FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alprazolam Stada 0,25 mg comprimidos EFG
Alprazolam Stada 0,5 mg comprimidos EFG
Alprazolam Stada 1 mg comprimidos EFG
Alprazolam Stada 2 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Alprazolam Stada 0,25 mg comprimidos EFG:
Cada comprimido contiene 0,25 mg de alprazolam.
Excipientes con efecto conocido: 83 mg de lactosa monohidrato y 0,14 mg de sodio.

Alprazolam Stada 0,5 mg comprimidos EFG:
Cada comprimido contiene 0,5 mg de alprazolam.
Excipientes con efecto conocido: 82,72 mg de lactosa monohidrato, 0,02 mg de colorante amarillo anaranjado S (E-110) y 0,14 mg de sodio.

Alprazolam Stada 1 mg comprimidos EFG:
Cada comprimido contiene 1 mg de alprazolam.
Excipientes con efecto conocido: 82,25 mg de lactosa monohidrato, 0,002 mg de colorante amaranto (E-123) y 0,14 mg de sodio.

Alprazolam Stada 2 mg comprimidos EFG:
Cada comprimido contiene 2 mg de alprazolam.
Excipientes con efecto conocido: 154,50 mg de lactosa monohidrato y 0,98 mg de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Alprazolam Stada 0,25 mg comprimidos: comprimidos de color blanco, redondos y ranurados en una cara.
Alprazolam Stada 0,5 mg comprimidos: comprimidos de color anaranjado, redondos y ranurados en una cara.
Alprazolam Stada 1 mg comprimidos: comprimidos de color azul celeste, redondos y ranurados en una cara.
Alprazolam Stada 2 mg comprimidos: comprimidos de color blanco, redondos y ranurados en cruz.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alprazolam está indicado para el tratamiento sintomático a corto plazo de la ansiedad en adultos.

Alprazolam solo está indicado cuando el trastorno es grave, incapacitante o somete al individuo a una angustia extrema.

4.2. Posología y forma de administración

Duración del tratamiento

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se debe utilizar la dosis efectiva más baja posible de alprazolam, durante el menor tiempo posible y durante un máximo de 2-4 semanas. La necesidad de un tratamiento continuado se debe revaluar con frecuencia.

No se recomienda el tratamiento a largo plazo. El riesgo de dependencia puede aumentar con la dosis y la duración del tratamiento (ver sección 4.4).

Posología

La dosis óptima de alprazolam deberá determinarse individualmente en base a la gravedad de los síntomas y a la respuesta 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 dosis mínima eficaz, especialmente en pacientes de edad avanzada o pacientes debilitados para prevenir el desarrollo de ataxia o sedación excesiva. Se debe evaluar periódicamente el estado del paciente y hacer los ajustes de dosis necesarios analizando la necesidad de continuar el tratamiento, especialmente si el paciente no presenta sintomatología.

Supresión del tratamiento
La dosis se debe reducir gradualmente para evitar síntomas de retirada.

Es aconsejable explicar al paciente de forma precisa cómo 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

Alprazolam comprimidos

Indicación	**Dosis inicial***	**Rango de dosis**
Adultos	0,25 a 0,5 mg tres veces al día	0,5 a 4 mg al día, en dosis divididas.
Pacientes de edad avanzada o con enfermedades debilitantes	0,25 mg, dos o tres veces al día	0,5 a 0,75 mg al día en dosis divididas; puede aumentarse de manera gradual si es necesario y tolerado

* 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 que su uso 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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, a las benzodiazepinas 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

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.

Pacientes de edad avanzada

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 renal o hepática

Se recomienda precaución cuando se trata a pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática de leva a moderada(ver sección 4.2). Alprazolam no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que las benzodiazepinas pueden favorecer el desarrollo de encefalopatías(ver sección 4.3).

Antecedentes de alcoholismo o drogadicción

Las benzodiazepinas deben utilizarse con precaución extrema en aquellos pacientes con antecedentes de consumo de drogas o alcohol (ver sección 4.5).

