

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alprazolam TecniGen 1 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 1 mg de alprazolam.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 97,75 mg de lactosa monohidrato.

Cada comprimido contiene 0,15 mg de benzoato de sodio.

Cada comprimido contiene 0,527 mg de índigo carmín.

Cada comprimido contiene 0,148 mg de azorrubina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Azul, biconvexo, redondeado, ranurado en una de las caras.

La ranura no se debe utilizar para fraccionar el comprimido.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Alprazolam está indicado en adultos para el tratamiento de:

1. Estados de ansiedad (neurosis de ansiedad):

Los síntomas que se presentan en estos pacientes incluyen ansiedad, tensión, agitación, insomnio, aprensión, irritabilidad y/o hiperactividad vegetativa, dando lugar a quejas somáticas variadas.

2. Ansiedad en pacientes con depresión:

En estos pacientes se presentan síntomas simultáneos de ansiedad y depresión.

3. Estados de ansiedad asociados a otras situaciones, como la fase crónica del síndrome de abstinencia alcohólica y las enfermedades funcionales u orgánicas, especialmente ciertos trastornos gastrointestinales, cardiovasculares o dermatológicos.

4. Trastornos relacionados con el pánico:

Alprazolam está indicado para el tratamiento de los trastornos de pánico, con o sin evitación fóbica.

Alprazolam también está indicado para bloquear o mitigar los ataques de pánico y las fobias en pacientes

con agorafobia y ataques de pánico.

Las benzodiazepinas sólo están indicadas cuando el trastorno es grave, que limita o somete al paciente a una situación de estrés importante.

## 4.2 Posología y forma de administración

### Posología

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

En ciertos casos, puede ser necesario prolongar el tratamiento más allá del periodo máximo de tratamiento; dicha decisión no debería tener lugar sin una reevaluación del estado del paciente por un especialista. Al igual que con todas las benzodiazepinas, los médicos deben ser conscientes de que el uso a largo plazo podría conducir a la dependencia en ciertos pacientes.

El tratamiento debe iniciarse con la dosis mínima recomendada. No debe superarse la dosis máxima recomendada.

La dosis óptima de alprazolam deberá determinarse individualmente en base a la gravedad de los síntomas y a la respuesta individual del paciente. Debe utilizarse la dosis más baja que pueda controlar los síntomas. La dosis habitual se indica a continuación. En los pocos pacientes que requieren dosis más altas, la dosis debe aumentarse con precaución para evitar efectos adversos. Cuando se requiera una dosis más alta, la dosis nocturna debe aumentarse antes que las dosis diurnas. En general, los pacientes que no han recibido previamente medicamentos psicotrópicos requerirán dosis más bajas que los que han sido tratados, o aquellos que tengan antecedentes de alcoholismo crónico.

	Dosis inicial recomendada	Dosis usual
Ansiedad	0,25 mg a 0,5 mg tres veces al día (una dosis total de 0,75 mg a 1,5 mg cada día)	0,5 mg a 4 mg/día administrados en dosis divididas
Pacientes de edad avanzada o con una enfermedad debilitante	0,25 mg administrados dos o tres veces al día (una dosis total de 0,5 mg a 0,75 mg cada día)	0,5 mg a 0,75 mg/día, administrados en dosis divididas; puede aumentarse gradualmente, si es necesario y se tolera
Trastornos relacionados con el pánico	0,5 mg a 1 mg al acostarse	La dosis debe ajustarse en función de la respuesta del paciente. Los ajustes no deben exceder el aumento de 1 mg cada 3 o 4 días. Las dosis pueden añadirse hasta alcanzar un régimen terapéutico de tres o cuatro dosis diarias. En un estudio multicéntrico ampliado, la dosis media fue de 5,7 + 2,3 mg/día, con raros casos de pacientes que requirieron la dosis máxima de 10 mg/día

El tratamiento debe reducirse siempre de forma gradual. Durante la interrupción del tratamiento con alprazolam, la dosis debe reducirse lentamente de acuerdo con la buena práctica médica. Se sugiere que la dosis diaria de alprazolam se reduzca en no más de 0,5 mg cada tres días. Algunos pacientes pueden

necesitar una reducción de la dosis aún más lenta (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 que no se recomienda su uso.

