



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ALPRAZOLAM

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Psicolépticos. Ansiolíticos. Derivados de benzodiazepina.

Código ATC: N05BA12.

3.1. Farmacodinamia

El alprazolam es un agente benzodiazepina-derivado con actividad ansiolítica. Aunque no se conoce con exactitud el modo de acción, se postula que sus efectos depresores sobre el sistema nervioso central (SNC) son mediados por el neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA). La evidencia experimental sugiere que el alprazolam se une a sitios de reconocimiento específico de benzodiazepinas acoplados al receptor post-sináptico de GABA (sub-tipo GABA-A), generando con ello un aumento de la afinidad del neurotransmisor por dicha estructura. Al interactuar el GABA con su receptor (GABA-A) se produce el ingreso de iones cloruro al interior de la neurona causando su hiperpolarización y la consecuente reducción de su excitabilidad. La depresión central resultante (por aumento de la actividad del GABA) puede variar, según la dosis de alprazolam que se emplee, desde una sedación leve hasta hipnosis o coma profundo. El fármaco no actúa sobre los otros sub-tipos del receptor de GABA (GABA-B o GABA-C).

3.2. Farmacocinética

Posterior a su administración oral el alprazolam se absorbe eficientemente en el tubo digestivo y produce niveles séricos pico en 1 - 2 horas. Si se administra en formas de liberación prolongada la absorción es más lenta y se generan concentraciones que se mantienen constantes por 5 a 11 horas. Los alimentos enlentecen el proceso, pero no afectan el grado o magnitud de la absorción. Se une a proteínas plasmáticas en un 80% y se distribuye ampliamente en el organismo (Vd.: 0,8 - 1,4 L/kg); atraviesa la barrera hematoencefálica, la placenta y difunde a la leche materna. Se metaboliza extensamente en el hígado (vía CYP3A4) dando lugar a productos inactivos que se excretan, junto a alprazolam intacto, principalmente por la orina. Su vida media de eliminación con formas de liberación convencional es de 11 - 12 horas y con formas de liberación prolongada se ubica entre 10 y 16 horas. Los valores se incrementan en pacientes con enfermedad hepática y en ancianos.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

El alprazolam resultó negativo en las pruebas de mutagenicidad realizadas que incluyeron ensayo *in vivo* de micronúcleos de rata y ensayos *in vitro* de daño en DNA/elución alcalina y test de Ames.

Los estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas expuestos por 2 años a dosis de alprazolam equivalentes a 50 y 150 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) mostraron resultados negativos.

En estudios de toxicidad reproductiva la administración de alprazolam a roedores durante la gestación fue asociada con malformaciones esqueléticas, retardos del desarrollo fetal, mortalidad fetal y trastornos conductuales en la descendencia. No se observaron alteraciones de la fertilidad en ratas con dosis equivalentes a 25 veces la DMRH.

4. INDICACIONES

Trastornos de ansiedad.
Neurosis depresiva.
Trastornos de pánico.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Con presentaciones de liberación convencional

Trastornos de ansiedad y neurosis depresiva

Adultos

Dosis inicial de 0,25 - 0,5 mg cada 8 horas, seguida por incrementos (en caso necesario) cada 3 - 4 días, hasta un máximo de 4 mg/día en dosis divididas.

Trastornos de pánico

Adultos

Dosis inicial de 0,5 mg cada 8 horas, seguida por incrementos (en caso necesario) no mayores de 1 mg/día cada 3 - 4 días, hasta un máximo de 10 mg/día en dosis divididas. Por lo general se logra el control de la condición con una dosis de 5 - 6 mg/día.

Con presentaciones de liberación prolongada

Trastornos de ansiedad y neurosis depresiva

Adultos

Dosis inicial de 0,5 - 2 mg 1 vez al día.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Dosis de mantenimiento: Se debe individualizar en cada caso según característica del paciente.

Dosis máxima: 4 mg/día.

Trastornos de pánico

Adultos

Dosis inicial de 0,5 - 1 mg/día, una vez al día.

Dosis de mantenimiento: Dependiendo de la respuesta, incrementos no mayores de 1 mg/día cada 3 - 4 días.

Por lo general se logra el control de la condición con una dosis de 3 - 6 mg/día.

5.2. Dosis máxima

La descrita en posología. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

Insuficiencia hepática

En pacientes con disfunción leve a moderada iniciar con 0,25 mg 2 - 3 veces al día con formas de liberación convencional o 0,5 mg una vez al día con formas de liberación prolongada e incrementar gradualmente, en caso necesario, según la respuesta clínica y tolerancia del paciente. En casos de insuficiencia severa el uso está contraindicado.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Iniciar con 0,25 mg 2 - 3 veces al día con formas de liberación convencional o 0,5 - 1 mg 1 vez al día con formas de liberación prolongada e incrementar gradualmente, en caso necesario, según la respuesta clínica y tolerancia del paciente.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Presentaciones de liberación convencional

Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas.

