción*

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

##### *Depresión/ansiedad*

En pacientes con depresión mayor o ansiedad asociada con depresión, las benzodiazepinas y fármacos tipo benzodiazepinas no deben utilizarse solos para tratar la depresión, ya que pueden precipitar o aumentar el riesgo de suicidio. Por lo tanto, 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.

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 o planes de suicidio con medicamentos psicotrópicos.

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

#### *Psicosis*

Las benzodiazepinas no se recomiendan como tratamiento de elección en los trastornos psicóticos.

#### Riesgo asociado con el 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 medicamentos sedantes como benzodiazepinas o fármacos relacionados como alprazolam con opioides se debe reservar a pacientes para los que las opciones terapéuticas alternativas no son posibles. Si se toma la decisión de prescribir alprazolam concomitantemente con opioides, se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible (ver también recomendación general de dosificación en la sección 4.2).

Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que sean conscientes de estos síntomas (ver 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 aumenta con la dosis y duración del tratamiento; es también mayor en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol y drogas. La farmacodependencia puede aparecer también en dosis terapéuticas y/o en pacientes sin factores de riesgo individualizado. Hay un aumento del riesgo de farmacodependencia con el uso combinado de varias benzodiazepinas, independientemente de la indicación ansiolítica o hipnótica. También se han notificado casos de abuso.

#### Síntomas de retirada

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento se acompañará de síntomas de retirada. Estos pueden consistir en cefaleas, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión, insomnio, irritabilidad, disforia. En los casos graves se pueden producir los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, calambres musculares y abdominales, vómitos, sudoración, temblor, hipersensibilidad a la luz, ruido y contacto físico, alucinaciones o ataques epilépticos. Los síntomas de retirada pueden ocurrir varios días después de la interrupción del tratamiento. Durante la interrupción del tratamiento con alprazolam, la dosis debe reducirse gradualmente para evitar estos síntomas. Se recomienda reducir la dosis de alprazolam en no más de 0,5 mg por semana o incluso más lento en ciertos casos (ver sección 4.2).

#### Insomnio y ansiedad de rebote

Puede aparecer un síndrome de carácter transitorio tras la retirada del tratamiento, caracterizado por la reaparición de los síntomas que llevaron al tratamiento con una benzodiazepina, aunque más acentuados. 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 interrumpir el tratamiento bruscamente, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual.

#### Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible (ver sección 4.2) dependiendo de la indicación, pero no debe exceder las 8-12 semanas, incluyendo el proceso de disminución de la dosis de forma progresiva. No debe prolongarse el tratamiento más allá de este periodo sin haber reevaluado previamente la situación del paciente.

Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que este es de duración limitada y explicarle de forma precisa cómo se disminuirá progresivamente la dosis. Además es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, minimizando de esta manera la ansiedad ante estos síntomas si aparecen al interrumpir el tratamiento. Existen indicios de que en el caso de benzodiazepinas de acción corta, el cuadro de retirada puede presentarse en el intervalo entre dosis, especialmente si la dosis utilizada es alta.

Cuando se utilizan benzodiazepinas de acción larga, es importante desaconsejar al el cambio a otra benzodiazepina de acción corta, por la posibilidad de aparición de síntomas de retirada.

#### Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Las benzodiazepinas pueden producir reacciones como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. Si ocurre esto, debe suspenderse el tratamiento. Estas reacciones son más frecuentes en niños y en pacientes de edad avanzada. Se recomienda precaución al recetar benzodiazepinas a pacientes con trastorno límite de personalidad o antisocial.

#### Amnesia

Las benzodiazepinas pueden inducir una amnesia anterógrada. Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento y, por tanto, para reducir el riesgo, los pacientes deben dormir ininterrumpidamente durante 7-8 horas (ver también la sección 4.8).

#### *Advertencias sobre excipientes*

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

#### Interacciones farmacodinámicas

##### *Medicamentos psicotrópicos*

Dado que puede aumentar el efecto depresivo central, alprazolam debe administrarse con precaución cuando se combina con otros depresores del SNC, como antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, sedantes, algunos agentes antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes. En combinación con analgésicos narcóticos, se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica.

##### *Alcohol*

No se recomienda el uso concomitante con alcohol. El uso concomitante con alcohol potencia el efecto sedante del alprazolam.

##### *Opioides*

El uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o sustancias relacionadas como alprazolam con opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo sobre el SNC. Se debería limitar la dosis y duración del tratamiento combinado (ver sección 4.4).