Insuficiencia respiratoria

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

Psicosis

Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica.

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.

Tolerancia

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 del tratamiento y es también mayor en pacientes con antecedentes de abuso de drogas o alcoholismo. La dependencia al fármaco puede ocurrir a dosis terapéuticas y/o en pacientes sin factores de riesgo individuales. Existe un mayor riesgo de dependencia al fármaco con el uso combinado de varias benzodiacepinas independientemente de su indicación. Se han comunicado 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 el 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.

Duración del tratamiento
La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible y no más de 2-4 semanas (ver sección 4.2). No se debe extender la duración del tratamiento más allá de este tiempo sin una reevaluación de la situación.

Se debe informar al paciente al inicio del tratamiento de que éste tendrá una duración limitada y explicar exactamente cómo se reducirá gradualmente la dosis. Hay indicios que sugieren que los síntomas de retirada pueden ocurrir dentro del intervalo de dosis al utilizar benzodiazepinas de acción corta, especialmente a dosis altas. Cuando se utilizan benzodiazepinas de acción larga, es importante informar al paciente de que no debe cambiar a una benzodiazepina de acción corta, ya que pueden desarrollarse síntomas de retirada.

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. 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).

Riesgos por el uso concomitante con opioides
El uso concomitante de alprazolam y opioides puede dar lugar a sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados como alprazolam con opioides debe reservarse para los pacientes en los que las opciones alternativas de tratamiento no son posibles. Si se decide prescribir concomitantemente alprazolam con opioides, se debe utilizar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible (ver también la recomendación de dosis general en la sección 4.2).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y su entorno para que conozcan estos síntomas (ver sección 4.5).

Advertencias sobre excipientes

Alprazolam Stada 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg
Alprazolam Stada 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.

Alprazolam Stada 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg
Alprazolam Stada contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Alprazolam Stada 0,5 mg
Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Alprazolam Stada 1 mg
Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amaranto (E123). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos psicotrópicos
Debe administrarse con precaución si se usa de forma concomitante con otros medicamentos psicotrópicos. Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el sistema nervioso central al administrar los comprimidos concomitantemente con medicamentos psicotrópicos, como antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, sedantes, algunos agentes antidepresivos, opiáceos, antiepilépticos, antihistamínicos- H1 sedantes.
Se debe tener especial precaución con medicamentos depresores de la función respiratoria como los opiáceos (analgésicos, antitusivos, tratamientos sustitutivos), especialmente en la población de edad avanzada. Sin embargo, cuando se toman los comprimidos en combinación con opiáceos, se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica.

Alcohol
La combinación con alcohol potencia el efecto sedante del alprazolam. Esto afecta a la capacidad del paciente para conducir y usar maquinaria. No se recomienda la ingesta de alcohol durante el tratamiento con alprazolam.

Clozapina
Con clozapina hay un mayor riesgo de parada respiratoria y/o cardiaca.

Relajantes musculares
El paciente debe estar preparado para un aumento del efecto relajante muscular (riesgo de caída) cuando se utilice alprazolam durante el tratamiento con un relajante muscular, especialmente al principio del tratamiento con alprazolam.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

precaución en pacientes que toman inhibidores de la enzima CYP3A4 y se debe considerar una reducción de la dosis.

Itraconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, aumenta el AUC 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, el AUC aumentó de dos a tres veces y la semivida de eliminación se prolongó a unas 40 horas. También se observaron alteraciones en la función psicomotora afectada por alprazolam. Itraconazol puede potenciar el efecto depresor del SNC de alprazolam y la retirada de itraconazol puede atenuar la eficacia terapéutica del alprazolam.

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

La nefazodona inhibe la oxidación de alprazolam mediada por CYP3A4, lo que hace que se doble la concentración plasmática de alprazolam y aumente el riesgo de que se intensifiquen los efectos sobre el SNC. Por tanto, en combinación, se recomienda reducir a la mitad la dosis de alprazolam.

