

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alprazolam Neuraxpharm 0,25 mg comprimidos EFG

Alprazolam Neuraxpharm 0,5 mg comprimidos EFG

Alprazolam Neuraxpharm 1 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Cada comprimido de 1 mg contiene 1 mg de alprazolam.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido de 0,25 mg contiene 98,5 mg de lactosa monohidrato, 0,15 mg de benzoato de sodio y 0,3 mg de laca aluminio amarillo quinoleína (E 104).

Cada comprimido de 0,5 mg contiene 98,25 mg de lactosa monohidrato, 0,15 mg de benzoato de sodio, 0,04 mg de laca Rojo Ponceau 4 R (E 124) y 0,26 mg de laca de aluminio Amarillo anaranjado (E 110)

Cada comprimido de 1 mg contiene 98,25 mg de lactosa monohidrato, 0,15 mg de benzoato de sodio, 0,527 mg de laca de aluminio Indigo Carmin (E132) y 0,148 mg de laca de aluminio Carmoisina (E122).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Alprazolam Neuraxpharm 0,25 mg comprimidos EFG:

Comprimidos redondos, biconvexos, amarillos, ranurados en una cara.

Alprazolam Neuraxpharm 0,5 mg comprimidos EFG:

Comprimidos redondos, biconvexos, anaranjados, ranurados en una cara.

Alprazolam Neuraxpharm 1 mg comprimidos EFG:

Comprimidos redondos, biconvexos, azules, ranurados en una cara.

La ranura es solo para facilitar la ruptura y la deglución y no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alprazolam Neuraxpharm está indicado en adultos para el tratamiento a corto plazo de estados de ansiedad moderados o graves y ansiedad asociada a los síntomas de depresión.

Las benzodiazepinas solo están indicadas cuando el trastorno es grave, incapacita o somete al individuo a un estrés extremo.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La duración del tratamiento debe ser lo más breve posible. Se recomienda que el paciente sea reevaluado al final de un tratamiento no superior a 4 semanas y que se establezca la necesidad de un tratamiento continuo, especialmente en caso de que el paciente no presente síntomas. La

duración total del tratamiento no debe ser superior a 8-12 semanas, incluyendo el periodo de supresión gradual del medicamento.

En ciertos casos, puede ser necesario prolongar el tratamiento más allá del periodo máximo recomendado; si es así, no debe tener lugar sin una reevaluación del estado del paciente por parte del médico. Como ocurre con todas las benzodiazepinas, los médicos deben saber que el uso prolongado puede provocar dependencia en ciertos pacientes.

La dosis óptima de alprazolam debe basarse en la gravedad de los síntomas y la respuesta individual del paciente. Se debe utilizar 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 requiere una dosis más alta, la dosis de la noche debe aumentarse antes de las dosis diurnas.

En general, los pacientes que no hayan recibido previamente medicamentos psicotrópicos (ver sección 4.5) necesitarán dosis más bajas que los tratados de este modo o aquellos con antecedentes de alcoholismo crónico.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible dependiendo de la indicación, pero no debe exceder de 8 a 12 semanas, incluido el proceso de supresión. La extensión más allá de estos periodos no debe tener lugar sin una reevaluación de la situación.

Puede ser útil informar al paciente cuando se inicie el tratamiento que será de duración limitada y explicar con precisión cómo se irá disminuyendo progresivamente la dosis.

Supresión del tratamiento

El tratamiento siempre debe reducirse gradualmente. Durante la interrupción del tratamiento con alprazolam, la dosis debe reducirse lentamente de acuerdo con las buenas prácticas médicas. Se sugiere que la dosis diaria de alprazolam no se reduzca en más de 0,5 mg cada tres días. Algunos pacientes pueden requerir una reducción de la dosis aún más lenta.

Además, es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de fenómenos de rebote, minimizando así la ansiedad sobre dichos síntomas en caso de que se produzcan mientras se suspende el medicamento. Hay indicios de que en el caso de las benzodiazepinas de corta duración de acción, los fenómenos de abstinencia pueden manifestarse dentro del intervalo de dosificación, especialmente cuando la dosis es alta. Cuando se utilizan benzodiazepinas con una acción de larga duración, es importante advertir contra el cambio a una benzodiazepina con una acción de corta duración, ya que pueden aparecer síntomas de abstinencia.