#### Pacientes de edad avanzada

Existe una reducción del aclaramiento del fármaco y, al igual que con otras benzodiazepinas, una mayor sensibilidad al fármaco en pacientes de edad avanzada

#### Forma de administración

Vía oral

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a las benzodiazepinas 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 e insuficiencia hepática grave.

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

#### Insuficiencia renal y hepática

Se recomienda tener precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia de la función renal o con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Los trastornos relacionados con el pánico se han asociado a trastornos depresivos mayores primarios y secundarios y a un aumento de los informes de suicidio entre los pacientes no tratados. Por lo tanto, se debe tener la misma precaución al utilizar las dosis más altas de alprazolam en el tratamiento de pacientes con trastornos de pánico que la que se tiene con el uso de cualquier fármaco psicotrópico en el tratamiento de pacientes deprimidos o de aquellos en los que hay razones para esperar una ideación o planes suicidas ocultos.

#### Depresión/ansiedad

En los pacientes que presentan una depresión mayor o ansiedad asociada a la depresión, las benzodiazepinas y los agentes parecidos a las benzodiazepinas no deben prescribirse solos para tratar la depresión, ya que pueden precipitar o aumentar el riesgo de suicidio. Por lo tanto, alprazolam debe utilizarse con precaución y la prescripción debe limitarse en pacientes con signos y síntomas de un trastorno depresivo o tendencias suicidas.

#### Población pediátrica

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

#### Pacientes de edad avanzada

Las benzodiazepinas y productos afines deben utilizarse con precaución en los pacientes de edad avanzada, debido al riesgo de sedación y/o debilidad musculoesquelética que puede favorecer las caídas, a menudo con graves consecuencias en esta población.

Se recomienda seguir el principio general de utilizar la dosis efectiva más baja en pacientes de edad avanzada y/o debilitados para evitar el desarrollo de ataxia o sobre-sedación (ver sección 4.2).

Las benzodiazepinas deben utilizarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de abuso de

alcohol o drogas (ver sección 4.5).

#### Riesgo por 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 las benzodiazepinas o fármacos relacionados como el alprazolam con los opioides debe reservarse a los pacientes para los que no son posibles otras opciones de tratamiento.

Si se decide prescribir alprazolam concomitantemente con opioides, se debe utilizar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible (véase también la recomendación general sobre la dosis en la sección 4.2).

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

#### Dependencia

El uso de benzodiazepinas puede conducir al desarrollo de una dependencia física y psíquica de estos productos. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; también es mayor en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol y drogas. La farmacodependencia puede producirse a dosis terapéuticas y/o en pacientes sin factor de riesgo individualizado. Existe un mayor 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 abstinencia:** Una vez desarrollada la dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento irá acompañada de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir en dolores de cabeza, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, inquietud, confusión, irritabilidad e insomnio. En casos graves pueden aparecer los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o crisis epilépticas (ver sección 4.2).

Durante la interrupción del tratamiento con alprazolam, la dosis debe reducirse lentamente de acuerdo con la buena práctica médica. Se sugiere que la dosis diaria de alprazolam se reduzca en no más de 0,5 mg cada tres días. Algunos pacientes pueden requerir una reducción de la dosis aún más lenta.

**Insomnio y ansiedad de rebote:** es un síndrome transitorio en el que los síntomas que dieron lugar al tratamiento con una benzodiazepina vuelven a aparecer de forma reforzada al suspender el tratamiento. Puede ir acompañado de otras reacciones, como cambios de humor, ansiedad o alteraciones del sueño e inquietud. Dado que el riesgo de que se produzcan fenómenos de abstinencia/rebote es mayor tras la interrupción brusca del tratamiento, se recomienda disminuir la dosis gradualmente en no más de 0,5 mg cada tres días. Algunos pacientes pueden requerir una reducción de la dosis aún más lenta (ver sección 4.2).