Presentaciones de liberación prolongada

Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas. Tragar entera sin masticar, triturar o fraccionar. Si se administra una sola dosis diaria, se recomienda hacerlo por la mañana.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) en:

- Muy frecuentes (≥1/10)
- Frecuentes (≥1/100, <1/10)
- Poco frecuentes (≥1/1000, <1/100)



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Angioedema, reacciones de fotosensibilidad.

Trastornos endocrinos

Poco frecuentes: Hiperprolactinemia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Aumento o disminución del apetito.

Poco frecuentes: Ganancia o pérdida de peso.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Somnolencia, sedación, fatiga/cansancio.

Frecuentes: Cefalea, ataxia, alteración de equilibrio, trastornos de coordinación, alteración de la memoria, disartria, trastornos de atención, hipersomnias, mareo, letargia, depresión, confusión, desorientación, aumento o disminución de la libido.

Poco frecuentes: Amnesia, temblor, distonía, ansiedad, nerviosismo, agitación, insomnio, pesadillas, manía, hipomanía, irritabilidad, agresividad, ataques de ira, hiperactividad psicomotora, pensamientos anormales (incluyendo ideación homicida e ideación suicida), alucinaciones.

Frecuencia no conocida: Trastornos autonómicos, dependencia, síndrome de abstinencia, convulsiones (durante la fase de retirada).

Trastornos oculares

Frecuentes: Visión borrosa, diplopía.

Poco frecuentes: Aumento de presión intraocular, midriasis, fotofobia.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Vértigo.

Poco frecuentes: Tinnitus, dolor de oído.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Dolor de pecho, palpitaciones.

Poco frecuentes: Taquicardia.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión.

Frecuencia no conocida: Edema periférico.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Hiperventilación, disnea, congestión nasal, rinorrea, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náusea, vómito, boca seca, sed, dolor abdominal, dispepsia, disgeusia, diarrea, constipación.

Poco frecuentes: Disfagia, sialorrea.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Disfunción hepática, aumento de enzimas hepáticas, bilirrubina elevada, ictericia.

Frecuencia no conocida: Hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción cutánea, dermatitis, prurito, urticaria, diaforesis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuente: Mialgia, espasmos musculares, calambres, hipotonía, debilidad.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Incontinencia, retención urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Irregularidades menstruales, galactorrea, disfunción sexual.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <https://inhrr.gob.ve>.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La coadministración de alprazolam y fármacos con actividad depresora del SNC (como: analgésicos narcóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, anestésicos, barbitúricos, antipsicóticos, antiepilépticos y antihistamínicos con efectos sedantes) o con bebidas alcohólicas puede resultar en un efecto depresor aditivo.

Los inhibidores de la isoenzima CYP3A4 pueden disminuir el metabolismo hepático del alprazolam e incrementar con ello sus concentraciones séricas y la posibilidad de reacciones adversas.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Medicamentos con dicha actividad incluyen: Antimicóticos azoles (como ketoconazol e Itraconazol), inhibidores de la proteasa del VIH (como indinavir y saquinavir), antibióticos macrólidos (como eritromicina y claritromicina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (como fluoxetina y fluvoxamina), bloqueantes de los canales de calcio (como diltiazem y verapamilo), anticonceptivos orales, cimetidina y amiodarona, entre otros.

Por el contrario, inductores de CYP3A4 como: Carbamazepina, rifampicina y fenitoína, entre otros, podrían reducir los niveles plasmáticos del alprazolam y comprometer su eficacia terapéutica.

En pacientes de edad avanzada se han reportado aumentos de la concentración sérica de digoxina tras la administración de alprazolam.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito con alprazolam.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

El uso prolongado de alprazolam puede conducir al desarrollo de tolerancia y dependencia (física y psicológica), en especial en individuos con historia de trastornos psiquiátricos y/o de abuso de drogas, incluido el alcohol. Por ello, su empleo en tales casos requiere precaución extrema y la evaluación periódica del paciente.

Se debe exhortar a los pacientes a evitar el consumo de bebidas alcohólicas mientras dure el tratamiento.

En pacientes que reciben alprazolam por tiempo prolongado la interrupción brusca del tratamiento puede provocar síndrome de abstinencia con manifestaciones que incluyen: cefalea, ansiedad extrema, náuseas, vómito, temblor, calambres musculares, sudoración, insomnio, hipersensibilidad al ruido, a la luz y al contacto físico, irritabilidad, confusión, trastornos de personalidad, delirio, alucinación y convulsiones, entre otras. Así mismo, se ha descrito la posibilidad de un “efecto rebote” caracterizado por la reaparición de los síntomas (más acentuados) que motivaron el tratamiento. Por lo tanto, y a objeto de minimizar la posibilidad de tales complicaciones, se recomienda reducir lenta y gradualmente la dosificación del alprazolam hasta su retiro definitivo. Así mismo, los pacientes deben ser advertidos de la importancia de no alterar la dosificación o suspender el tratamiento sin el conocimiento del médico.