Régimen de dosificación

Indicación	Dosis inicial*	Rango de dosis
Ansiedad y ansiedad asociada a síntomas de depresión	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.

Grupos de pacientes específicos

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 el uso de alprazolam.

Población de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Se debe tener precaución al establecer la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal y hepática. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el tratamiento con alprazolam, al igual que con otras benzodiazepinas, está contraindicado (ver sección 4.3) debido al riesgo asociado de encefalopatía.

Pacientes con insuficiencia respiratoria

Se recomienda administrar dosis más bajas a pacientes con insuficiencia respiratoria crónica debido al riesgo de depresión respiratoria.

Método de administración

Para uso oral.

Trague el comprimido entero, sin masticar, con la ayuda de un poco de líquido. Si es necesario, el comprimido se puede dividir en la ranura.

Si se producen efectos secundarios, se debe reducir la dosis. Es aconsejable revisar el tratamiento con regularidad y suspender su uso lo antes posible. Si fuera necesario un tratamiento a más largo plazo, se puede considerar el tratamiento intermitente para minimizar el riesgo de dependencia.

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

Tolerancia

Es posible que se produzca cierta pérdida de eficacia de los efectos hipnóticos de las benzodiazepinas después del uso continuado durante algunas semanas.

Dependencia

El uso de benzodiazepinas puede conducir al desarrollo de dependencia física y psíquica de estos medicamentos. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; también es mayor en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas. La farmacodependencia puede ocurrir 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 informado casos de abuso.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la terminación brusca del tratamiento irá acompañada de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir en dolores de cabeza, dolores musculares, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En casos graves pueden aparecer los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, ruido y contacto físico, alucinaciones o ataques epilépticos.

Las benzodiazepinas y medicamentos relacionados deben usarse con precaución en ancianos, debido al riesgo de sedación y/o debilidad musculoesquelética que puede provocar caídas, a menudo con graves consecuencias en esta población. Se recomienda que se siga el principio general de usar la dosis efectiva más baja en pacientes ancianos y/o debilitados para evitar el desarrollo de ataxia o sedación excesiva.

Rebote de insomnio y ansiedad:

Puede producirse un síndrome transitorio por el cual los síntomas que llevaron al tratamiento con una benzodiazepina reaparecen 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 fenómenos de abstinencia/rebote es mayor tras la interrupción brusca del tratamiento, se recomienda que la dosis se reduzca gradualmente en no más de 0,5 mg cada tres días. Algunos pacientes pueden requerir una reducción de la dosis aún más lenta.

Amnesia

Las benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada. La afección ocurre con mayor frecuencia varias horas después de la ingestión del producto y, por lo tanto, para reducir el riesgo, los pacientes deben asegurarse de poder tener un sueño ininterrumpido de 7-8 horas (ver también la sección 4.8).

Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Se sabe que ocurren reacciones como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, rabia, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros efectos conductuales adversos cuando se usan benzodiazepinas. Si esto ocurriera, se debe suspender el uso del medicamento. Es más probable que ocurran en niños y ancianos.

Grupos de pacientes específicos

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 el uso de alprazolam.

Población de edad avanzada

Se recomienda que se siga el principio general de utilizar la dosis eficaz más baja en pacientes de edad avanzada y/o debilitados para evitar el desarrollo de ataxia o sedación excesiva (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal o hepática

Se recomienda precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 4.2). Las benzodiazepinas están contraindicadas para el tratamiento de pacientes con trastornos hepáticos graves, ya que las benzodiazepinas pueden promover el desarrollo de encefalopatía.

Pacientes con depresión mayor

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

En pacientes con insuficiencia respiratoria crónica se debe utilizar una dosis menor, dada la posibilidad de depresión respiratoria.

Las benzodiazepinas no se recomiendan para el tratamiento primario de la enfermedad psicótica.