##### *Clozapina*

El uso concomitante con clozapina puede incrementar el riesgo de paro cardíaco y/o respiratorio.

## Interacciones farmacocinéticas

### *Inhibidores CYP3A4*

Dado que alprazolam es metabolizado por la enzima hepática CYP3A4, los inhibidores de esta enzima pueden potenciar la actividad de alprazolam y aumentar su concentración. Alprazolam debe usarse con precaución en pacientes que toman inhibidores de la enzima CYP3A4 y se debe considerar una reducción de la dosis.

Estudios clínicos con alprazolam, estudios *in vitro* y estudios con medicamentos que se metabolizan con las mismas enzimas demostraron diferentes etapas y posibles interacciones de alprazolam con muchos medicamentos.

Itraconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, aumenta la biodisponibilidad y prolonga la semivida de eliminación del alprazolam. En un estudio en que se administró a voluntarios sanos 200 mg/día de itraconazol y 0,8 mg alprazolam, la biodisponibilidad aumentó de 2 a 3 veces y la semivida de eliminación se prolongó hasta unas 40 horas. Se han observado alteraciones en la función psicomotora causadas por alprazolam. Itraconazol puede potenciar el efecto depresor del SNC de alprazolam, por lo que tras la interrupción de itraconazol el efecto del alprazolam puede disminuir.

No se recomienda la administración conjunta de alprazolam con inhibidores potentes del CYP3A4, como itraconazol, ketoconazol, voriconazol y los inhibidores de la proteasa del VIH. Si es necesario el uso concomitante de alprazolam y un inhibidor potente de CYP3A4, la dosis de alprazolam debe reducirse a la mitad o la tercera parte.

La fluvoxamina prolonga la semivida de alprazolam de 20 a 34 horas y dobla la concentración plasmática de alprazolam. Cuando estos medicamentos se utilizan en combinación, se recomienda reducir a la mitad la dosis de alprazolam.

La fluoxetina tiene un efecto moderado sobre el metabolismo de alprazolam, lo que aumenta sus concentraciones en plasma. Si se usa concomitantemente con alprazolam, aumenta los efectos psicomotores de alprazolam, lo que puede conducir a un ajuste de la dosis.

La eritromicina inhibe el metabolismo de alprazolam y aumenta sus concentraciones en plasma en un 50%, lo que puede provocar un ajuste de la dosis.

Otros inhibidores de CYP3A4 que pueden aumentar las concentraciones de alprazolam en plasma son: claritromicina, telitromicina, diltiazem y fluconazol. El ajuste de dosis podría ser necesario.

Cimetidina reduce el aclaramiento de alprazolam, lo que podría aumentar su efecto. No se ha determinado la relevancia clínica de esta interacción.

### *Inductores CYP3A4*

Dado que alprazolam es metabolizado por la enzima CYP3A4, los inductores de esta enzima pueden aumentar el metabolismo de alprazolam.

Las interacciones que incluyen el inhibidor de la proteasa del VIH (ritonavir) y alprazolam son complejas y dependientes del tiempo. Dosis bajas de ritonavir dan como resultado una mayor reducción del aclaramiento de alprazolam por la prolongación de su vida media de eliminación y un mayor efecto clínico, cuando se usa ritonavir durante un corto período de tiempo. Sin embargo, después del uso prolongado de ritonavir, la inducción de CYP3A equilibra esa inhibición. Esa interacción puede requerir el ajuste de la dosis o la interrupción del tratamiento con alprazolam.

Los pacientes que toman alprazolam y teofilina concomitantemente tienen concentraciones significativamente más bajas de alprazolam en plasma en comparación con los pacientes que toman alprazolam en monoterapia, probablemente causado por la inducción del metabolismo. El significado clínico de esta interacción aún no se ha determinado.

Los datos mostraron que la carbamazepina induce el metabolismo de alprazolam, lo que conduce a su efecto disminuido. El significado clínico de esta interacción aún no se ha determinado. Efectos similares pueden ocurrir cuando se usa rifampicina o hierba de San Juan.

#### *Efecto de alprazolam sobre la farmacocinética de otros medicamentos*

Se han notificado aumentos de los niveles plasmáticos de digoxina cuando se administraba 1 mg de alprazolam, especialmente en pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad). Por tanto, en los pacientes tratados al mismo tiempo con alprazolam y digoxina debe monitorizarse cuidadosamente la aparición de signos y síntomas de toxicidad por digoxina.

