

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alprazolam Grindeks 0,25 mg comprimidos EFG
Alprazolam Grindeks 0,5 mg comprimidos EFG
Alprazolam Grindeks 1 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Alprazolam Grindeks 0,25 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene 0,25 mg de alprazolam.

Alprazolam Grindeks 0,5 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene 0,5 mg de alprazolam.

Alprazolam Grindeks 1 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene 1 mg de alprazolam.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Alprazolam Grindeks 0,25 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene 92,5 mg de lactosa (como monohidrato) y 0,12 mg de benzoato de sodio (E-211).

Alprazolam Grindeks 0,5 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene 92,2 mg de lactosa (comomonohidrato) y 0,12 mg de benzoato de sodio (E-211).

Alprazolam Grindeks 1 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene 91,7 mg de lactosa (como monohidrato) y 0,12 mg de benzoato de sodio (E-211).

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Alprazolam Grindeks 0,25 mg comprimidos EFG
Comprimido de color blanco o blanquecino, ovalado (10 mm × 5 mm), con una ranura en una cara y con la inscripción «0,25» grabada en la otra. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Alprazolam Grindeks 0,5 mg comprimidos EFG
Comprimido de color rosa a rosa claro, ovalado (10 mm × 5 mm), con una ranura en una cara y con la inscripción «0,5» grabada en la otra. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Alprazolam Grindeks 1 mg comprimidos EFG
Comprimido de color azul a azul claro, ovalado (10 mm × 5 mm), con una ranura en una cara y con la inscripción «1» grabada en la otra. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Alprazolam está indicado en adultos para el tratamiento sintomático a corto plazo de la ansiedad. Alprazolam solo está indicado cuando el trastorno es grave, incapacitante o somete al paciente a una angustia extrema.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis y la duración del tratamiento debe ajustarse según la respuesta del paciente, indicación y la gravedad de la enfermedad.

Tratamiento inicial

Al inicio del tratamiento, la dosis es de 0,25-0,5 mg de alprazolam tres veces al día.

Tratamiento de mantenimiento

En caso necesario, la dosis diaria total se puede aumentar gradualmente hasta un máximo de 3-4 mg de alprazolam, repartida en varias dosis a lo largo del día.

Duración del tratamiento

Se debe utilizar la dosis eficaz más baja posible de alprazolam durante el menor tiempo posible y durante un período máximo de 2-4 semanas, incluida la reducción gradual de la dosis. La necesidad de un tratamiento continuado se debe reevaluar con frecuencia. No se recomienda el tratamiento a largo plazo. El riesgo de dependencia puede aumentar con la dosis y la duración del tratamiento (ver sección 4.4).

Supresión del tratamiento

La retirada de alprazolam se debe realizar gradualmente y no debe superar los 0,5 mg cada 3 días para evitar síntomas de abstinencia. En algunos pacientes es posible que sea necesaria incluso una reducción de la dosis más lenta.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada y pacientes sensibles o debilitados

Los pacientes de edad avanzada y los pacientes sensibles o debilitados deben recibir dosis reducidas. La dosis recomendada es de 0,25 mg de dos a tres veces al día, que se puede ir aumentando gradualmente en caso de ser necesario y si se tolera bien.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Se debe tener especial cuidado en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve o moderada, y la dosis se debe reducir en caso necesario. El uso de alprazolam está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Insuficiencia respiratoria

También se recomienda administrar dosis menores a pacientes con insuficiencia respiratoria crónica por el riesgo asociado a depresión respiratoria.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de alprazolam en niños y adolescentes menores de 18 años. Por tanto, no se recomienda el uso de alprazolam en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Forma de administración

Alprazolam es para uso por vía oral.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otras benzodiacepinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Miastenia grave.
- Insuficiencia respiratoria grave.
- Síndrome de apnea del sueño.
- Insuficiencia hepática grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Nota

No todos los estados de tensión, agitación y ansiedad precisan tratamiento farmacológico. A menudo son signos de trastornos físicos o mentales que pueden tratarse con otras medidas o tratamientos de la dolencia subyacente.

Riesgos del uso simultáneo con opioides

El uso simultáneo de alprazolam y opioides puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Como consecuencia de estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos sedantes, como las benzodiacepinas, o medicamentos relacionados, como el alprazolam, y opioides debe reservarse para aquellos pacientes para quienes no sean posibles otras opciones terapéuticas alternativas. Si se toma la decisión de prescribir alprazolam en combinación con opioides, se debe usar la dosis eficaz más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible (ver régimen de dosificación en la sección 4.2).

