



**XANAX**  
(Alprazolam)  
Tabletas

**ADVERTENCIA: RIESGOS DE USO CONCOMITANTE CON OPIOIDES**

El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides pueden resultar en sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte [vea *Advertencias, Interacciones Medicamentosas*].

- Reserve la prescripción concomitante de estos fármacos para su uso en pacientes para los cuales las opciones alternativas de tratamientos son inadecuadas.
- Límite de dosis y duraciones al mínimo requerido.
- Seguir a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

**1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO**

XANAX 0.25 mg Tabletas  
XANAX 0.5 mg Tabletas  
XANAX 1.0 mg Tabletas

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada tableta de XANAX 0.25 mg, 0.5 mg y 1.0 mg contiene: 0.25 mg, 0.5 mg y 1.0 mg de alprazolam, respectivamente.

*Excipiente(s)*

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 14.1

**3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Administración oral

**4. FORMA FARMACÉUTICA**

Tabletas

**5. FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

**Farmacodinámica**

Los agentes del sistema nervioso central (SNC) de la clase de las 1,4 benzodiazepina supuestamente ejercen sus efectos al unirse a varios receptores estéreos específicos en diversos sitios dentro del sistema nervioso central. Se desconoce su mecanismo de acción exacto. Todas las benzodiazepinas producen, clínicamente, una actividad depresora del sistema nervioso central dependiente de la dosis, que varía desde un leve deterioro del desempeño de actividades hasta la hipnosis.

**Farmacocinética**

Absorción

El alprazolam se absorbe rápidamente luego de su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se producen de 1 a 2 horas después de la administración. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis administrada; se observaron concentraciones máximas de 8.0 a 37 ng/ml en un rango de dosis de 0.5 a 3.0 mg. Mediante una metodología de ensayo específica, se ha descubierto que la vida media de eliminación de alprazolam es de 11.2 horas (rango de 6.3 a 26.9 horas) en adultos sanos.

Distribución

El alprazolam se une *in vitro* (80 por ciento) a la proteína sérica humana. La albúmina sérica representa la mayor parte de la unión.

Metabolismo/Eliminación

El alprazolam se metaboliza ampliamente en humanos, principalmente mediante el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), en dos metabolitos principales en el plasma: 4-hidroxi-alprazolam y  $\alpha$ -hidroxi-alprazolam. Asimismo, se encontró una

benzofenona derivada del alprazolam en humanos. Sus vidas medias de eliminación parecen ser similares a las del alprazolam. Las concentraciones plasmáticas de 4-hidroxi alprazolam y  $\alpha$ -hidroxi alprazolam relacionadas a la concentración inalterada del alprazolam fueron siempre menores al 4%. Las potencias relativas reportadas en los experimentos de unión a receptores de benzodiazepinas y en modelos animales de inhibición inducida de convulsiones son 0.20 y 0.66, respectivamente, para 4-hidroxi alprazolam y  $\alpha$ -hidroxi alprazolam. Dichas concentraciones bajas y potencias más bajas de 4-hidroxi alprazolam y  $\alpha$ -hidroxi alprazolam sugieren que es improbable que contribuyan en gran medida a los efectos farmacológicos del alprazolam. El metabolito de benzofenona es esencialmente inactivo.

Alprazolam y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina.

#### Poblaciones especiales

Se han reportado cambios en la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación de benzodiazepinas en una variedad de enfermedades, incluyendo alcoholismo, disfunción hepática y disfunción renal. Asimismo, se han demostrado cambios en los pacientes geriátricos. Se ha observado una vida media de alprazolam de 16.3 horas en sujetos de edad avanzada sanos (rango: 9.0-26.9 horas, n=16) en comparación con 11.0 horas (rango: 6.3-15.8 horas, n=16) en sujetos adultos sanos. En pacientes con hepatopatía por consumo de alcohol, la vida media de alprazolam osciló entre 5.8 y 65.3 horas (media: 19.7 horas, n=17) en comparación con una vida media entre 6.3 y 26.9 horas (media=11.4 horas, n=17) en sujetos sanos. En un grupo de sujetos con obesidad, la vida media de alprazolam osciló entre 9.9 y 40.4 horas (media=21.8 horas, n=12) en comparación con una vida media entre 6.3 y 15.8 horas (media=10.6 horas, n=12) en sujetos sanos.

Debido a su similitud con otras benzodiazepinas, se asume que alprazolam atraviesa la barrera placentaria y se excreta a través de la leche humana.

Raza — Las concentraciones máximas y la vida media de alprazolam son superiores en aproximadamente 15% y 25% en asiáticos en comparación con los caucásicos.

Pacientes pediátricos — No se ha estudiado la farmacocinética de alprazolam en pacientes pediátricos.

Sexo — El sexo no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética de alprazolam.

Consumo de cigarrillos — Las concentraciones de alprazolam pueden disminuirse hasta en un 50% en los fumadores en comparación con los no fumadores.

#### Interacciones medicamentosas

El alprazolam se elimina principalmente a través del citocromo P450 3A (CYP3A). La mayor parte de las interacciones que se han documentado con el alprazolam se producen con otros medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4.

Se esperaría que los compuestos que son inhibidores potentes del CYP3A incrementen las concentraciones plasmáticas del alprazolam. Los productos farmacéuticos que se han estudiado *in vivo*, junto con su efecto sobre el incremento del AUC de alprazolam, son los siguientes: ketoconazol, 3.98 veces; itraconazol, 2.70 veces; nefazodona, 1.98 veces; fluvoxamina, 1.96 veces; y eritromicina, 1.61 veces (ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES - Interacciones medicamentosas).