En unos pocos casos se informaron episodios maníacos en pacientes con depresión latente.

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

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

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

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película, es decir, esencialmente está "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La combinación con alcohol potencia el efecto sedante del alprazolam. Esto afectará a la capacidad de los pacientes para conducir y utilizar máquinas. No se recomienda la ingesta de alcohol durante el tratamiento con alprazolam.

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos psicotrópicos:

Se debe tener precaución si se utilizan concomitantemente otros medicamentos psicotrópicos. Puede producirse un aumento de la depresión de la actividad del sistema nervioso central cuando se utilizan los comprimidos junto con medicamentos psicotrópicos, como antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos,

sedantes, algunos agentes antidepresivos, opioides, medicamentos antiepilépticos, anestésicos y antihistámicos H1 sedantes.

Interacciones farmacocinéticas

Pueden producirse interacciones farmacocinéticas cuando se administra alprazolam junto con medicamentos que inhiben la enzima hepática CYP3A4 al aumentar los niveles plasmáticos de alprazolam.

Inhibidores de CYP3A4:

Antimicóticos: No se recomienda el uso concomitante de itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol y otros agentes antifúngicos del tipo azol (inhibidores potentes del CYP3A4).

En particular, se debe tener la precaución adecuada y se debe considerar una reducción sustancial de la dosis en el caso de uso concomitante de inhibidores de CYP3A4 tales como inhibidores de la proteasa del VIH, fluoxetina, dextropropoxifeno, anticonceptivos orales, sertralina, diltiazem o antibióticos macrólidos, tales como eritromicina, claritromicina, telitromicina y troleandomicina.

El itraconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, aumenta el AUC y prolonga la vida media de eliminación del alprazolam. En un estudio en el que se administró a voluntarios sanos 200 mg/día de itraconazol y 0,8 mg de alprazolam, el AUC se duplicó y triplicó y la vida media de eliminación se prolongó hasta aproximadamente 40 horas. También se han observado alteraciones en la función psicomotora afectada por alprazolam. El itraconazol puede potenciar los efectos depresores del SNC del alprazolam y la retirada de itraconazol puede atenuar la eficacia terapéutica del alprazolam.

Nefazodona, fluvoxamina y cimetidina: Se requiere precaución al usar estos agentes (inhibidores de CYP3A4) y alprazolam al mismo tiempo y se debe considerar una posible reducción de la dosis de alprazolam.

La nefazodona inhibe la oxidación de alprazolam mediada por CYP3A4, lo que da como resultado una duplicación de la concentración plasmática de alprazolam y el riesgo de efectos intensificados sobre el SNC. Por tanto, en combinación, se recomienda reducir la dosis de alprazolam a la mitad de la dosis.

El tratamiento con fluvoxamina extiende la vida media del alprazolam de 20 a 34 horas y duplica la concentración de alprazolam en plasma. Cuando se usa en combinación, se recomienda la mitad de la dosis de alprazolam.

La cimetidina reduce el aclaramiento de alprazolam, lo que posiblemente intensifique el efecto. Aún no se ha determinado la importancia clínica de la interacción.

Inductores CYP3A4:

Puede producirse un efecto reducido de alprazolam en pacientes que toman inductores de CYP3A4 como rifampicina, fenitoína, carbamazepina o hierba de San Juan. Las concentraciones plasmáticas de alprazolam en la fase de eliminación dependen de ciertas enzimas hepáticas (en particular CYP3A4) para el metabolismo y se reducen con medicamentos que inducen estas enzimas. Cuando se interrumpe repentinamente el tratamiento con hierba de San Juan o el tratamiento con otros agentes inductores de CYP3A4, pueden aparecer síntomas de sobredosis de alprazolam.

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

Se debe tener especial cuidado con los medicamentos que deprimen la función respiratoria como los opioides (analgésicos, antitusivos, tratamientos sustitutivos), especialmente en las personas mayores. Sin embargo, cuando se toman los comprimidos en combinación con opioides, puede producirse una potenciación de la euforia que puede conducir a un aumento de la dependencia psíquica.