#### 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 de ocho a doce semanas, en el tratamiento de los trastornos de ansiedad, y de ocho meses en el tratamiento de los trastornos de pánico, incluyendo el proceso de reducción gradual. La prolongación más allá de estos períodos no debe tener lugar sin una reevaluación de la situación.

Puede ser útil informar al paciente, al iniciar el tratamiento, de que éste tendrá una duración limitada y explicar con precisión cómo se reducirá progresivamente la dosis. Además, es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de que se produzcan fenómenos de rebote, minimizando así la ansiedad por dichos síntomas en caso de que se produzcan mientras se suspende el medicamento.

Hay indicios de que, en el caso de las benzodiazepinas con una duración de acción corta, los fenómenos de abstinencia pueden manifestarse dentro del intervalo de dosificación, especialmente cuando la dosis es elevada. Cuando se utilizan benzodiazepinas de larga duración de acción, es importante advertir que no se debe cambiar a una benzodiazepina de corta duración de acción, ya que pueden aparecer síntomas de

abstinencia.

#### Amnesia

Las benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada. Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento.

#### Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Se sabe que al utilizar benzodiazepinas se producen reacciones como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre el comportamiento. Si esto ocurre, debe interrumpirse el uso del medicamento. Estas reacciones son más frecuentes en la población pediátrica y en personas de edad avanzada.

#### 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.

Se han notificado episodios de hipomanía y manía asociados al uso de alprazolam en pacientes con depresión.

#### **Alprazolam TecniGen contiene sodio**

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

#### **Alprazolam TecniGen contiene benzoato de sodio**

Este medicamento contiene 0,15 mg de benzoato de sodio en cada comprimido.

#### **Alprazolam TecniGen contiene lactosa monohidrato**

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 TecniGen contiene colorantes azoicos (Azorrubina)**

Puede provocar reacciones de tipo alérgico. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

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

El uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o fármacos relacionados como alprazolam con opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del sistema nervioso central (SNC). Debe limitarse la dosis y la duración del uso concomitante (ver sección 4.4).

No se recomienda la ingesta concomitante con alcohol.

Alprazolam debe utilizarse con precaución cuando se combina con depresores del SNC.

Puede producirse una potenciación del efecto depresivo central en caso de uso concomitante con antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, agentes antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes. En el caso de los analgésicos narcóticos también puede producirse una potenciación de la euforia, lo que lleva a un aumento de la dependencia psíquica.

Pueden producirse interacciones farmacocinéticas cuando el alprazolam se administra junto con fármacos que interfieren en su metabolismo.

#### *Inhibidores del CYP3A*

Los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (en particular el citocromo P450 3A4) pueden

aumentar la concentración de alprazolam y potenciar su actividad. Los datos de los estudios clínicos con alprazolam, los estudios *in vitro* con alprazolam y los estudios clínicos con fármacos que se metabolizan de forma similar al alprazolam aportan pruebas de diversos grados de interacción y de posible interacción con el alprazolam para una serie de fármacos.

En función del grado de interacción y del tipo de datos disponibles, se hacen las siguientes recomendaciones:

- No se recomienda la coadministración de alprazolam con ketoconazol, itraconazol u otros antifúngicos de tipo azólico.
- La coadministración de nefazodona o fluvoxamina aumenta el AUC del alprazolam en aproximadamente 2 veces. Se recomienda tener precaución y considerar la reducción de la dosis cuando se coadministra alprazolam con nefazodona, fluvoxamina y cimetidina.
- Se recomienda precaución cuando el alprazolam se coadministra con fluoxetina, propoxifeno, anticonceptivos orales, diltiazem o antibióticos macrólidos como eritromicina, claritromicina y troleandomicina.

