



Gador

ALPLACIN® 1 - 2

ALPRAZOLAM 1 - 2 mg.

Venta bajo receta profesional
MEDICAMENTO CONTROLADO
Industria uruguaya

Comprimidos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **ALPLACIN® 1** contiene:

Alprazolam..... 1 mg
Excipientes..... c.s.
Contiene lactosa.

Cada comprimido de **ALPLACIN® 2** contiene:

Alprazolam..... 2 mg
Excipientes..... c.s.
Contiene lactosa.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA

El mecanismo exacto de acción de las benzodiazepinas, incluyendo alprazolam es desconocido, sin embargo, se cree que ejercen sus efectos por unión a los receptores estero-específicos localizados en varias zonas dentro del sistema nervioso central. Alprazolam comparte las propiedades ansiolíticas, hipnóticas, relajantes musculares y anticonvulsivantes con otros miembros de la clase de las benzodiazepinas, con una actividad específica en las crisis de angustia. Como otras benzodiazepinas, causa dependencia de tipo barbiturato, pero muestra una pobre dependencia cruzada en animales fenobarbital-dependentes.

FARMACOCINÉTICA

Después de la administración oral, el principio activo es rápidamente absorbido y metabolizado, distribuyéndose rápida y extensamente en el organismo, alcanzando niveles máximos en la mayoría de los tejidos y en plasma al cabo de una hora o dos horas después de la administración. Después de una dosis de alprazolam, los niveles en plasma son proporcionales a la dosis administrada, siendo su farmacocinética lineal hasta una dosis de 10 mg. *In vitro*, la unión de alprazolam a proteínas plasmáticas es de un 80%.

La vida media de alprazolam es de 12-15 horas. Alprazolam es metabolizado por oxidación en el hígado, sus metabolitos predominantes son: alfa-hidroxi-alprazolam y una benzofenona derivada de alprazolam. La actividad biológica de alfa-hidroxi-alprazolam es aproximadamente la mitad que la de alprazolam, mientras que la benzofenona es esencialmente inactiva. Los niveles en plasma de estos metabolitos son muy bajos, sin embargo, su vida media es similar a la de alprazolam. Alprazolam y sus metabolitos son excretados principalmente por orina.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Se debe utilizar la dosis efectiva más baja posible de **ALPLACIN®**, durante el menor tiempo posible y durante un máximo de 2-4 semanas. 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.

La dosis óptima de alprazolam deberá determinarse individualmente en base a la gravedad de los síntomas y a la respuesta del paciente. En aquellos pacientes que necesiten dosis más altas, la dosis se aumentará paulatinamente para evitar la aparición de reacciones adversas. En general, los pacientes que no hayan recibido previamente ningún tratamiento psicofarmacológico, necesitarán dosis más bajas que aquellos que hayan sido tratados con tranquilizantes menores, hipnóticos o antidepresivos, o aquellos con antecedentes de alcoholismo crónico o abuso de drogas. Se recomienda seguir el principio general de administrar la dosis mínima eficaz, especialmente en ancianos o pacientes debilitados para prevenir el desarrollo de ataxia o sedación excesiva. Se debe evaluar periódicamente el estado del paciente y hacer los ajustes de dosis necesarios analizando la necesidad de continuar el tratamiento, especialmente si el paciente no presenta sintomatología.

Supresión del tratamiento

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

Es aconsejable explicar al paciente de forma precisa cómo disminuir progresivamente la dosis. Además, es importante que el paciente esté alerta ante la posibilidad de un efecto rebote mientras se suprime el tratamiento.

Régimen de dosificación

	Rango de dosis
Adultos	A partir de 0,5 mg al día
Pacientes de edad avanzada o con enfermedades debilitantes	0,5 mg al día; puede aumentarse de manera gradual si es necesario y tolerado

Población pediátrica

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

Uso en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

En pacientes de edad avanzada el tratamiento debe iniciarse con una dosis más baja.

Pacientes con insuficiencia respiratoria

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

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Se debe tener especial cuidado al establecer la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En pacientes con insuficiencia hepática grave el tratamiento con alprazolam, al igual que con el resto de benzodiazepinas, está contraindicado debido al riesgo asociado de encefalopatías.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes.

Miastenia gravis.

Insuficiencia respiratoria grave.

Síndrome de apnea del sueño.