El tratamiento con 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.

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 intensificar el efecto. No se ha determinado la relevancia clínica de la interacción.

Inductores CYP3A4:

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ritonavir, la inducción de CYP3A equilibra esa inhibición. Esa interacción puede requerir el ajuste de la dosis o la interrupción del tratamiento con alprazolam.

Efecto de alprazolam sobre la farmacocinética de otros medicamentos:

Digoxina:
Se ha notificado un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina con el uso concomitante de 1 mg de alprazolam al día, en particular en pacientes de edad avanzada. Por tanto, en los pacientes tratados al mismo tiempo con alprazolam y digoxina deben monitorizase cuidadosamente la aparición de signos y síntomas de toxicidad por digoxina.

Imipramina y desipramina:
Se ha notificado que la administración concomitante de alprazolam (en dosis de hasta 4 mg/día) con imipramina y desipramina aumentaba los niveles plasmáticos en estado estacionario de esas sustancias en un 31 % y 20 % respectivamente. Aún no se sabe si esos cambios tienen relevancia clínica.

Warfarina:
No ha podido determinarse si hubo algún efecto sobre los tiempos de protrombina y los niveles plasmáticos de warfarina.

No se encontró interacción con propanolol y disulfiram.

Opioides:
El uso concomitante de medicamentos ansiolíticos como benzodiacepinas o fármacos relacionados como alprazolam con opioides incrementa el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto aditivo depresor del SNC. La dosis y la duración del uso concomitante debe ser limitada (ver sección 4.4).

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. 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, posaconazol, voriconazol 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

alprazolam y digoxina para detectar posibles signos y síntomas relacionados con la intoxicación por digoxina.

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 de cohortes indican que la exposición durante el primer trimestre de embarazo a benzodiazepinas no está asociada con un aumento en el riesgo de aparición de malformaciones importantes. Por otro lado, algunos estudios epidemiológicos casos-control han revelado un incremento en el riesgo de aparición de hendidura palatina. Los datos indicaron que el riesgo de que nazca un bebé con hendidura palatina tras la exposición materna a una benzodiazepina es menor de 2/1000 en comparación con la tasa esperada para tales defectos de aproximadamente 1/1000 en la población general.

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

Cuando por razones médicas se requiera el tratamiento con benzodiazepinas durante el último periodo del embarazo, incluso a dosis bajas, puede observarse un síndrome hipotónico neonatal *("floppy infant syndrome")* con síntomas como hipotonía axial y problemas de succión que conducen a una alteración en la ganancia de peso del recién nacido.

Estos signos son reversibles pero pueden durar de 1 a 3 semanas, en función de la vida media del producto.

A dosis elevadas, puede aparecer depresión respiratoria, apnea e hipotermia en el recién nacido.
Además, se pueden observar síntomas de retirada neonatal con hiperexcitabilidad, agitación y temblor unos días después del nacimiento, aunque no se observe el síndrome de hipotonía neonatal.
La aparición de los síntomas de retirada después del nacimiento depende de la vida media del producto.

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 es necesario el tratamiento con alprazolam durante el último periodo del embarazo o durante el parto, se deben evitar las dosis elevadas, y se deben monitorizar los síntomas de retirada, el síndrome de hipotonía neonatal, hipotermia y/o depresión respiratoria en el recién nacido.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deseen quedarse embarazadas o que sospechen que pudieran estarlo que contacten con su médico.

Lactancia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

A pesar de que los niveles de benzodiazepinas excretados en la leche materna (incluyendo alprazolam) son bajos, su uso está contraindicado en madres lactantes.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Alprazolam STADA, 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.