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Por este motivo, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores (si procede) para que sean conscientes de estos síntomas (ver sección 4.5).

Dependencia/toxicomanía

El uso de benzodiacepinas puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Este riesgo es mayor, en concreto, en pacientes con antecedentes de alcoholismo o farmacodependencia. La dependencia al fármaco puede ocurrir con dosis terapéuticas e independientemente de la presencia o no de un factor de riesgo. Existe un mayor riesgo de dependencia al fármaco con el uso combinado de varias benzodiacepinas, independientemente de si poseen efecto ansiolítico o hipnótico.

El abuso de drogas es un riesgo conocido del alprazolam y de otras benzodiacepinas, por lo que se debe vigilar convenientemente a los pacientes que reciban alprazolam. El alprazolam puede ser susceptible de abuso. Se han notificado muertes relacionadas con sobredosis cuando se toma alprazolam junto con otros depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos los opioides, otras benzodiacepinas y el alcohol. Estos riesgos se deben tener en cuenta al prescribir o dispensar alprazolam. Para reducir estos riesgos se debe usar la dosis adecuada más baja (ver secciones 4.2 ,4.8 y 4.9).

Síntomas de abstinencia

Una vez que se ha desarrollado dependencia, una retirada brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de abstinencia, tales como cefalea, dolor muscular, ansiedad acusada, estados de tensión, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En los casos graves, también se han descrito los síntomas siguientes: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y parestesia de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, el ruido y el contacto físico, alucinaciones o crisis epilépticas (ver secciones 4.2 y 4.8).

Efecto rebote

De igual modo, si se interrumpe el tratamiento a corto plazo de forma repentina, puede aparecer un efecto rebote pasajero, donde los síntomas que condujeron al tratamiento con benzodiacepinas pueden reaparecer más acentuados. Pueden acompañarse de reacciones como cambios de humor, estados de ansiedad o trastornos del sueño e inquietud. El efecto rebote también se puede manifestar en forma de reacciones físicas y psíquicas peligrosas, como convulsiones y psicosis sintomática (p. ej., delirio por abstinencia).

Puesto que el riesgo de aparición de síntomas de abstinencia o el efecto rebote es mayor después de la suspensión brusca del tratamiento, se recomienda finalizar el tratamiento mediante la reducción gradual de la dosis.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser lo más breve posible y no superar las 2-4 semanas (véase la sección 4.2). No debe prolongarse la duración del tratamiento más allá de este plazo sin reevaluar la situación. Puede ser apropiado informar al paciente al inicio del tratamiento de que este tendrá una duración limitada y explicar exactamente cómo se reducirá gradualmente la dosis. Hay indicios que sugieren que los síntomas de abstinencia pueden producirse dentro del intervalo de dosis al utilizar benzodiacepinas de acción corta, especialmente, a dosis altas. Cuando se utilizan benzodiacepinas de acción larga, es importante informar al paciente de que no debe cambiar a una benzodiacepina de acción corta, ya que pueden desarrollarse síntomas de abstinencia.

Amnesia

Las benzodiacepinas pueden provocar una amnesia anterógrada, en la mayoría de los casos, varias horas después de la dosis. Esto significa que, después de tomar el fármaco, los pacientes pueden hacer cosas que luego no pueden recordar.

Este riesgo aumenta con el nivel de dosis y se puede reducir con un sueño ininterrumpido suficiente de larga duración (7-8 horas).

Reacciones psiquiátricas y «paradójicas»

Con el uso de benzodiacepinas, pueden producirse reacciones psiquiátricas y «paradójicas», en especial, en pacientes de edad avanzada o la población pediátrica, como inquietud, excitabilidad, irritabilidad, agresividad, delirios, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, conducta inadecuada y otros trastornos del comportamiento. En dichos casos, se debe suspender el tratamiento con este fármaco.

Tolerancia

Se puede producir una pérdida de eficacia (tolerancia) después de la administración oral repetida de benzodiacepinas transcurridas varias semanas.