Insuficiencia hepática grave.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO

Duración del tratamiento

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

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

El uso concomitante de benzodiazepinas y opiáceos puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte.

Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos sedantes, benzodiazepinas o medicamentos relacionados, como

ALPLACIN® con opiáceos, debe reservarse para aquellos pacientes para quienes no son posibles tratamientos alternativos. Si se toma la decisión de prescribir **ALPLACIN®** en combinación con opiáceos, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

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 (cuando corresponda) para que sean conscientes de estos síntomas.

Tolerancia

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

Dependencia

El tratamiento con benzodiazepinas puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración de tratamiento y es también mayor en pacientes con antecedentes de abuso de drogas o alcoholismo. La dependencia al fármaco puede ocurrir a dosis terapéuticas y/o en pacientes sin factores de riesgo individuales. Existe un mayor riesgo de dependencia al fármaco con el uso combinado de varias benzodiazepinas independientemente de su indicación.

El abuso de drogas es un riesgo conocido de alprazolam y de otras benzodiazepinas, y por tanto debe vigilarse a los pacientes que reci-



ban alprazolam. Alprazolam puede ser susceptible de abuso. Se han notificado muertes relacionadas con sobredosis cuando se abusa de alprazolam junto con otros depresores del SNC, incluidos los opiáceos, otras benzodiazepinas y el alcohol. Estos riesgos deben tenerse en cuenta al prescribir o dispensar alprazolam. Para reducir estos riesgos se debe usar la dosis adecuada más baja y se debe informar a los pacientes sobre la conservación y eliminación más adecuada de los medicamentos no utilizados.

Síntomas de retirada

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, una reducción rápida de la dosis o la finalización brusca del tratamiento con benzodiazepinas, incluyendo el alprazolam, puede acompañarse de síntomas de retirada, tales como cefaleas, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión, irritabilidad, leve disforia e insomnio. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres musculares y abdominales, vómitos, sudoración, temblor, intolerancia a la luz y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones. Insomnio y ansiedad de rebote: se ha descrito un síndrome de carácter transitorio tras la retirada del tratamiento, caracterizado por la reaparición de los síntomas- aunque más acentuados- que dieron lugar a la instauración del mismo. Se puede acompañar por otras reacciones tales como cambios en el humor, ansiedad o trastornos del sueño e intranquilidad. Ya que la probabilidad de aparición de un fenómeno de retirada/rebote es mayor después de finalizar el tratamiento bruscamente, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta su supresión definitiva.

Se recomienda informar al paciente ante la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote al suprimir el tratamiento, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer.

Al utilizar las benzodiazepinas de acción corta en ciertas indicaciones puede suceder que el cuadro de retirada se manifieste con niveles plasmáticos terapéuticos, especialmente si la dosis utilizada era alta.

Amnesia

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

Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Las benzodiazepinas pueden producir reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se deberá suspender el tratamiento.

Estas reacciones son más frecuentes en niños y en pacientes de edad avanzada.

Las benzodiazepinas y los agentes similares a las benzodiazepinas no se deben prescribir solos para tratar la depresión, ya que pueden causar o aumentar el riesgo de suicidio. **ALPLACIN[®]** se debe utilizar con precaución y la cantidad prescrita debe ser limitada en pacientes con signos y síntomas de trastorno depresivo o tendencias suicidas. No se ha establecido la administración de alprazolam en ciertos tipos de depresión. Se ha de tener especial precaución cuando se prescribe alprazolam para el tratamiento de depresiones graves, así como, en pacientes con tendencia al suicidio.

En pacientes con depresión se han notificado episodios de hipomanía y manía en asociación con el uso de alprazolam.

Las benzodiazepinas deben utilizarse con precaución extrema en aquellos pacientes con antecedentes de consumo de drogas o alcohol.

Población pediátrica

Las benzodiazepinas no deben administrarse a niños a no ser que sea estrictamente necesario; la duración del tratamiento debe ser la mínima posible. Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica.

Pacientes de edad avanzada

Las benzodiazepinas y productos relacionados deben usarse con precaución en pacientes de edad avanzada, debido al riesgo de sedación y/o debilidad musculoesquelética que puede provocar caídas, a menudo con consecuencias graves en esta población.