En la tabla siguiente se listan las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con alprazolam en los pacientes que participaron en los ensayos clínicos controlados y con la experiencia tras la comercialización, de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia (muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1/1.000) y de frecuencia no conocida (no puede 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 ≥ 1/10000 a < 1/1000**	**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*, dependencia al fármaco			Hipomanía*, comportamiento agresivo*, hostilidad*, pensamiento anormal*, hiperactividad psicomotora*, abuso de drogas*
Trastornos del sistema nervioso	Sedación, somnolencia, ataxia, alteración de la memoria, disartria, mareo,	Alteración del equilibrio, coordinación anormal, alteración de la atención, hipersomnia, letargia,	Amnesia			Desequilibrio del sistema nervioso autónomo*, distonía*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	cefalea	temblor				
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,			Pérdida de fuerza muscular			
Músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
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		Síndrome de abstinencia de fármacos*			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 sección 4.4).

Depresión

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 pacientes de edad avanzada.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las 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: 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 del sistema nervioso central (incluyendo alcohol).

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

Los síntomas de la sobredosis con alprazolam son una extensión de sus acciones farmacológicas. La sobredosis con benzodiazepinas se manifiesta generalmente por distintos grados de depresión del sistema nervioso central, que pueden ir desde somnolencia hasta coma. Los síntomas incluyen somnolencia (adormecimiento), disartria, alteraciones de la coordinación (ataxia), confusión, letargia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, raramente coma y muy raramente muerte. Las secuelas serias son raras, a menos que alprazolam se tome junto con otros fármacos y/o alcohol.

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 protección adecuada de las vías respiratorias 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Ansiolíticos. Derivados de la benzodiazepina.
Código ATC: N05BA12
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. El alprazolam comparte las propiedades ansiolíticas, hipnóticas, relajantes musculares y anticonvulsivantes con otros miembros de la clase de las benzodiazepinas, con una

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 es metabolizado por oxidación en el hígado, sus 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. Alprazolam y sus metabolitos son excretados principalmente por orina.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, y potencial carcinogénico.

Efectos en la reproducción y el desarrollo
En estudios de toxicidad reproductiva, la administración de alprazolam a dosis muy altas en ratas y conejos se asocia con retraso en el desarrollo y un aumento de la incidencia de muerte fetal y malformaciones esqueléticas.

Efectos oculares
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

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Almidón de maíz
Talco
Carboximetilalmidón sódico (tipo A)(de patata)
Estearato de magnesio
Colorante amarillo anaranjado S (E110) (solo para la dosis de 0,5 mg)
Colorante amarillo de quinoleína (E104) (solo para la dosis de 0,5 mg)
Colorante azul patente V (E131) (solo para la dosis de 1 mg)
Colorante amaranto (E123) (solo para la dosis de 1 mg).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.3. Periodo de validez

Alprazolam Stada 0,25 mg comprimidos EFG: 24 meses
Alprazolam Stada 0,50 mg comprimidos EFG: 36 meses
Alprazolam Stada 1 mg comprimidos EFG: 36 meses
Alprazolam Stada 2 mg comprimidos EFG: 36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Alprazolam Stada 0,25 mg comprimidos EFG:
Conservar por debajo de 30ºC.

Alprazolam Stada 0,5 mg comprimidos EFG, Alprazolam Stada 1 mg comprimidos EFG, Alprazolam Stada 2 mg comprimidos EFG:
No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/Aluminio

Alprazolam Stada 0,25 mg comprimidos EFG y Alprazolam Stada 1 mg comprimidos EFG: este medicamento está disponible en envases de 30 comprimidos.
Alprazolam Stada 0,5 mg comprimidos EFG: este medicamento está disponible en envases de 30 o 500 (envase clínico) comprimidos.
Alprazolam Stada 2 mg comprimidos EFG: este medicamento está disponible en envases de 30 o 50 comprimidos.

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

Laboratorio STADA S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alprazolam Stada 0,25 mg comprimidos EFG, NºReg.: 63.464
Alprazolam Stada 0,5 mg comprimidos EFG, NºReg.: 63.463
Alprazolam Stada 1 mg comprimidos EFG, NºReg.: 63.462
Alprazolam Stada 2 mg comprimidos EFG, NºReg.: 63.461

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

Noviembre 2000

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2022

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios