

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alprazolam Aurovitas 0,25 mg comprimidos EFG

Alprazolam Aurovitas 0,5 mg comprimidos EFG

Alprazolam Aurovitas 1 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 0,25 mg de alprazolam.

Cada comprimido contiene 0,5 mg de alprazolam.

Cada comprimido contiene 1 mg de alprazolam.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 96 mg de lactosa monohidrato y 0,34 mg de colorante amarillo anaranjado (E110) (solo para la dosis de 0,5 mg).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Alprazolam Aurovitas 0,25 mg comprimidos:

Comprimidos sin recubrir, de color blanco, ovalados, ranurados por una cara, marcados con “5” y “0” a ambos lados de la ranura y “Z” en la otra cara. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Alprazolam Aurovitas 0,5 mg comprimidos:

Comprimidos sin recubrir, de color melocotón, ovalados, ranurados por una cara, marcados con “5” y “1” a ambos lados de la ranura y “Z” en la otra cara. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Alprazolam Aurovitas 1 mg comprimidos

Comprimidos sin recubrir, de color lavanda, ovalados, ranurados por una cara, marcados con “5” y “2” a ambos lados de la ranura y “Z” en la otra cara. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Duración del tratamiento

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 reevaluar con frecuencia especialmente en caso de que el paciente esté libre de síntomas. No se recomienda el tratamiento a largo plazo.

En aquellos casos en que sea necesario prolongar el tratamiento más allá del periodo máximo, deberá realizarse una reevaluación precisa del estado del paciente. Como con todas las benzodiazepinas, se debe tener en cuenta que el uso prolongado puede producir dependencia en ciertos pacientes.

La dosis óptima de alprazolam deberá determinarse individualmente en base a la gravedad de los síntomas y a la respuesta del paciente. Se debe administrar la dosis mínima que pueda controlar los síntomas. Más abajo en este texto se establece la dosis normal; en aquellos pacientes que necesiten dosis más altas, la dosis se aumentará con precaución para evitar la aparición de reacciones adversas. Cuando se necesiten dosis más altas, se aumentará la dosis nocturna antes que la diurna. En general, los pacientes que no han recibido previamente ningún tratamiento psicotrópico, necesitan dosis más bajas que los que han sido tratados previamente con tranquilizantes, antidepresivos o medicamentos hipnóticos o aquellos que tienen antecedentes de alcoholismo crónico.

El tratamiento siempre debe discontinuarse de forma gradual. Durante la supresión del tratamiento con alprazolam, la dosis se disminuirá lentamente de acuerdo con la buena práctica clínica. 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 de dosis más lenta.

Población pediátrica

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

Edad avanzada

En pacientes de edad avanzada el aclaramiento plasmático del medicamento está reducido y, como con otras benzodiazepinas, aumenta la sensibilidad al medicamento.

Forma de administración

Ansiedad: 0,25 mg a 0,5 mg tres veces al día, pudiendo aumentarse hasta un total de 4 mg al día, si es necesario, dividido en varias dosis.

Pacientes de edad avanzada o con enfermedad debilitante: 0,25 mg dos o tres veces al día, puede aumentarse de manera gradual si es necesario y tolerado.

El tratamiento debe iniciarse con la dosis más baja recomendada. No se debe exceder la dosis máxima.

Si aparecen reacciones adversas, la dosis deberá disminuirse. Se recomienda revisar el tratamiento de forma regular e interrumpir el uso lo antes posible. Si es necesario prolongar el tratamiento, puede considerarse el tratamiento intermitente para minimizar el riesgo de dependencia.

4.3. Contraindicaciones

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

Las benzodiazepinas también están contraindicadas en pacientes con:

Miastenia gravis.

Insuficiencia respiratoria grave.

Síndrome de apnea del sueño.

Insuficiencia hepática grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tolerancia

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

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 abuso de drogas o alcoholismo. El alprazolam puede estar sujeto a desviación. 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 benzodiazepinas independientemente de su indicación como ansiolítico o como hipnótico. Se han comunicado casos de abuso.

Síntomas de retirada

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de abstinencia, tales como cefaleas, dolor muscular, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión, irritabilidad e insomnio. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, vómitos, sudoración, entumecimiento y hormigueo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones epilépticas.

Las benzodiazepinas deben utilizarse 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 con enfermedades debilitantes se recomienda seguir el principio general de utilizar la dosis mínima eficaz, para evitar el desarrollo de ataxia o sedación excesiva

Insomnio y ansiedad de rebote:

Puede aparecer un síndrome de carácter transitorio tras la retirada del tratamiento con una benzodiazepina, 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 en no más de 0,5 mg cada tres días. En algunos pacientes puede ser necesaria una reducción incluso más lenta.