Depresión e ideaciones suicidas

Las benzodiacepinas y los fármacos relacionados no se deben prescribir en monoterapia para tratar la depresión, ya que pueden provocar o aumentar el riesgo de suicidio. El alprazolam se debe usar con

precaución, y la extensión de la prescripción se debe limitar en pacientes que muestren signos y síntomas de un trastorno depresivo o de tendencias suicidas.

Se han notificado episodios de hipomanía y manía relacionados con el uso de alprazolam en pacientes con depresión.

Psicosis

No se recomienda el uso de benzodiacepinas en el tratamiento primario de la psicosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada y pacientes debilitados

Las benzodiacepinas y los fármacos relacionados se deben usar con precaución en pacientes de edad avanzada dado el riesgo de sedación o debilidad musculoesquelética que pueden provocar caídas, con frecuencia, con consecuencias graves en esta población de pacientes. Se recomienda seguir la norma general de usar la dosis eficaz más baja, en especial, en pacientes de edad avanzada o pacientes debilitados para impedir el desarrollo de ataxia o sobredosificación.

Insuficiencia renal o hepática

Si existe insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve o moderada, se recomienda tener precaución, y la dosis se debe reducir en la medida que sea necesario. No se debe tratar con benzodiacepinas a los pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que aumentan el riesgo de encefalopatía.

Insuficiencia respiratoria

También se recomienda administrar dosis menores a pacientes con insuficiencia respiratoria crónica por el riesgo asociado a depresión respiratoria.

Antecedentes de alcoholismo y toxicomanía

En pacientes con antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas, las benzodiacepinas solo se deben usar extremando la precaución (ver sección 4.5).

Excipientes

Lactosa

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

Sodio

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

Benzoato de sodio

Este medicamento contiene 0,12 mg de benzoato de sodio en cada comprimido.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Alcohol

Las benzodiacepinas producen un efecto aditivo cuando se administran con alcohol. Por tanto, no se recomienda la ingesta simultánea con alcohol. La combinación con el alcohol potencia el efecto sedante del alprazolam.

Psicotrópicos

El alprazolam se debe usar con precaución cuando se combina con otros depresores del SNC. Se puede potenciar el efecto depresor central, y las benzodiacepinas provocan un efecto aditivo cuando se administran conjuntamente con otros depresores del SNC o psicotrópicos, como los antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos (p. ej., opioides), antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes.

No obstante, cuando se toma alprazolam en combinación con analgésicos narcóticos, se puede potenciar la euforia, lo que puede provocar un aumento de la dependencia psíquica.

Clozapina

Con la clozapina existe un aumento del riesgo de parada respiratoria y/o cardíaca.

Opioides

El uso concomitante de sedantes, como las benzodiacepinas o fármacos relacionados, como el alprazolam, junto con opioides, aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte, dada la potenciación del efecto depresor del SNC. Se debe restringir la dosis y la duración del uso simultáneo (ver sección 4.4).

Se debe extremar la precaución especialmente con aquellos fármacos que desencadenen una depresión respiratoria, como los opioides (analgésicos, antitusivos o tratamientos narcóticos sustitutivos). Esto es especialmente importante y se debe tener en cuenta en los pacientes de edad avanzada.

Interacciones farmacocinéticas

Inhibidores de la CYP3A4

Cuando se administran de forma conjunta alprazolam y fármacos que inhiben la enzima hepática CYP3A4, pueden producirse interacciones farmacocinéticas por el aumento de las concentraciones plasmáticas de alprazolam.

Por lo tanto, el alprazolam se debe usar con precaución en aquellos pacientes que estén tomando estos fármacos, y es posible que sea necesario reducir la dosis cuando se usen de forma concomitante.

El itraconazol —un inhibidor potente de la CYP3A4— aumenta el AUC y prolonga la semivida de eliminación del alprazolam. En un estudio, en el que se administraron 200 mg/día de itraconazol y 0,8 mg de alprazolam a voluntarios sanos, el AUC aumentó del doble al triple, y la semivida de eliminación se prolongó hasta 40 horas. También se han observado alteraciones en la actividad psicomotora afectada por el alprazolam. El itraconazol puede potenciar los efectos depresores del SNC del alprazolam, y la retirada del itraconazol puede atenuar la eficacia terapéutica del alprazolam.