#### *Inductores del CYP3A4*

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

Las interacciones entre los inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir) y el alprazolam son complejas y dependen del tiempo. A corto plazo, Ritonavir a dosis bajas produce un gran descenso en el aclaramiento de alprazolam, prolonga su semivida de eliminación y mejora sus efectos clínicos. Sin embargo, al aumentar la exposición a ritonavir, la inducción del CYP3A4 compensa esta inhibición. Esta interacción requiere un ajuste de dosis o bien la suspensión del tratamiento con alprazolam

Se han notificado concentraciones de digoxina aumentadas cuando se administra alprazolam, especialmente en personas de edad avanzada (> 65 años de edad). Por tanto, debe vigilarse a los pacientes que reciban alprazolam y digoxina para detectar posibles signos y síntomas relacionados con la intoxicación por digoxina.

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

### Embarazo

Los datos relativos a la teratogenicidad y a los efectos sobre el desarrollo postnatal y el comportamiento tras el tratamiento con benzodiazepinas son inconsistentes. Una gran cantidad de datos basados en estudios de cohortes indican que la exposición a las benzodiazepinas en el primer trimestre no se asocia con un aumento del riesgo de malformaciones importantes. Sin embargo, algunos estudios epidemiológicos casos-control han revelado un incremento dos veces superior en el riesgo de aparición de hendidura palatina.

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.

Si, por exigencia médica, se administra el producto durante una fase tardía 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.

El alprazolam no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera un tratamiento con alprazolam. 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.

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, se deben evitar las dosis elevadas, y se deben monitorizar los síntomas de retirada y/o el síndrome de hipotonía neonatal en el recién nacido.

#### Lactancia

Alprazolam se excreta por la leche materna en bajas cantidades. Sin embargo, no se recomienda el uso de alprazolam durante la lactancia.

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

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

La sedación, la amnesia, el deterioro de la concentración y el deterioro de la función muscular pueden afectar negativamente a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si el sueño es insuficiente, puede aumentar la probabilidad de alteración del estado de alerta (ver sección 4.5).

Estos efectos se potencian con el alcohol (ver sección 4.5).

Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan vehículos ni realicen otras actividades peligrosas mientras toman alprazolam.

### **4.8 Reacciones adversas**

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

Se han 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 ( $1/1.000$  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).

<b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
<b>Trastornos endocrinos</b>	<b>No conocida</b>	Hiperprolactinemia*
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	<b>Frecuentes</b>	Apetito disminuido
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	Depresión
	<b>Frecuentes</b>	Estado confusional, desorientación, libido disminuida, aumento de la libido*, ansiedad, insomnio, nerviosismo
	<b>Poco frecuentes</b>	Manía* (ver sección 4.4), alucinación*, reacción de ira*, agitación*



	<b>No conocida</b>	Hipomanía*, comportamiento agresivo*, hostilidad*, pensamiento anormal*, hiperactividad psicomotora*
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<b>Muy frecuentes</b>	Sedación, somnolencia, ataxia, alteración de la memoria, disartria, mareo, cefalea
	<b>Frecuentes</b>	Alteración del equilibrio, coordinación anormal, alteración de la atención, hipersomnia, letargia, temblor
	<b>Poco frecuentes</b>	Amnesia
	<b>No conocida</b>	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo*, distonía*
<b>Trastornos oculares</b>	<b>Frecuentes</b>	Visión borrosa
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Muy frecuentes</b>	Estreñimiento, boca seca
	<b>Frecuentes</b>	Náuseas
	<b>No conocida</b>	Trastorno gastrointestinal*
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>No conocida</b>	Hepatitis*, función hepática anormal*, ictericia*
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<b>Frecuentes</b>	Dermatitis*
	<b>No conocida</b>	Angioedema*, reacción de fotosensibilidad *
<b>Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	<b>Poco frecuentes</b>	Pérdida de fuerza muscular
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	<b>Poco frecuentes</b>	Incontinencia*
	<b>No conocida</b>	Retención urinaria*
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	<b>Frecuentes</b>	Disfunción sexual*
	<b>Poco frecuentes</b>	Menstruación irregular*
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<b>Muy frecuentes</b>	Fatiga, irritabilidad
	<b>No conocida</b>	Edema periférico*
<b>Exploraciones complementarias</b>	<b>Frecuentes</b>	Peso disminuido, peso aumentado
	<b>No conocida</b>	Presión intraocular aumentada*