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 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 que éste es de duración limitada y explicarle de forma precisa cómo se disminuir progresivamente la dosis.

Además es importante que el paciente sea consciente de 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 discontinuar el tratamiento. Al utilizar las benzodiazepinas de acción corta en ciertas indicaciones puede suceder que el cuadro de retirada se manifieste en el intervalo entre dosis, especialmente si la dosis utilizada es alta. Cuando se utilizan benzodiazepinas de acción larga, es importante advertir al paciente de la inconveniencia de cambiar a otra benzodiazepina de acción corta, por la posibilidad de aparición de síntomas de retirada.

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 asegurarse de que serán capaces de dormir ininterrumpidamente durante 7-8 horas (ver también la sección 4.8).

Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Las benzodiazepinas pueden producir reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, desilusión, 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.

Poblaciones especiales

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 en esta población.

Edad avanzada

En pacientes de edad avanzada y/o con enfermedades debilitantes se recomienda seguir el principio general de utilizar la dosis mínima eficaz, para evitar el desarrollo de ataxia o sedación excesiva (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal o hepática

Se recomienda tener especial precaución al tratar pacientes con la función renal alterada o insuficiencia hepática leve a moderada (ver sección 4.2). Las benzodiazepinas están contraindicadas para el tratamiento de pacientes con alteraciones hepáticas graves, ya que pueden promover el desarrollo de encefalopatía.

Pacientes con depresión mayor

En pacientes con depresión mayor o ansiedad asociada con depresión, las benzodiazepinas y los agentes del tipo de las benzodiazepinas no deben utilizarse solos para tratar la depresión, ya que pueden precipitar o incrementar el riesgo de suicidio. Por tanto, alprazolam debe utilizarse con precaución y debe limitarse la extensión del tratamiento en pacientes con signos y síntomas de un trastorno depresivo o tendencia al suicidio.

En pacientes con insuficiencia respiratoria crónica se debe utilizar una dosis más baja, debido a la posibilidad de depresión respiratoria.

No se recomienda el uso de benzodiazepinas para el tratamiento primario de las enfermedades psicóticas.

Se han comunicado unos pocos casos de episodios de hipomanía y manía asociados con el uso de alprazolam en pacientes con depresión latente.

Debido a las posibles reacciones adversas anticolinérgicas, las benzodiazepinas deben utilizarse con gran precaución en pacientes con glaucoma agudo de ángulo estrecho o en pacientes que puedan estar predispuestos a ello.

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

Riesgo asociado al 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 ansiolíticos como benzodiazepinas o fármacos relacionados como alprazolam con opioides se debe reservar a pacientes para los que las opciones terapéuticas alternativas no son posibles. Para reducir estos riesgos, se debe utilizar la menor cantidad apropiada y se debe asesorar a los pacientes sobre el almacenamiento y la eliminación adecuados del fármaco no utilizado (ver secciones 4.2, 4.8 y 4.9). 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).

Advertencias sobre excipientes

Alprazolam Aurovitas contiene lactosa monohidrato y colorante amarillo anaranjado (E110) (solo para la dosis de 0,5 mg)

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

Este medicamento contiene colorante azoico amarillo anaranjado (E 110) que puede producir reacciones alérgicas (solo para la dosis de 0,5 mg).

Alprazolam Aurovitas contiene sodio

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

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 (neurolepticos), 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

Se pueden producir interacciones farmacocinéticas cuando se administra alprazolam con fármacos que inhiben el enzima hepático CYP3A4, por el aumento de los niveles plasmáticos de alprazolam.

Inhibidores CYP3A4:

Los datos de estudios clínicos con alprazolam, estudios in vitro con alprazolam y estudios clínicos con medicamentos metabolizados de manera similar al alprazolam, brindan evidencia de diversos grados de interacción y posible interacción con alprazolam para varios medicamentos. Con base en el grado de interacción y los datos disponibles actualmente, se hacen las siguientes recomendaciones:

Antimicóticos: No se recomienda el uso concomitante con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol y otros antifúngicos azólicos (potentes inhibidores CYP3A4).

Se debe prestar especial atención y considerar una reducción sustancial de la dosis cuando se administran de forma concomitante inhibidores del CYP3A4 como fluoxetina, dextropropoxifeno, anticonceptivos orales, sertralina, diltiazem o antibióticos macrólidos como eritromicina, claritromicina, telitromicina y troleandomicina.