REACCIONES ADVERSAS

Los comprimidos de **ALPLACIN[®]** contienen 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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Medicamentos psicotrópicos

Debe administrarse con precaución si se usa de forma concomitante con otros medicamentos psicotrópicos. Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el sistema nervioso central al administrar los comprimidos concomitantemente con medicamentos psicotrópicos, como antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, sedantes, algunos agentes antidepressivos, opiáceos, antiepilépticos, antihistamínicos- H1 sedantes.

Se debe tener especial precaución con medicamentos depresores de la función respiratoria como los opiáceos (analgésicos, antitusivos, tratamientos sustitutos), especialmente en la población de edad avanzada. Sin embargo, cuando se toman los comprimidos en combinación con opiáceos, se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica.

Alcohol

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

Clozapina

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

Relajantes musculares

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

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Inhibidores CYP3A4:

Dado que alprazolam es metabolizado por la enzima hepática CYP3A4, los inhibidores de esta enzima pueden potenciar la actividad de alprazolam y aumentar su concentración. Alprazolam debe usarse con precaución en pacientes que toman inhibidores de la enzima CYP3A4 y se debe considerar una reducción de la dosis.

Itraconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, aumenta el AUC y prolonga la semivida de eliminación del alprazolam. En un estudio en que se administró a voluntarios sanos 200 mg/día de itraconazol y 0,8 mg alprazolam, el AUC aumentó de dos a tres veces y la semivida de eliminación se prolongó a unas 40 horas. También se observaron alteraciones en la función psicomotora afectada por alprazolam. Itraconazol puede potenciar el efecto depresor del SNC de alprazolam y la retirada de Itraconazol puede atenuar la eficacia terapéutica del alprazolam.

No se recomienda la administración conjunta de alprazolam con inhibidores potentes del CYP3A4, como itraconazol, ketoconazol, voriconazol y los inhibidores de la proteasa del VIH. Si es necesario el uso concomitante de alprazolam y un inhibidor potente de CYP3A4, la dosis de alprazolam debe reducirse a la mitad o la tercera parte. La eritromicina inhibe el metabolismo de alprazolam y aumenta sus concentraciones en plasma en un 50%, lo que puede provocar un ajuste de la dosis.

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

El tratamiento con fluvoxamina prolonga la semivida de alprazolam de 20 a 34 horas y dobla la concentración plasmática de alprazolam. Cuando estos medicamentos se utilizan en combinación, se recomienda reducir a la mitad la dosis de alprazolam.

La fluoxetina tiene un efecto moderado sobre el metabolismo de alprazolam, lo que aumenta sus concentraciones en plasma. Si se usa concomitantemente con alprazolam, aumenta los efectos psicomotores de alprazolam, lo que puede conducir a un ajuste de la dosis.

Otros inhibidores de CYP3A4 que pueden aumentar las concentraciones de alprazolam en plasma son: claritromicina, telitromicina, diltiazem y flucanazol. El ajuste de dosis podría ser necesario.

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

Inductores CYP3A4:

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

Los pacientes que toman alprazolam y teofilina concomitantemente tienen concentraciones significativamente más bajas de alprazolam en plasma en comparación con los pacientes que toman alprazolam en monoterapia, probablemente causado por la inducción del metabolismo. El significado clínico de esta interacción aún no se ha determinado.

Los datos mostraron que la carbamazepina induce el metabolismo de alprazolam, lo que conduce a su efecto disminuido. El significado clínico de esta interacción aún no se ha determinado. Efectos similares pueden ocurrir cuando se usa rifampicina o hierba de San Juan.

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

Efecto de alprazolam sobre la farmacocinética de otros medicamentos:

Digoxina:

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

Imipramina y desipramina:

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

Warfarina:

No ha podido determinarse si hubo algún efecto sobre los tiempos de protrombina y los niveles plasmáticos de warfarina. No se encontró interacción con propranolol y disulfiram.