No se recomienda el uso concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A4, como el itraconazol, el ketoconazol, el posaconazol, el voriconazol y los inhibidores de la proteasa del VIH. No obstante, si se considera necesario el uso concomitante de alprazolam y un inhibidor potente de la CYP3A4, se debe reducir la dosis de alprazolam a la mitad o a un tercio.

El tratamiento con fluvoxamina amplía la semivida del alprazolam de 20 horas a 34 horas y duplica la concentración plasmática de alprazolam. Cuando se usan de forma conjunta, se recomienda la mitad de la dosis de alprazolam.

La fluoxetina posee un efecto inhibidor moderado del metabolismo del alprazolam, lo que provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas. Por tanto, durante el uso concomitante, se intensifican los efectos psicomotores del alprazolam. Es posible que sea necesario ajustar la dosis.

La eritromicina inhibe el metabolismo del alprazolam. La concentración plasmática de alprazolam aumenta un 50 % aproximadamente. La combinación puede precisar el ajuste de la dosis.

Otros inhibidores de la CYP3A4 que pueden aumentar la concentración plasmática de alprazolam son la claritromicina, la telitromicina, el diltiacem y el fluconazol. Es posible que sea necesaria la reducción de la dosis.

La cimetidina reduce la eliminación del alprazolam, lo que puede intensificar el efecto. Todavía no se ha determinado la importancia clínica de esta interacción.

Inductores de la CYP3A4

Dado que la CYP3A4 metaboliza el alprazolam, los inductores de esta enzima pueden aumentar su metabolismo.

Las interacciones en las que intervienen los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir) y el alprazolam son complejas y dependen del tiempo. A corto plazo, las dosis bajas de ritonavir provocan una gran reducción de la eliminación del alprazolam, una prolongación de su semivida de eliminación y una intensificación de los efectos clínicos. No obstante, tras la exposición prologada al ritonavir, la inducción de la CYP3A4 contrarresta esta inhibición. Esta interacción precisará un ajuste de la dosis o la suspensión del tratamiento con alprazolam.

Los pacientes que están en tratamiento concomitante con alprazolam y teofilina muestran una concentración plasmática de alprazolam considerablemente menor que aquellos que solo reciben alprazolam, posiblemente debido al metabolismo inducido. Todavía no se ha determinado la importancia clínica de esta interacción.

La carbamacepina parece inducir el metabolismo del alprazolam, lo que produce una reducción del efecto. Todavía no se ha determinado la importancia clínica de esta interacción. Se pueden esperar efectos semejantes con la administración conjunta de rifampicina o hipérico (hierba de San Juan).

Efecto del alprazolam en la farmacocinética de otros medicamentos

Se ha notificado un aumento de las concentraciones plasmáticas de digoxina con el uso concomitante de 1 mg de alprazolam al día, en especial, en los pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad). Por lo tanto, se debe supervisar estrechamente a los pacientes que reciban alprazolam y digoxina de forma concomitante por si surgen signos y síntomas de toxicidad de la digoxina.

Cuando se emplee alprazolam durante el tratamiento con un relajante muscular, se debe informar a los pacientes del aumento del efecto relajante muscular (riesgo de caídas), en especial, al inicio del tratamiento.

La concentración plasmática de imipramina y su metabolito la desmetilimipramina puede aumentar un 30 % cuando se administra de forma concomitante con alprazolam debido a la inhibición del metabolismo.

Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética del alprazolam

Deben evitarse las siguientes combinaciones:

El dextropropoxifeno puede inhibir el metabolismo/reducir la eliminación del alprazolam, que resulta en un aumento de la concentración plasmática del alprazolam y, por lo tanto, en la intensificación de su efecto. Debe evitarse el tratamiento concomitante con dextropropoxifeno.

La nefazodona inhibe la oxidación del alprazolam mediada por la CYP3A4, duplicando la concentración plasmática del alprazolam y el riesgo de intensificación de los efectos en el SNC. Por lo tanto, cuando se combinen estos dos fármacos, se recomienda reducir la dosis de alprazolam a la mitad.

Interacciones que se deben tener en cuenta cuando sea necesario ajustar la dosis:

Anticonceptivos: los anticonceptivos orales (píldora) pueden inhibir el metabolismo de las benzodiacepinas, incluida la oxidación del alprazolam, lo que puede provocar concentraciones plasmáticas más elevadas y potenciar el efecto del alprazolam.

Omeprazol: puede inhibir el metabolismo del alprazolam, lo que puede tener como resultado concentraciones plasmáticas más elevadas y potenciar el efecto del alprazolam.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Dado el reducido número de casos notificados hasta la fecha y la documentación insuficiente de que se dispone, no se puede hacer una evaluación referente al riesgo de malformación y los efectos en el desarrollo y el comportamiento en la primera infancia.

Un gran número de datos procedentes de los estudios de cohortes indica que la toma de benzodiacepinas durante los primeros meses de embarazo (primer trimestre) no se asocia a un aumento del riesgo de malformaciones graves. No obstante, en algunos estudios epidemiológicos de casos y controles se han mostrado hallazgos de un aumento del riesgo de fisura palatina.

Los datos indican que, después del tratamiento materno con benzodiacepinas, el riesgo de fisura palatina para el niño es inferior a 2 de cada 1000, y que la tasa natural de dichos defectos en la población general es de aproximadamente de 1 de cada 1000.

El tratamiento con dosis elevadas de benzodiacepinas durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo provoca una reducción de los movimientos fetales y fluctuaciones en el ritmo cardíaco del feto.

Se han notificado casos de malformaciones y retraso mental en niños que estuvieron expuestos durante la gestación después de una sobredosis y una intoxicación con benzodiacepinas.

Si por razones médicas justificadas se administra alprazolam, incluso con dosis bajas, durante los últimos meses del embarazo o durante el parto, se pueden esperar efectos en el neonato, como hipotonía axial, disminución del tono muscular y un reflejo de succión deficiente, lo que provoca una menor ganancia de peso (síndrome hipotónico neonatal). Estos efectos son reversibles y pueden durar de 1 a 3 semanas de acuerdo con la semivida de eliminación.

A dosis elevadas puede producirse insuficiencia o parada respiratorias e hipotermia en neonatos. También se pueden observar síntomas de abstinencia, como hiperexcitabilidad, inquietud y temblores, a los pocos días de nacer, incluso sin presencia de síndrome hipotónico neonatal. La aparición de los síntomas de abstinencia posnatal depende de la semivida del principio activo.

No debe utilizarse alprazolam durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con alprazolam. Si se emplea alprazolam durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras esté tomando alprazolam, se debe informar a la paciente del posible peligro para el feto. Si es necesario el tratamiento con alprazolam durante el último trimestre del embarazo o el parto, se debe evitar el uso de dosis elevadas y se deben monitorizar los posibles síntomas de abstinencia o el síndrome hipotónico neonatal en el neonato.

Lactancia

Alprazolam se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna, y estas cantidades son acumulativas. Por lo tanto, alprazolam no debe usarse durante la lactancia. Si durante la lactancia está estrictamente indicado el uso de dosis repetidas o elevadas de alprazolam, es necesario suspender la lactancia.

Los neonatos metabolizan las benzodiacepinas mucho más lentamente que los adultos.

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. Esto aplica especialmente al inicio del tratamiento, después del aumento de la dosis, después de un sueño nocturno insuficiente y en combinación con alcohol u otros depresores del SNC (ver sección 4.5).

4.8 Reacciones adversas

En función de la sensibilidad de cada paciente y de la dosis tomada, se pueden producir las siguientes reacciones adversas, especialmente, al inicio del tratamiento:

- embotamiento afectivo, inestabilidad en el movimiento y la marcha (riesgo de caídas, especialmente, en los pacientes de edad avanzada), alteraciones de la visión, efectos secundarios al día siguiente (mareo, reactividad disminuida, etc.), alteraciones del sistema nervioso autónomo (trastornos vesicales).

Por lo general, estos síntomas disminuyen con el uso repetido.

En casos raros se puede producir depresión respiratoria, en especial, durante la noche.