Es necesario informar a los pacientes de la actividad potenciada de los relajantes musculares (riesgo de caídas) cuando se usan concomitantemente con alprazolam, especialmente al comienzo del tratamiento.

#### *Combinaciones de medicamentos que deben evitarse*

El dextropropoxifeno puede inhibir el metabolismo o reducir el aclaramiento de alprazolam que conduce a un aumento de las concentraciones plasmáticas de alprazolam, lo que puede aumentar su efecto. Se debe evitar el uso concomitante con dextropropoxifeno.

#### *Combinaciones de medicamentos que pueden requerir ajuste de dosis*

Al comienzo del tratamiento con alprazolam, la imipramina y su metabolito desmetilimipramina pueden alcanzar concentraciones un 30% mayores en el plasma debido a la inhibición del metabolismo.

La nefazodona inhibe la oxidación de alprazolam mediada por CYP3A4, lo que hace que se duplique la concentración plasmática de alprazolam y se intensifiquen los efectos. Se debe considerar reducir a la mitad la dosis de alprazolam.

#### *Interacciones a considerar durante el ajuste de la dosis*

*Anticonceptivos:* los anticonceptivos pueden inhibir el metabolismo de las benzodiazepinas y la oxidación de alprazolam, lo que produce dosis más altas de alprazolam en plasma y aumenta su efecto.

El omeprazol puede inhibir el metabolismo de alprazolam, lo que aumenta las concentraciones de alprazolam en el plasma y también aumenta su efecto.

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

### Embarazo

Una gran cantidad de datos basados en estudios de cohortes indican que la exposición a una benzodiazepina durante el primer trimestre de embarazo no se relaciona con un aumento del riesgo de malformación mayor. Sin embargo, algunos estudios epidemiológicos de casos y controles han encontrado un elevado riesgo de aparición 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 de 2 entre 1000 comparado con la tasa esperada para estos defectos en la población en general 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 escasa ganancia 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. Además, se pueden observar síntomas de abstinencia neonatal con hiperexcitabilidad, agitación y temblor 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.

Teniendo en cuenta estos datos, el uso de alprazolam durante el embarazo puede ser considerado, si las indicaciones terapéuticas y la posología son estrictamente respetadas y el tratamiento es imprescindible. Los médicos que prescriben alprazolam a mujeres en edad reproductiva deben aconsejarles que suspendan el tratamiento si están embarazadas o planeando un embarazo. Teniendo en cuenta su efecto farmacológico, alprazolam puede provocar hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada en el recién nacido. Por lo tanto, se recomienda el tratamiento con alprazolam durante el embarazo solo en caso de indicación crítica. Además, los hijos de madres que estaban usando benzodiazepinas durante la última parte del embarazo pueden mostrar síntomas de abstinencia en el período posparto.

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.

Si se usó alprazolam durante el embarazo o si la paciente quedó embarazada mientras recibía tratamiento con alprazolam, se le debe advertir acerca de los posibles efectos secundarios 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. Es necesario decidir si la lactancia o el tratamiento con alprazolam debe suspenderse/evitarse considerando el beneficio de la lactancia para el bebé y el beneficio del tratamiento para la mujer.

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

Alprazolam tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La sedación, la amnesia, la disminución de la concentración y la disminución de la función muscular pueden afectar negativamente la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Los periodos de sueño insuficientes pueden incrementar el deterioro del estado de alerta. Debe advertirse a los pacientes de este riesgo y se les debe recomendar no conducir ni utilizar maquinaria durante el tratamiento. Estos efectos están potenciados por el alcohol (ver sección 4.5).

### **4.8 Reacciones adversas**

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas 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 ( $< 1/10.000$ )

No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
<b>Trastornos endocrinos</b>	No conocida	Hiperprolactinemia*
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Frecuentes	Apetito disminuido
	No conocida	Anorexia, estimulación del apetito
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Muy frecuentes	Depresión



Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
	Frecuentes	Confusión, desorientación, libido disminuida, ansiedad, insomnio, nerviosismo, libido aumentada*
	Poco frecuentes	Manía* (ver sección 4.4), alucinaciones*, ira*, agitación*
	No conocida	Hipomanía*, agresión*, hostilidad*, delirio*, hiperactividad psicomotora*
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuentes	Sedación, somnolencia, ataxia, deterioro de la memoria, disartria, mareos, cefalea, aturdimiento
	Frecuentes	Trastorno del equilibrio, trastorno de la coordinación, dificultades de concentración, hipersomnio, letargo, temblor, estupor
	Poco frecuentes	Amnesia
	No conocida	Desequilibrio autonómico del sistema nervioso*, distonía *
<b>Trastornos oculares</b>	Frecuentes	Visión borrosa
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuentes	Estreñimiento, boca seca
	Frecuentes	Náuseas
	Poco frecuentes	Vómitos, diarrea
	No conocida	Trastornos gastrointestinales*, disfagia
<b>Trastornos hepato biliares</b>	No conocida	Hepatitis *, función hepática anormal*, ictericia *
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Frecuentes	Dermatitis*
	No conocida	Angioedema*, reacción de fotosensibilidad*
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Poco frecuentes	Debilidad muscular
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Poco frecuentes	Incontinencia*
	No conocida	Retención urinaria*
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Frecuentes	Disfunción sexual*
	Poco frecuentes	Irregularidades menstruales*
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	Muy frecuentes	Fatiga, irritabilidad
	No conocida	Edema periférico*
<b>Exploraciones complementarias</b>	Frecuentes	Aumento de peso, disminución de peso
	No conocida	Presión intraocular aumentada*

\* Reacciones adversas registradas tras la comercialización

### *Depresión*

La utilización de benzodiazepinas puede desenmascarar una depresión pre-existente en pacientes susceptibles.

### *Reacciones psiquiátricas y “paradójicas”*

Durante el tratamiento con benzodiazepinas, especialmente en pacientes de edad avanzada, se pueden producir reacciones como inquietud, agitación, irritabilidad, insensibilidad, delirio, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros efectos conductuales.

#### *Dependencia*

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 (ver sección 4.4). Puede producirse dependencia psíquica. Se ha notificado abuso de benzodiazepinas.

#### *Amnesia*

Puede desarrollarse una amnesia anterógrada al utilizar dosis terapéuticas, siendo mayor el riesgo al incrementar la dosis. Los efectos amnésicos pueden asociarse con conductas inadecuadas (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 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.

#### Síntomas

Las manifestaciones de sobredosis por benzodiazepinas incluyen varios grados de depresión del sistema nervioso central, 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, mareos, disartria, debilidad muscular, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, reacciones paradójicas como agitación, agresión y alucinaciones. Se pueden producir midriasis y miosis. Raras veces se produce coma y muy raramente se produce la muerte.

La ansiedad y las alucinaciones son más comunes durante el tratamiento con alprazolam en comparación con otras benzodiazepinas. Altas dosis de alprazolam pueden causar depresión respiratoria e hipotensión. Alprazolam puede causar convulsiones y efectos cardíacos, como taquicardia. También pueden aparecer hipotermia, náuseas y vómitos.

#### Toxicidad

25 - 50 mg de alprazolam en combinación con alcohol (2 % en sangre) causaron intoxicación letal en adultos. 0,3 mg/kg de alprazolam causaron intoxicación moderada en niños de 8 años y 10 mg de alprazolam en niños de 13 años. La dosis de 15 mg (con alcohol) causó intoxicación grave, mientras que la dosis de 20-40 mg causó intoxicación moderada en adultos.

#### Tratamiento

Los pacientes con síntomas leves de intoxicación deben echarse una siesta bajo la supervisión del médico. Durante la intoxicación grave con benzodiazepinas orales, se debe realizar un lavado gástrico con las vías respiratorias protegidas si el paciente está inconsciente. Si el paciente está consciente, se debe inducir el vómito (antes de una hora). Se debe administrar carbón activado para reducir la absorción y se deben aplicar medidas de soporte para las funciones respiratoria y cardiovascular.

Para el tratamiento de la intoxicación grave deben considerarse los antagonistas de las benzodiazepinas (flumazenil), junto con la infusión continua considerando la actividad prolongada de las benzodiazepinas (ver Ficha Técnica de flumazenil para detalles de la dosificación). Flumazenil puede aumentar el riesgo de convulsiones. La diuresis forzada y la hemodiálisis no tienen efecto.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: ansiolíticos, derivados de la benzodiazepina, código ATC: N05BA12

#### Mecanismo de acción

Alprazolam, al igual que otras benzodiazepinas, tiene una alta afinidad por el lugar de unión de las benzodiazepinas en el cerebro. Facilita la acción inhibitoria del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), que media la inhibición pre y postsináptica en el sistema nervioso central (SNC).

#### Efectos farmacodinámicos

Alprazolam es un medicamento ansiolítico. Como otras benzodiazepinas, además de sus propiedades ansiolíticas, alprazolam tiene propiedades sedantes, hipnóticas, relajantes musculares y anticonvulsivantes.