Opioides:

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

Se pueden producir interacciones farmacocinéticas cuando se administra alprazolam con fármacos que interfieran en su metabolismo. Los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (particularmente el citocromo P450 3A4) pueden aumentar la concentración de alprazolam y potenciar su actividad. En menor grado, esto también es aplicable a aquellas benzodiazepinas que se metabolizan exclusivamente por conjugación. Los datos obtenidos a través de los ensayos clínicos y de los estudios *in vitro* con alprazolam, así como de los ensayos clínicos con fármacos que se metabolizan de forma similar, muestran la existencia de varios grados de interacción, y la posible interacción con alprazolam de numerosos fármacos. En base a los grados de interacción y el tipo de datos disponibles:

- No se recomienda la administración de alprazolam junto con ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol y otros antifúngicos azólicos.
- Se debe considerar una reducción de dosis y un cuidado especial cuando se administre alprazolam con nefazodona, fluvoxamina y cimetidina.
- Se recomienda prestar especial atención cuando alprazolam se coadministra con fluoxetina, dextropropoxifeno, anticonceptivos orales, diltiazem y antibióticos macrólidos tales como eritromicina, troleandomicina, claritromicina y telitromicina.
- Las interacciones que se producen entre alprazolam y los inhibidores de la proteasa empleados en el tratamiento de VIH (por ejemplo ritonavir) son complejas y dependientes del tiempo. Ritonavir a dosis bajas produce un gran descenso en el aclaramiento de alprazolam, prolonga su semivida de eliminación y mejora sus efectos clínicos. Sin embargo, al aumentar la exposición a ritonavir, la inducción del CYP3A4 compensa esta inhibición. Esta interacción requiere un ajuste de dosis o bien la suspensión del tratamiento con alprazolam.

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No se dispone de datos consistentes relativos a la teratogenicidad y a los efectos en el comportamiento y desarrollo postnatal tras el tratamiento con benzodiazepinas. Estudios iniciales con otros medicamentos del grupo de las benzodiazepinas demostraron que la exposición uterina a estos fármacos puede estar asociada con malformaciones. Sin embargo, una gran cantidad de datos basados en estudios de cohortes indican que la exposición durante el primer trimestre de embarazo a benzodiazepinas no está asociada con un aumento en el riesgo de aparición de malformaciones importantes. Por otro lado, algunos estudios epidemiológicos casos-control han revelado un incremento en el riesgo de aparición de hendidura palatina. Los datos indicaron que el riesgo de que nazca un bebé con hendidura palatina tras la exposición materna a una benzodiazepina es menor de 2/1000 en comparación con la tasa esperada para tales defectos de aproximadamente 1/1000 en la población general.

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

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

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

A dosis elevadas, puede aparecer depresión respiratoria, apnea e hipotermia en el recién nacido.

Además, se pueden observar síntomas de retirada neonatal con hiperexcitabilidad, agitación y temblor unos días después del nacimiento, aunque no se observe el síndrome de hipotonía neonatal.

La aparición de los síntomas de retirada después del nacimiento depende de la vida media del producto.

No se recomienda la administración de alprazolam durante el embarazo a no ser que los beneficios esperados para la madre superen los riesgos potenciales para el feto. El uso de alprazolam durante el embarazo se deberá valorar, y las indicaciones terapéuticas y posología deberán ser estrictamente respetadas.

Si es necesario el tratamiento con alprazolam durante el último periodo del embarazo o durante el parto, se deben evitar las dosis elevadas, y se deben monitorizar los síntomas de retirada, el síndrome de hipotonía neonatal, hipotermia y/o depresión respiratoria en el recién nacido. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deseen quedarse embarazadas o que sospechen que pudieran estarlo que contacten con su médico.

Lactancia

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

EFFECTO SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

Los periodos de sueño insuficientes pueden incrementar el deterioro del estado de alerta.

Cuando se toma alprazolam en combinación con alcohol, el efecto sedante puede potenciarse.