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.

Nefazodona, fluvoxamina y cimetidina: Se requiere precaución cuando se administren de forma concomitante esos agentes (inhibidores del CYP3A4) y alprazolam y debe considerarse una posible reducción de la dosis de alprazolam.

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.

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

Inductores CYP3A4:

En pacientes que toman inductores CYP3A4 como rifampicina, fenitoína, carbamazepina o hierba de San Juan, podría verse disminuido el efecto del alprazolam. Las concentraciones plasmáticas de alprazolam en la fase de eliminación son dependientes de ciertas enzimas hepáticas (en particular el CYP3A4) para el metabolismo y se ven reducidas por medicamentos que inducen esas enzimas. Cuando se interrumpe de forma brusca la terapia con la hierba de San Juan o el tratamiento con otros inductores del CYP3A4, pueden aparecer síntomas de sobredosificación de alprazolam.

Las interacciones entre los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir) y alprazolam son complejas y dependen del tiempo. Las dosis bajas de ritonavir a corto plazo dieron como resultado un gran deterioro del aclaramiento de alprazolam, prolongaron su vida media de eliminación y mejoraron los efectos clínicos. Sin embargo, tras una exposición prolongada a ritonavir, la inducción de CYP3A compensó esta inhibición. Esta interacción requerirá un ajuste de la dosis o la suspensión del 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 (>65 años de edad). Por tanto, en los pacientes tratados al mismo tiempo con alprazolam y digoxina deben monitorizarse 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 benzodiazepinas 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).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Si se prescribe alprazolam a una mujer en edad fértil, se le debe advertir que debe consultar con su médico la posibilidad de interrumpir el tratamiento si planea quedarse embarazada o si sospecha que está embarazada.

Los datos sobre la teratogenicidad y los efectos sobre el desarrollo posnatal y el comportamiento después del tratamiento con benzodiazepinas son inconsistentes. 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. Sin embargo, algunos estudios epidemiológicos recientes de casos-control han revelado un incremento del doble 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.

Las benzodiazepinas atraviesan la barrera feto-placentaria. 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 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 abstinencia neonatal con hiperexcitabilidad, agitación y temblor unos pocos días después del nacimiento, aunque no se observe el síndrome de hipotonía neonatal. La aparición de los síntomas de abstinencia después del nacimiento depende de la vida media del principio activo.

Teniendo en cuenta esos datos, puede considerarse el uso de alprazolam durante el embarazo, si se respetan estrictamente las indicaciones terapéuticas y la posología. Si se utiliza alprazolam durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras toma alprazolam, se debe informar a la paciente del peligro potencial para el feto.

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

Lactancia

Los niveles de alprazolam que se excretan en la leche materna son bajos. Sin embargo, no se recomienda el uso de alprazolam durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de alprazolam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

La sedación, amnesia, alteración de la concentración y de la función muscular pueden afectar de forma adversa a la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Los periodos de sueño insuficientes pueden incrementar el deterioro del estado de alerta (ver también interacciones).

Estos efectos pueden ser potenciados por el alcohol (ver sección 4.5).

Se debe advertir a los pacientes de este peligro y recomendarles que no conduzcan ni utilicen máquinas durante el tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente asociada con el uso de las benzodiacepinas es su efecto sedante, que puede estar asociado con ataxia, alteraciones en la coordinación y confusión. La susceptibilidad a esos efectos depende del individuo. Los efectos son dependientes de la dosis y disminuyen al reducir la misma. Los pacientes de edad avanzada son particularmente susceptibles al efecto sedante. La sedación y las alteraciones en la coordinación producidas por las benzodiacepinas son más intensas al inicio del tratamiento y con el uso continuado se desarrolla tolerancia a esos efectos.

Las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con alprazolam en pacientes que participaron en estudios clínicos controlados y notificadas en la experiencia posterior a la comercialización fueron las siguientes:

Lista tabulada de reacciones adversas.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de acuerdo con el siguiente criterio:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