La frecuencia de las reacciones adversas se muestra en las categorías siguientes:

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)	Muy raras (<1/10 000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<i>Trastornos endocrinos</i>					
					Hiperprolactinemia*
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>					
	Apetito disminuido				
<i>Trastornos psiquiátricos</i>					
Depresión	Confusión, desorientación, libido disminuida, ansiedad, insomnio,	Manía* (ver sección 4.4), alucinaciones, ira,* agitación,*			Hipomanía,* agresividad,* hostilidad,* trastornos del pensamiento,*

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)	Muy raras (<1/10 000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
	nerviosismo, libido aumentada*	dependencia de drogas			inquietud psicomotora,* toxicomanía*
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>					
Sedación, somnolencia, ataxia, deterioro de la memoria, disartria, mareo, cefalea	Coordinación alterada, deterioro del equilibrio, déficit de atención, hipersomnias, letargo, temblores	Amnesia			Trastornos del sistema nervioso autónomo,* disonía*
<i>Trastornos oculares</i>					
	Visión borrosa				
<i>Trastornos gastrointestinales</i>					
Estreñimiento, boca seca	Náuseas	Vómitos			Trastornos gastrointestinales*
<i>Trastornos hepatobiliares</i>					
					Hepatitis,* función del hígado alterada* Ictericia*
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>					
	Dermatitis*				Angioedema,* reacción de fotosensibilidad*
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>					
		Debilidad muscular			
<i>Trastornos renales y urinarios</i>					
		Incontinencia urinaria*			Retención urinaria*
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>					
	Disfunción sexual*	Trastornos menstruales*			
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>					
Fatiga, irritabilidad		Síndrome de abstinencia de			Edema periférico*

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)	Muy raras (<1/10 000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
		fármacos*			
<i>Exploraciones complementarias</i>					
	Cambio de peso				Presión intraocular aumentada*

* RAM identificada después de la comercialización.

Síntomas de dependencia y abstinencia

El uso de benzodiazepinas (incluso con dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física y psíquica. Tras la finalización del tratamiento pueden aparecer síntomas de abstinencia o un efecto rebote (ver sección 4.4). Los síntomas de abstinencia varían de disforia leve e insomnio a un síndrome mayor, que puede incluir calambres abdominales y musculares, vómitos, sudoración, temblores y convulsiones.

Se han notificado casos de abuso de benzodiazepinas (ver sección 4.4).

Amnesia

Las benzodiazepinas pueden provocar amnesia anterógrada (lapsus de memoria durante un período de tiempo después de la ingestión) (ver sección 4.4).

Reacciones psiquiátricas y «paradójicas»

Con el uso de benzodiazepinas, pueden producirse reacciones psiquiátricas y «paradójicas», en especial, en pacientes de edad avanzada o la población pediátrica, como inquietud, excitabilidad, irritabilidad, agresividad, delirios, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, conducta inadecuada y otros trastornos del comportamiento. En dichos casos, se debe suspender el tratamiento con este fármaco.

Depresión

Durante el uso de benzodiazepinas se puede enmascarar una depresión preexistente (ver sección 4.4).

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

Síntomas

La sobredosis de alprazolam no debe suponer un riesgo para la vida, a menos que se combine con otros depresores del SNC, como los opioides, otras benzodiazepinas y el alcohol.

En el tratamiento de la sobredosis se debe tener siempre en cuenta que se han ingerido varias sustancias al mismo tiempo (intoxicación polifarmacológica). La sobredosis de benzodiazepinas, incluido el alprazolam, se suele manifestar con distintos grados de depresión del sistema nervioso central, desde somnolencia hasta el coma. En los casos leves, los síntomas incluyen somnolencia, habla arrastrada, confusión mental y

letargo. En casos más graves, los síntomas pueden incluir ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, en casos raros, coma, y en casos muy raros, la muerte.

Toxicidad

Las concentraciones sanguíneas de alprazolam que se han notificado en las intoxicaciones mortales en humanos son sumamente variables. Las concentraciones plasmáticas tóxicas de alprazolam oscilan entre 0,1 y 0,4 µg/ml, mientras que algunos informes han mencionado concentraciones sanguíneas *postmortem* de alprazolam de 2,1-2,3 µg/ml.

Tratamiento

El tratamiento fundamental de la sobredosis aguda de alprazolam es el tratamiento de soporte, que puede incluir el mantenimiento de vías respiratorias abiertas, y monitorización de las funciones respiratoria y circulatoria. Se debe insertar una vía intravenosa (IV) para el aporte de líquidos.

A aquellos pacientes que presenten signos leves de intoxicación y que sigan conscientes se les debe dejar dormir hasta que se les pase el efecto bajo observación médica. Si el paciente está consciente, se puede administrar carbón activado en la hora posterior a la ingesta del fármaco para reducir la absorción, pero se debe valorar la relación beneficio/riesgo (dado el riesgo de aspiración).

La diuresis forzada o la hemodiálisis no son de utilidad.