#### Eficacia clínica y seguridad

Alprazolam tiene un efecto inicial rápido en los síntomas de ansiedad comunes, como agitación, inquietud y tensión. También tiene un efecto ansiolítico en el tratamiento de la depresión. La somnolencia rara vez puede ocurrir cuando se usa alprazolam en dosis terapéuticas. En dosis ansiolíticas, generalmente causa poca o ninguna debilidad muscular.

Los estudios han demostrado que alprazolam es efectivo hasta 6 meses en el tratamiento de la ansiedad y hasta 8 meses en el tratamiento de trastornos de pánico.

Alprazolam causa una reducción dependiente de la dosis en el sueño REM y una prolongación de la latencia REM.

El desarrollo de tolerancia se ha visto para el efecto sedante, pero no para el efecto ansiolítico de alprazolam.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

La biodisponibilidad de alprazolam es de aproximadamente un 90%. El uso de alprazolam con alimentos retrasa la absorción de alprazolam, sin ningún efecto sobre la concentración absorbida. Después de la administración oral, la concentración máxima en el plasma se produce después de 1-2 horas. La concentración plasmática de alprazolam es proporcional a la dosis administrada.

#### Distribución

El 70% de alprazolam está unido a proteínas séricas. El aclaramiento es de aproximadamente 1 ml/min/kg y el volumen de distribución es de alrededor de 1 l/kg.

#### Biotransformación

Alprazolam no causa la inducción de enzimas o puede causar una inducción enzimática leve. Alprazolam se metaboliza mayoritariamente en el hígado, principalmente a los metabolitos hidroxilados alfa-hidroxi-alprazolam y 4-hidroxi-alprazolam, los cuales se glucuronidan antes de su excreción en la orina.

#### Eliminación

La vida media de eliminación de alprazolam es de aproximadamente 12 horas. Los metabolitos de alprazolam son biológicamente activos. Sus vidas medias de eliminación son similares a las del alprazolam, pero debido a sus bajas concentraciones en plasma, no contribuyen al efecto farmacológico.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

#### Genotoxicidad y mutagénesis

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.

#### Toxicidad crónica y carcinogénesis

No se observó evidencia de potencial carcinogénico durante los bioensayos 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).

Cuando las ratas fueron tratadas oralmente con alprazolam a 3, 10 y 30 mg/kg /día (15 a 150 veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos de 10 mg/día) durante 2 años, se observó una tendencia relacionada con el aumento de la dosis en el número de cataratas (hembras) y vascularización corneal (machos). Estas lesiones no aparecieron hasta después de 11 meses de tratamiento.

#### Toxicidad reproductiva y del desarrollo

Alprazolam no afectó a la fertilidad en ratas hasta 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. Se observó un ligero aumento de la supervivencia posparto de las crías cuando las ratas hembra se expusieron a la misma dosis. Las dosis muy altas de alprazolam en ratas hembras preñadas y conejos se asociaron con una mayor incidencia de muerte fetal, malformaciones esqueléticas y dificultades de desarrollo en las crías.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

*Cada comprimido de 0,25 mg contiene:*

Lactosa monohidrato  
Almidón de maíz  
Crospovidona (tipo A)  
Povidona K 25  
Estearato de magnesio (E470b)  
Polisorbato 80

*Cada comprimido de 0,5 mg contiene:*

Lactosa monohidrato  
Almidón de maíz  
Crospovidona (tipo A)  
Povidona K 25  
Ácido carmínico (E120)  
Estearato de magnesio (E470b)  
Polisorbato 80

*Cada comprimido de 1 mg contiene:*

Lactosa monohidrato  
Almidón de maíz  
Crospovidona (tipo A)  
Povidona K 25  
Azul patente V (E131)  
Estearato de magnesio (E470b)  
Polisorbato 80

*Cada comprimido de 2 mg contiene:*

Lactosa monohidrato  
Almidón de maíz  
Crospovidona (tipo A)  
Povidona K 25  
Estearato de Magnesio (E470b)  
Polisorbato 80

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

2 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no contiene condiciones especiales de conservación.

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

Blíster (PVC/PE/PVDC-Alu): 10, 20, 30, 50, 60 y 100 comprimidos, en un envase.  
Blíster precortado unidosis (PVC/PE/PVDC-Alu): 10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 60x1 y 100x1 comprimidos, en un envase.

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**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Eslovenia

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

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

Octubre 2018

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

Julio 2018