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

| | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Frecuencia no conocida |
|---|---|---|--|--|--|
| Trastornos de la sangre y el sistema linfático | | | | Agranulocitosis | |
| Trastornos endocrinos | | | | | Hiperprolactinemia* |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | Apetito disminuido | Anorexia | Estimulación del apetito | |
| Trastornos psiquiátricos | Depresión (ver el párrafo inferior), acatisia | Confusión, desorientación, disminución de la libido, ansiedad, insomnio, nerviosismo, aumento de la libido*, acatisia | Manía (ver sección 4.4)*, alucinaciones*, reacción de ira*, agitación*, drogodependencia, estimulación | Alteraciones psiquiátricas y paradójicas (ver el párrafo inferior) | Hipomanía*, agresividad*, hostilidad*, pensamiento anormal*, hiperactividad psicomotora*, abuso de drogas* |
| Trastornos del sistema nervioso | Sedación, somnolencia, ataxia, | Trastorno del equilibrio, alteraciones en | Amnesia (ver párrafo inferior), | Sensación de entumecimiento, disminución | Desequilibrio del sistema nervioso |

| | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Frecuencia no conocida |
|---|---|--|------------------------------|--|---|
| | deterioro de la memoria, disartria, mareos, dolor de cabeza | la coordinación, alteración de la atención, hipersomnia, letargo, temblor, alteración de la concentración, | | del estado de alerta | autónomo*, distonía* |
| Trastornos oculares | | Visión borrosa | Visión doble | | |
| Trastornos cardiacos | | Taquicardia, palpitaciones | | | |
| Trastornos vasculares | | | | Hipotensión | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Congestión nasal | | | |
| Trastornos gastrointestinales | Estreñimiento, boca seca | Náuseas | Vómitos | | Trastorno gastrointestinal* (diarrea, aumento de la salivación, disfagia) |
| Trastornos hepatobiliares | | | | Colestasis | Hepatitis*, ictericia*, función hepática anormal* |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Dermatitis*, dermatitis alérgica | Prurito | Alteraciones de la piel | Angioedema*, reacciones de fotosensibilización* |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | Debilidad muscular | | |
| Trastornos renales y urinarios | | | Incontinencia* | Anomalías esporádicas de la ovulación y ginecomastia | Retención urinaria* |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | Disfunción sexual*, | Irregularidades menstruales* | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Fatiga, irritabilidad* | Astenia | Síndrome de abstinencia* | | Edema periférico* |

| | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Frecuencia no conocida |
|--------------------------------------|----------------|--------------------------------------|-----------------|-------|-------------------------------|
| Exploraciones complementarias | | Aumento de peso, disminución de peso | | | Presión intraocular aumentada |

* RAM identificada después de la comercialización

Se han informado casos de irritabilidad, hostilidad y pensamientos intrusivos durante la interrupción del tratamiento con alprazolam en pacientes con trastorno de estrés postraumático.

Amnesia:

Puede desarrollarse una amnesia anterógrada incluso al utilizar dosis terapéuticas, siendo mayor el riesgo al incrementar la dosis. Los efectos amnésicos pueden asociarse a conductas inadecuadas (ver también sección 4.4.).

Depresión:

En individuos susceptibles, la utilización de benzodiacepinas puede desenmascarar una depresión pre-existente.

Dependencia:

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Información general sobre toxicidad

Al igual que ocurre con otras benzodiacepinas, 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 múltiples sustancias. Debe ajustarse el tratamiento según corresponda.

Síntomas

Los síntomas de la sobredosis de alprazolam son una extensión de sus acciones farmacológicas. La sobredosis con benzodiacepinas se manifiesta generalmente por distintos grados de depresión del sistema nervioso central, que pueden ir desde somnolencia hasta coma. En los casos leves los síntomas incluyen somnolencia, confusión mental y letargo. En los casos más graves los síntomas pueden incluir ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, raramente coma y muy raramente, muerte.

Manejo

Tras una sobredosis oral de benzodiacepinas, 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. Luego, se puede administrar un laxante osmótico. Deberá prestarse especial

atención a las funciones respiratoria y cardiovascular si el paciente requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos. La diuresis forzada prolongada o la hemodiálisis no son eficaces.

Puede ser útil como antídoto el flumazenilo. El flumazenilo puede utilizarse como complemento del tratamiento de los problemas respiratorios y cardiovasculares asociados a la sobredosis.

Para las personas en coma, el tratamiento es principalmente sintomático. Se deben tomar medidas para evitar posibles complicaciones como asfixia por tragarse la lengua o aspiración del contenido estomacal. La administración intravenosa de líquidos puede ser útil para prevenir la deshidratación. Especialmente cuando se combina con otros sedantes, es importante apoyar las funciones vitales, en particular la respiración.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Derivados de la benzodiazepina, código ATC: N05B A12

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

Alprazolam es un medicamento ansiolítico. Como otras benzodiazepinas, además de sus propiedades ansiolíticas, alprazolam tiene propiedades sedantes, hipnóticas, relajantes musculares y anticonvulsivantes. Sin embargo, existen diferencias en cuanto a la farmacocinética que determinan sus diferentes usos terapéuticos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Alprazolam se absorbe rápidamente. Después de la administración oral alcanza los niveles plasmáticos máximos después de 1 - 2 horas.