Clozapina:

Con la clozapina existe un mayor riesgo de paro respiratorio y/o cardíaco.

Relajantes musculares:

Se debe estar preparado para un aumento del efecto relajante muscular (riesgo de caídas) cuando se utiliza alprazolam durante el tratamiento con un relajante muscular, especialmente al comienzo del tratamiento con alprazolam.

El efecto del alprazolam sobre la farmacocinética de otros medicamentos:

Digoxina:

Se ha notificado un aumento de los niveles plasmáticos de digoxina con el uso concomitante de 1 mg de alprazolam al día, especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, los pacientes que reciben alprazolam y digoxina al mismo tiempo deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de toxicidad por digoxina.

Imipramina y desipramina:

Se ha informado que la administración concomitante de alprazolam (a dosis de hasta 4 mg/día) con imipramina y desipramina provocó que los niveles plasmáticos en estado estacionario de estas sustancias aumentaran en un 31 % y un 20 % respectivamente. Aún no se sabe si estos cambios son de importancia clínica.

Warfarina:

No se pudo determinar si hubo algún efecto sobre los tiempos de protrombina y los niveles plasmáticos de warfarina.

No se encontró interacción con propranolol y disulfiram.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Si alprazolam se prescribe a una mujer en edad fértil, se le debe advertir que se comunique con su médico con respecto al cese de la utilización del fármaco si tiene intención de quedarse embarazada o sospecha que está embarazada.

Una gran cantidad de datos basados en estudios de cohortes indican que la exposición a las benzodiazepinas durante el primer trimestre no está asociada con un aumento en el riesgo de malformaciones mayores. Sin embargo, algunos estudios epidemiológicos tempranos de casos y controles han encontrado un mayor riesgo de fisuras bucales. Los datos indicaron que el riesgo de tener un bebé con una fisura bucal después de la exposición materna a las benzodiazepinas es inferior a 2/1000 en comparación con una tasa esperada para tales defectos de aproximadamente 1/1000 en la población general.

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

Cuando el tratamiento debe administrarse por razones médicas durante la última parte del embarazo, incluso en dosis bajas, se puede observar el síndrome del lactante flácido, como hipotonía axial, problemas de succión que conducen a un escaso aumento de peso. Estos signos son reversibles pero pueden durar de 1 a 3 semanas, de acuerdo con la vida media del producto. A dosis elevadas, puede aparecer depresión respiratoria o apnea e hipotermia en el recién nacido.

Además, se pueden observar síntomas de abstinencia neonatal con hiperexcitabilidad, agitación y temblor unos días después del nacimiento, incluso si no se observa el síndrome del lactante flácido. La aparición de los síntomas de abstinencia después del nacimiento depende de la vida media de la sustancia.

Teniendo en cuenta estos datos, se puede considerar el uso de alprazolam durante el embarazo, si se respetan estrictamente las indicaciones terapéuticas y la posología.

Si es necesario el tratamiento con alprazolam durante la última parte del embarazo, se deben evitar las dosis altas y se deben controlar los síntomas de abstinencia y/o el síndrome del lactante flácido en el recién nacido.

Lactancia materna

El alprazolam se excreta en la leche materna en niveles bajos. Sin embargo, no se recomienda el uso de alprazolam durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El alprazolam tiene una influencia importante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La sedación, la amnesia, la alteración de la concentración y la alteración de la función muscular pueden afectar negativamente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si se produce una duración insuficiente del sueño, puede aumentar la probabilidad de un estado de alerta deteriorado (ver también interacciones).