Si durante el tratamiento se presentan alteraciones de conducta, psicosis, irritabilidad, agresividad, ataques de ira, delirio, alucinaciones o, en general, manifestaciones que pudiesen comprometer la seguridad del paciente y/o la de su entorno familiar o social, se debe suspender la medicación. Tales reacciones suelen ser más frecuentes en pacientes de edad avanzada.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Dado que en pacientes con depresión severa o ansiedad asociada a depresión podría existir la posibilidad de ideación suicida, se recomienda usar el producto con precaución extrema en tales casos y evaluación periódica del tratamiento. Se debe informar de ello e involucrar en la vigilancia a los familiares, acompañantes o cuidadores del paciente, a objeto de que reporten al médico tan pronto como sea posible cualquier manifestación o reacción que sugiera o haga sospechar el riesgo.

El uso de alprazolam como terapia inicial en pacientes psicóticos no es recomendable. Tampoco debe ser usado en casos de neurosis depresiva en los que la ansiedad no sea un signo prominente.

Debido a la posibilidad de acumulación del fármaco y sus metabolitos en pacientes con limitaciones depurativas, se recomienda usar con precaución en presencia de disfunción renal, insuficiencia hepática leve a moderada y en ancianos. En insuficiencia hepática severa el uso está contraindicado.

Debido al riesgo de depresión respiratoria asociado al uso del producto, se recomienda usar con precaución y en dosis bajas en pacientes con función respiratoria comprometida o insuficiencia respiratoria crónica. Si la condición es grave, el uso está contraindicado.

Dado que el alprazolam puede causar somnolencia, sedación, mareo y confusión, podría en consecuencia afectar negativamente la capacidad de concentración y la habilidad para conducir vehículos y operar maquinarias. Los pacientes deben ser advertidos al respecto.

La eficacia y seguridad del alprazolam en menores de 18 años no ha sido establecida. Debido las múltiples interacciones del alprazolam se recomienda consultar fuentes especializadas antes de usar este producto en combinación con otros medicamentos

8.2. Embarazo

Dado que existe evidencia experimental de teratogénesis asociada al alprazolam; que se han reportado casos de hipotonía, hipotermia, reflejo de succión disminuido y dificultad respiratoria en neonatos cuyas madres fueron tratadas con benzodiazepinas durante el último trimestre del embarazo; y que, sumado a ello, se ha planteado la posibilidad de dependencia física y síndrome de abstinencia en el recién nacido, se recomienda evitar el uso de alprazolam durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Dado que el alprazolam se distribuye en la leche materna y no se conoce la seguridad de su administración durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

8.4. Fertilidad

En estudios de toxicidad reproductiva la administración de alprazolam a roedores durante la gestación fue asociada con malformaciones esqueléticas, retardos del desarrollo fetal, mortalidad fetal y trastornos conductuales en la descendencia. No se observaron alteraciones de la fertilidad en ratas con dosis equivalentes a 25 veces la DMRH.

En humanos no hay información disponible y bien documentada sobre el efecto sobre la fertilidad.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al alprazolam o a otras benzodiacepinas.

Insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia respiratoria grave.

Apnea del sueño.

Miastenia *gravis*.

Glaucoma de ángulo cerrado.

Menores de 18 años.

Embarazo.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosis aguda de alprazolam puede provocar depresión del SNC con manifestaciones que incluyen: somnolencia, confusión, disartria, letargia, ataxia, arreflexia, hipotonía, hipotensión y, en casos extremos, depresión cardiorrespiratoria, coma y muerte.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10.2. Tratamiento

En casos de ingestión masiva reciente (menos de 60 minutos) practicar medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, mas carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte, con mantenimiento de la vía aérea permeable y vigilancia constante de la función respiratoria y cardiovascular. En caso de hipotensión severa administrar fluidos IV y, si la situación lo amerita, agentes vasopresores.

El flumazenilo revierte el efecto depresor central del alprazolam. Sin embargo, dado que su acción es de menor duración que la del alprazolam, luego de revertida la depresión se debe mantener al paciente en observación ante la posibilidad de reaparición del efecto. Así mismo, se debe tener presente que en pacientes que han recibido alprazolam por tiempo prolongado, el uso de flumazenilo puede dar lugar a síntomas de abstinencia.

La diálisis es inefectiva para remover el fármaco absorbido.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

El uso de este producto por tiempo prolongado puede causar dependencia.

Este producto puede causar somnolencia. Durante su administración evítense actividades que impliquen coordinación y estados de alerta mental. Como conducir vehículos u operar maquinarias.

Durante el tratamiento no ingiera bebidas alcohólicas.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita, ni suspenda el tratamiento sin el consentimiento del médico.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA Y RECIPE ARCHIVADO

Debe llevar en el texto una banda color violeta vivo según Norma b.18.1, CAPITULO VIII, DE LA NORMA DE LA JUNTA REVISORA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS. 5ta revisión julio 1998.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Febrero de 2022