Tras una sola administración, los niveles plasmáticos son directamente proporcionales a la dosis administrada. Los niveles plasmáticos máximos observados después de una dosis de 0,5 mg a 3 mg son de 8 a 37 ng/ml. Luego de varias administraciones de 1,5 mg a 10 mg/día, el nivel promedio en el estado estacionario fue de 18,3 a 100 ng/ml.

El alprazolam *in vitro* se une (80%) a la proteína sérica humana.

Los metabolitos más importantes del alprazolam presentes en la orina son alfa-hidroxi-alprazolam y un derivado de la benzofenona. Los principales metabolitos en plasma son alfa-hidroxi-alprazolam y 4-hidroxi-alprazolam. El derivado de benzofenona es virtualmente inactivo. La actividad biológica del alfa-hidroxi-alprazolam es comparable a la del alprazolam, mientras que el 4-hidroxi-alprazolam es unas 10 veces menos activo. Los niveles plasmáticos de estos metabolitos son bajos. Sus vidas medias parecen ser del mismo orden de magnitud que la del alprazolam. Por lo tanto, los metabolitos solo contribuyen de forma limitada a la actividad biológica de alprazolam.

La media de la vida media es de 12 - 15 horas y 16 horas en ancianos.. Dosis repetidas pueden producir acumulación, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes de edad avanzada y aquellos que tienen alterada la función renal o hepática. Alprazolam y sus metabolitos son excretados principalmente por la orina.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagénesis

Alprazolam no fue mutagénico en la prueba de Ames in vivo e in vitro. No produjo aberraciones cromosómicas en el ensayo de micronúcleos in vivo en ratas hasta la dosis más alta probada de 100 mg/kg, que es 500 veces mayor que la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 10 mg/día.

Efectos oculares

En ratas tratadas vía oral con alprazolam a 3 mg/kg/día, 10 mg/kg/día y 30 mg/kg/día (15 a 150 veces la dosis humana diaria máxima recomendada de 10 mg/día) durante 24 meses, se observó en hembras y machos una tendencia relacionada con la dosis a aumentar la incidencia de cataratas y la vascularización de la córnea, respectivamente. Estas lesiones no aparecieron hasta después de 11 meses de tratamiento.

Carcinogénesis

No se observó evidencia de potencial carcinogénico durante los estudios de bioensayo de 2 años de 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 humana diaria máxima recomendada de 10 mg/día).

Fertilidad

Alprazolam no afectó la fertilidad en ratas hasta la dosis más alta probada de 5 mg/kg/día, que es 25 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 10 mg/día. Sin embargo dosis elevadas de alprazolam en ratas y conejos causaron un incremento en el número de defectos de nacimiento y la muerte de los fetos.

La exposición prenatal de ratones y ratas a las benzodiacepinas, incluyendo alprazolam, iba acompañada de cambios en el comportamiento de las crías.

En perros a los que se administraron dosis altas de alprazolam por vía oral durante 12 meses se observaron convulsiones, algunas de las cuales fueron letales. Se desconoce la relevancia humana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Docusato de sodio
Benzoato de sodio (E 211)
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio
Colorante amarillo anaranjado (E 110) (solo para 0,5 mg)
Indigotina (E 132) (para 1mg)
Laca de aluminio eritrosina (para 1mg)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años (para 0,25 mg).

3 años (para 0,5 mg y 1 mg).

Periodo de validez en uso para el frasco de polietileno de alta densidad (PEAD) de 1.000 comprimidos: 6 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Alprazolam Aurovitas comprimidos está disponible en blísteres de PVC/Poliamida/Aluminio/PVC y frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) con cierre de polipropileno.

Tamaños de envase:

Blísteres: 20, 30, 50 y 60 comprimidos

Fracos (PEAD): 30 y 1.000 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alprazolam Aurovitas 0,25 mg comprimidos EFG: 81.556

Alprazolam Aurovitas 0,5 mg comprimidos EFG: 81.557

Alprazolam Aurovitas 1 mg comprimidos EFG: 81.558

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

Fecha de la primera autorización: 23/Diciembre/2016

Fecha de la última renovación: 14/septiembre/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2023