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

Se debe avisar a los pacientes de este peligro y se les debe advertir de que no conduzcan ni utilicen maquinaria durante el tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

La reacción adversa más común asociada con las benzodiazepinas es su efecto sedante, que puede estar asociado con ataxia, trastornos de coordinación y confusión. La susceptibilidad a estos efectos depende del individuo. Los efectos dependen de la dosis y disminuyen cuando se reduce la dosis. Los ancianos son particularmente susceptibles al efecto sedante. Los efectos sedantes y que alteran la coordinación de las benzodiazepinas son más intensos al comienzo del tratamiento, y la tolerancia a estos efectos se desarrolla con el uso continuo.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

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

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

Muy raras ($<1/10.000$)

No conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1 000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10 000 a < 1/1 000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos endocrinos					Hiperprolactinemia*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito			
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Estado de confusión, desorientación, disminución de la libido, aumento de la libido*, ansiedad, insomnio, nerviosismo,	Manía* (ver sección 4.4), alucinación*, reacción de ira*, agitación*		Hipomanía*, comportamiento agresivo*, hostilidad*, pensamiento anormal*, hiperactividad psicomotora*
Trastornos del sistema nervioso	Sedación, somnolencia, ataxia, alteración de la memoria, disartria, mareo, cefalea	Alteración del equilibrio, coordinación anormal, alteración de la atención, hipersomnía, letargia, temblor	Amnesia	Sensación de entumecimiento, estado de alerta reducido	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo*, distonía*
Trastornos oculares		Visión borrosa			
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, boca seca	Náuseas			Trastorno gastrointestinal*
Trastornos hepato biliares					Hepatitis*, función hepática anormal*, ictericia*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis*			Angioedema*, reacción de fotosensibilidad *
Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo			Debilidad musculoesquelética		
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia*		Retención urinaria*
Trastornos del sistema reproductor y de la mama		Disfunción sexual*	Menstruación irregular*		
Trastornos	Fatiga,				Edema periférico*

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1 000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10 000 a < 1/1 000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
generales y alteraciones en el lugar de administración	irritabilidad				
Investigaciones		Pérdida de peso, aumento de peso.			Aumento de la presión intraocular*

Amnesia:

La amnesia anterógrada puede ocurrir incluso a dosis terapéuticas y el riesgo aumenta con dosis más altas. La amnesia puede ir acompañada de un comportamiento inadecuado (ver también sección 4.4).

Depresión:

Las depresiones previamente inadvertidas pueden volverse evidentes, en individuos susceptibles, durante el uso de benzodiazepinas.

Dependencia:

El uso de este fármaco (incluso a dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física: la interrupción del tratamiento puede dar como resultado fenómenos de abstinencia o rebote. Puede ocurrir dependencia psíquica. Se ha notificado abuso de benzodiazepinas (ver sección 4.4).

Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Se sabe que ocurren reacciones como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, rabia, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros efectos conductuales adversos cuando se usan benzodiazepinas. Si esto ocurriera, se debe suspender el uso del medicamento. Es más probable que ocurran en niños y ancianos.

En muchos de los informes de casos espontáneos de efectos adversos en el comportamiento, los pacientes estaban recibiendo otros medicamentos para el SNC de forma concomitante y/o se describió que tenían afecciones psiquiátricas subyacentes. Los pacientes que tienen un trastorno límite de la personalidad, un historial previo de comportamiento violento o agresivo o abuso de alcohol o sustancias pueden estar en riesgo de sufrir tales episodios. Se han informado casos de irritabilidad, hostilidad y pensamientos intrusivos durante la interrupción del tratamiento con alprazolam en pacientes con trastorno de estrés postraumático.

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

Información general sobre la toxicidad: Al igual que con otras benzodiazepinas, la sobredosis no debe representar una amenaza para la vida a menos que se combine con otros depresores del SNC (incluido el alcohol). En el manejo de la sobredosis con cualquier medicamento, debe tenerse en cuenta que se han tomado múltiples agentes. El tratamiento debe ajustarse en consecuencia.

Síntomas

La sobredosis de benzodiazepinas generalmente se manifiesta mediante grados de depresión del sistema nervioso central que van desde somnolencia hasta coma. En casos leves, los síntomas incluyen somnolencia, confusión mental y letargo; en casos más graves, los síntomas pueden incluir ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, raramente coma y muy raramente la muerte.