REACCIONES ADVERSAS

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

En la tabla siguiente se listan las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con alprazolam en los pacientes que participaron en los ensayos clínicos controlados y con la experiencia tras la comercialización, de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia (muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1/1.000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1000 a <1/100	Raras ≥1/10000 a <1/1000	Muy raras <1/10000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos endocrinos						Hiperprolactinemia*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Apetito disminuido				
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Estado confusional, desorientación, libido disminuida, aumento de la ansiedad, insomnio, nerviosismo.	Manía* (ver sección 4.4), alucinación, reacción de ira* agitación*, dependencia al fármaco			Hipomanía*, comportamiento agresivo*, hostilidad*, pensamiento anormal*, hiperactividad*, psicomotor*, abuso de drogas*
Trastornos del sistema nervioso	Sedación, somnolencia, ataxia, alteración de la memoria, disritmia, mareo, cefalea	Alteración del equilibrio, coordinación anormal, alteración de la atención, hipersomnia, letargia, temblor	Amnesia			Desequilibrio del sistema nervioso autónomo*, distonía*
Trastornos oculares		Visión borrosa				
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, boca seca	Náuseas				Trastorno gastrointestinal*
Trastornos hepatobiliares						Hepatitis*, función hepática anormal*, ictericia*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	dermatitis*					Angioedema*, reacción de fotosensibilidad*
Trastornos óseos, musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Pérdida de fuerza muscular			
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia*			Retención urinaria*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Disfunción sexual*	Menstruación irregular*			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, irritabilidad		Síndrome de abstinencia de fármacos*			Edema periférico*
Exploraciones complementarias		Peso disminuido, peso aumentado				Presión intracocular aumentada*

*Reacciones adversas identificadas tras la comercialización

En muchas de las notificaciones espontáneas de alteraciones del comportamiento, los pacientes estaban bajo tratamiento concomitante con otros fármacos que actuaban sobre el sistema nervioso central y/o padecían una enfermedad psiquiátrica subyacente. Los pacientes con trastorno límite de la personalidad, historia previa de comportamiento violento o agresivo o de abuso de alcohol o de otras sustancias tienen el riesgo de sufrir tales reacciones adversas. Durante la interrupción del tratamiento con alprazolam en pacientes con trastorno por estrés postraumático se notificaron casos de irritabilidad, hostilidad y pensamientos obsesivos.

Con el uso de las benzodiazepinas pueden aparecer somnolencia, embotamiento afectivo, reducción del estado de alerta, confusión, fatiga, cefalea, mareo, debilidad muscular, ataxia o diplopía. Estos fenómenos ocurren predominantemente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen con la administración continuada. Otras reacciones adversas tales como alteraciones gastrointestinales, cambios en el libido o reacciones cutáneas pueden ocurrir ocasionalmente.

Amnesia

Puede desarrollarse una amnesia anterógrada al utilizar dosis terapéuticas, siendo mayor el riesgo al incrementar la dosis. Los efectos amnésicos pueden asociarse a conductas inadecuadas.

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 severas y aparecen más frecuentemente en niños y ancianos.

Dependencia

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

Reacciones adversas específicas de propilenglicol.

Se han notificado varias reacciones adversas atribuidas al propilenglicol, tales como insuficiencia renal (necrosis tubular aguda), fallo renal agudo e insuficiencia hepática en pacientes con alteraciones en la función hepática o renal para el umbral de 50 mg/kg/día.

SOBREDOSIFICACIÓN

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 del sistema nervioso central (incluyendo alcohol).

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

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

Tras una sobredosis de benzodiazepinas, debe inducirse el vómito (antes de una hora) si el paciente conserva la consciencia o realizarse un lavado gástrico con protección adecuada de las vías respiratorias si está inconsciente. Si el vaciado gástrico no aporta ninguna ventaja, deberá administrarse carbón activado para reducir la absorción. Deberá prestarse especial atención a las funciones respiratoria y cardiovascular si el paciente requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos. El tratamiento de la sobredosis se centrará en restaurar dichas funciones. No se ha determinado la eficacia de la diálisis para contrarrestar los efectos de la sobredosis. Puede ser de utilidad el flumazenilo, antagonista específico de los receptores para benzodiazepinas, como ayuda para controlar las funciones respiratoria y cardiovascular.

Ante la posibilidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con el Centro de Toxicología (CIAT), Tel. 1722.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

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

Efectos en la reproducción y el desarrollo

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

Efectos oculares

Cuando se administró alprazolam por vía oral a ratas a dosis de 3, 10 y 30 mg/kg/día (de 15 a 150 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 10 mg/día) durante 2 años, se observó una tendencia hacia un incremento, relacionado con la dosis, en el número de cataratas (en hembras) y de vascularización corneal (en machos). Estas lesiones no aparecieron hasta después de 11 meses de tratamiento.

PRESENTACIONES

ALPLACIN® 1: Envases conteniendo 10, 20, 30 y 60 comprimidos.

ALPLACIN® 2: Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 30° C.

NO DEJE MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS



Gador
Al cuidado de la vida