\*Reacciones adversas identificadas tras la comercialización

#### *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*

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 graves y aparecen más frecuentemente en la población pediátrica y en personas de edad avanzada.

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.

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

### **4.9 Sobredosis**

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

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

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

La sobredosificación con benzodiazepinas se manifiesta generalmente por distintos grados de depresión del sistema nervioso central, que pueden ir desde somnolencia a 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 la muerte.

Flumacenilo puede ser de utilidad como antídoto.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

Alprazolam, al igual que otras benzodiazepinas, tiene una gran afinidad por el sitio de unión de las benzodiazepinas en el cerebro. Facilita la acción neurotransmisora inhibitoria del ácido gamma-aminobutírico que media en la inhibición pre y post sináptica en el sistema nervioso central (SNC).

Alprazolam es un medicamento ansiolítico. Al igual que otras benzodiazepinas, además de sus propiedades ansiolíticas, alprazolam tiene propiedades sedantes, hipnóticas, de debilitamiento muscular y anticonvulsivas.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Alprazolam se absorbe fácilmente. Tras la administración oral, la concentración máxima en el plasma se

produce después de 1 a 2 horas.

La vida media es de 12 a 15 horas. Los principales metabolitos del alprazolam son el  $\alpha$ -hidroxi-alprazolam y una benzofenona derivada del alprazolam. La actividad biológica del hidroxi-alprazolam es aproximadamente la mitad de la que muestra alprazolam, siendo la benzofenona 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.

*In vitro*, alprazolam se une (en un 80%) a las proteínas del suero humano.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

#### Mutagénesis y carcinogénesis

Los datos no clínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos según los estudios convencionales de genotoxicidad y potencial carcinogénico.

#### Efectos oculares

Cuando se trataron ratas por vía oral con alprazolam 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.

#### Fertilidad

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. En estudios de fertilidad, el tratamiento de ratas macho con dosis elevadas antes del apareamiento dio lugar a una disminución del porcentaje de hembras que conciben.

#### Efecto de los fármacos anestésicos y sedantes

La investigación preclínica ha mostrado que la administración de anestésicos y sedantes que bloquean los receptores del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) y/o potencian la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA) pueden aumentar la muerte neuronal en el cerebro y producir déficits a largo plazo de la cognición y el comportamiento de animales jóvenes cuando se administran durante el período de máximo desarrollo cerebral. Según las comparaciones preclínicas entre especies, se cree que el intervalo de vulnerabilidad del cerebro a estos efectos se correlaciona en humanos con exposiciones desde el tercer trimestre del embarazo hasta el primer año de vida, pero puede extenderse aproximadamente hasta los 3 años de edad. Si bien la información de este efecto con alprazolam es limitada, ya que el mecanismo de acción incluye el aumento de la actividad del GABA, se puede producir un efecto similar. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos preclínicos para el uso humano.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Docusato sódico (85%) + Benzoato de sodio (15%) (E-211)

Almidón pregelatinizado de maíz

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Índigo carmín (E-132)

Azorrubina (E-122)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

3 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación

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

Envases de 20, 30 y 60 comprimidos en en blísteres de PVC/ALU

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

## **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**

Tecnimed España Industria Farmacéutica, S.A.  
Avda. de Bruselas, 13, 3º D. Edificio América. Polígono Arroyo de la Vega,  
28108 Alcobendas (Madrid)  
España

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

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

Octubre 2021

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

07/2021

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/>