Tratamiento

Después de una sobredosis con benzodiazepinas orales, se debe inducir el vómito (antes del transcurso de una hora) si el paciente está consciente o se debe realizar un lavado gástrico con las vías respiratorias protegidas si el paciente está inconsciente. Si no hay ninguna ventaja en vaciar el estómago, se debe administrar carbón activado para reducir la absorción. Se debe prestar especial atención a las funciones respiratorias y cardiovasculares en cuidados intensivos. Una diuresis forzada o hemodiálisis prolongada no tiene ningún valor.

El flumazenil puede ser útil como antídoto.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Derivados de las benzodiazepinas, código ATC: N05B A12.

El alprazolam, al igual que otras benzodiazepinas, tiene una gran afinidad por el sitio de unión de las benzodiazepinas en el cerebro. Facilita la acción inhibitoria del neurotransmisor del ácido gamma-aminobutírico, que media la inhibición tanto presináptica como postsináptica en el sistema nervioso central (SNC).

El alprazolam es un medicamento ansiolítico. Como otras benzodiazepinas, además de sus propiedades ansiolíticas, el alprazolam tiene propiedades sedantes, hipnóticas, debilitantes de los músculos y anticonvulsivos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El alprazolam se absorbe rápidamente. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en una o dos horas después de la administración oral.

Distribución

In vitro, el 80 % de alprazolam se une a las proteínas séricas.

Eliminación

La semivida media de alprazolam es de entre 12 y 15 horas.

La dosificación repetida puede provocar una acumulación y esto debe tenerse en cuenta en pacientes de edad avanzada y aquellos con insuficiencia renal o hepática.

El alprazolam y sus metabolitos se excretan principalmente a través de la orina.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagénesis y Carcinogénesis

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos basándose en los estudios convencionales de genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Efectos oculares

Cuando se administró alprazolam a ratas por vía oral durante 2 años, se observó una tendencia a un aumento relacionado con la dosis en el número de cataratas (hembras) y vascularización corneal (machos). Estas lesiones no aparecieron hasta pasados 11 meses de tratamiento.

Fertilidad

En estudios de toxicidad reproductiva, la administración de alprazolam en ratas y conejos se asocia a dosis muy altas con un retraso en el desarrollo y una mayor incidencia de muerte fetal y malformaciones esqueléticas. En estudios de fertilidad, el tratamiento de ratas macho en dosis altas antes del apareamiento resultó en una disminución en el porcentaje de hembras que concibieron.

Efecto de los fármacos anestésicos y sedantes

La investigación preclínica ha demostrado que la administración de fármacos anestésicos y sedantes que bloquean los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y/o potencian la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA) puede aumentar la muerte de las células neuronales en el cerebro y provocar déficits a largo plazo en la cognición y el comportamiento de los animales jóvenes cuando se administra durante el período de máximo desarrollo cerebral. Basándose en las comparaciones entre especies no clínicas, se cree que la ventana de vulnerabilidad del cerebro a estos efectos se correlaciona con la exposición humana en el tercer trimestre del embarazo hasta el primer año de vida, pero puede extenderse hasta aproximadamente los 3 años de edad. Si bien hay información limitada sobre este efecto con alprazolam, dado que el mecanismo de acción incluye la potenciación de la actividad del GABA, puede ocurrir un efecto similar. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos no clínicos para el uso humano.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Docusato de sodio (85/15)(V): (benzoato de sodio/docusato de sodio)

Almidón de maíz pregelatinizado

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Colorante amarillo PB-22877 (para 0,25 mg):

Lactosa monohidrato

Laca de aluminio amarillo quinoleína (E104)

Colorante naranja PB-23062 (para 0,5 mg):

Lactosa monohidrato

Laca Rojo Ponceau 4 R (E124)

Laca de aluminio Amarillo anaranjado (E110)

Colorante azul PB-20925 (para 1 mg):

Lactosa monohidrato

Laca de aluminio índigo carmín (E132)

Laca de aluminio carmoisina (E122)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Alprazolam Neuraxpharm se presenta en blíster de PVC/Aluminio y en envases de 30 comprimidos.

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

Neuraxpharm Spain, S.L.U.
Avda. Barcelona, 69
Sant Joan Despí – 08970
Barcelona – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

-

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

Noviembre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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/>