En casos graves, se puede emplear flumacenilo (un antagonista específico de las benzodiazepinas) junto con el manejo de las funciones respiratorias asociadas a la sobredosis. El flumacenilo puede aumentar el riesgo de convulsiones.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicolépticos, Ansiolíticos, Derivados de las benzodiazepinas, código ATC: N05BA12

El alprazolam es un psicotrópico perteneciente a la clase de las 1,4-triazolobenzodiazepinas y se une con gran afinidad a los receptores específicos de las benzodiazepinas del SNC. El alprazolam potencia el efecto inhibitor de la transmisión gabérgica de varias conexiones neuronales, lo que tiene como resultado propiedades supresoras de la tensión, la agitación y la ansiedad, así como efectos sedantes e hipnóticos. El alprazolam también ha demostrado poseer propiedades relajantes musculares y anticonvulsivas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El alprazolam se absorbe bien y rápidamente después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan transcurridas 1-2 horas tras la administración oral única. La biodisponibilidad del alprazolam es del 80 %.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es del 70-80 %.

El volumen de distribución medio es de 1,0-1,2 l/kg, considerablemente superior en pacientes obesos.

Biotransformación

Además del alprazolam no metabolizado (aproximadamente, el 20 %), el α -hidroxialprazolam (aproximadamente, el 17 %) y un derivado benzofenónico se excretan como principales metabolitos. También se han identificado otros muchos metabolitos. La actividad farmacológica del α -hidroxialprazolam es de aproximadamente el 50 %, en comparación con el alprazolam. El derivado

benzofenónico no muestra actividad farmacológica. Debido a su baja concentración, es probable que los metabolitos apenas contribuyan al efecto terapéutico.

El alprazolam atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna.

Eliminación

La semivida de eliminación después de la administración única está comprendida entre 12 y 15 horas. La semivida de los dos metabolitos principales se encuentra en el mismo intervalo que el del alprazolam. Alrededor del 20 % de la dosis se excreta inalterada a través de los riñones.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La semivida de eliminación puede prolongarse en pacientes varones de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Puesto que los riñones constituyen los principales órganos de excreción, si la función renal está afectada, se puede esperar una prolongación de la semivida de eliminación.

Insuficiencia hepática

En caso de insuficiencia hepática se puede esperar un retraso en el metabolismo del principio activo y una prolongación de la semivida de eliminación.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Tras la administración de alprazolam después de 24 meses, se ha observado una tendencia al aumento de la presencia de cataratas dependiente de la dosis en ratas hembra y vascularizaciones de la córnea en ratas macho. En un estudio de toxicidad crónica (12 meses) llevado a cabo en perros, se produjeron crisis con dosis orales elevadas, con desenlaces mortales en algunos animales. No queda clara la relevancia que pueda tener este hecho para los humanos.

Los estudios sobre mutagenicidad del alprazolam arrojaron resultados negativos. Los estudios a largo plazo realizados en ratas y ratones mostraron que no existían indicios de potencial carcinógeno para el alprazolam.

No se observó deterioro de la fertilidad en machos ni hembras de animales experimentales, aunque se demostró que el alprazolam atraviesa la barrera placentaria. En los estudios llevados a cabo en ratas y conejos, se han observado efectos embriofetales y malformaciones esqueléticas después de dosis muy elevadas. No se dispone de datos sobre el desarrollo peri y posnatal tras la administración de alprazolam. No obstante, existen indicios de trastornos del comportamiento en las camadas de roedores que estuvieron expuestos al alprazolam.

Los datos de los estudios realizados en animales muestran toxicidad para la reproducción.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina (E460)
Almidón de maíz pregelatinizado
Docusato de sodio
Benzoato de sodio (E211)

Estearato magnésico (E572)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Óxido de hierro rojo (E172) (solo en los comprimidos de 0,5 mg)
Laca de aluminio carmín índigo (E-132) (solo en los comprimidos de 1 mg)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Comprimidos de 0,25 mg: 18 meses
Comprimidos de 0,5 mg: 2 años
Comprimidos de 1 mg: 2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de OPA/Alu/PVC//Alu de 10, 20, 30, 50, 60 o 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53,
Riga, LV-1057,
Letonia
Teléfono: (+371) 67083205
e-mail: grindeks@grindeks.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89764

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

Agosto 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2024

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/>)