Se esperaría que los inductores del CYP3A disminuyeran las concentraciones de alprazolam, lo que se ha observado *in vivo*. La depuración oral de alprazolam (administrada en una dosis única de 0.8 mg) se incrementó de  $0.90 \pm 0.21$  ml/min/kg a  $2.13 \pm 0.54$  ml/min/kg y la eliminación  $t_{1/2}$  se redujo (de  $17.1 \pm 4.9$  a  $7.7 \pm 1.7$  h) luego de administrar 300 mg/día de carbamazepina durante 10 días (ver PRECAUCIONES – Interacciones medicamentosas). No obstante, la dosis de carbamazepina utilizada en este estudio fue bastante baja en comparación con las dosis recomendadas (1000-1200 mg/día); se desconoce el efecto a dosis usuales de carbamazepina.

Las interacciones que involucran a los inhibidores de la proteasa del VIH (p.ej., ritonavir) y al alprazolam son complejas y dependen del tiempo. Las dosis bajas de ritonavir a corto plazo (4 dosis de 200 mg) redujeron la depuración del alprazolam a un 41% de los valores de control, prolongaron su vida media de eliminación (valores medios, 30 frente a 13 h) y aumentaron sus efectos clínicos. Sin embargo, tras la exposición extendida a ritonavir (500 mg, dos veces al día), la inducción de CYP3A compensó esta inhibición. El AUC y la  $C_{máx}$  de alprazolam se redujeron en un 12% y 16%, respectivamente, ante la presencia de ritonavir (ver ADVERTENCIAS).

Aún no se ha determinado la capacidad de alprazolam para inducir los sistemas enzimáticos hepáticos humanos. No obstante, esta no es una propiedad de las benzodiazepinas en general. Además, el alprazolam no afectó la

protrombina o los niveles plasmáticos de warfarina en los voluntarios varones a los que se administró oralmente warfarina sódica.

## 6. INDICACIONES Y USO

### 6.1 Trastornos de ansiedad

XANAX Tabletas (alprazolam) está indicado para el tratamiento del trastorno de ansiedad (una enfermedad que se aproxima más al diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada según el Manual Diagnóstico y Estadístico de la APA [DSM-III-R]) o el alivio a corto plazo de los síntomas de ansiedad. La ansiedad o la tensión relacionada con el estrés de la vida diaria no requieren generalmente tratamiento con un ansiolítico.

El trastorno de ansiedad generalizada se caracteriza por una ansiedad poco realista o ansiedad y preocupación excesivas (expectativa aprensiva) durante los cuales la persona se ha sentido afectada por estas preocupaciones más días de los que no, por dos o más circunstancias de la vida, durante 6 meses o más. Por lo menos 6 de los siguientes 18 síntomas están a menudo presentes en estos pacientes: *Tensión motora* (temblor, fasciculaciones o sensación de temblor; tensión muscular, dolores o molestias; inquietud; tendencia a la fatiga); *Hiperactividad neurovegetativa* (falta de aliento o sofocación, palpitaciones y aceleración de la frecuencia cardíaca; sudoración; o enfriamiento y sudoración de manos; sequedad de la boca; mareos o aturdimiento; náuseas, diarrea; u otro malestar abdominal; sofocos o escalofríos; micción frecuente; dificultad para deglutir o “nudo en la garganta”); *Vigilancia y seguimiento* (sensación de nerviosismo; respuesta de sobresalto exagerada; dificultad para concentrarse o de “mente en blanco” debido a la ansiedad; preocupación por caerse o quedarse dormido; irritabilidad). Estos síntomas no deben ser secundarios a otros trastornos psiquiátricos o ser causados por ningún factor orgánico.

La ansiedad relacionada con la depresión es sensible al XANAX.

### 6.2 Trastorno de pánico

XANAX está indicado también para el tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia.

Se realizaron estudios que respaldaban esta afirmación en pacientes cuyos diagnósticos se aproximaban a los criterios de DSM-II-R/IV para el trastorno de pánico.

El trastorno de pánico (DSM-IV) se caracteriza por ataques de pánico recurrentes inesperados; es decir, un período discreto de miedo o malestar intenso en el que cuatro (o más) de los siguientes síntomas se desarrollan de manera abrupta y alcanzan su nivel máximo en un lapso de 10 minutos (1) palpitaciones, taquicardia o aceleración de la frecuencia cardíaca; (2) sudoración; (3) temblores o sacudidas; (4) sensaciones de falta de aliento o sofocación; (5) sensación de asfixia; (6) dolor o malestar torácico; (7) náuseas o malestar abdominal; (8) sensación de mareos, inestabilidad, aturdimiento, o desmayo; (9) desrealización (impresión de irrealidad) o despersonalización (separarse de uno mismo); (10) miedo a perder el control; (11) miedo a la muerte; (12) parestesias (sensación de entumecimiento u hormigueo); (13) escalofríos o sofocos.

La demostración de la eficacia de XANAX mediante estudios clínicos sistemáticos se limita a una duración de 4 meses para el trastorno de la ansiedad y de 4 a 10 semanas para el trastorno de pánico; no obstante, se ha tratado a pacientes con trastorno de pánico sobre una base abierta de hasta 8 meses sin pérdida aparente del beneficio. El médico debe reexaminar periódicamente la utilidad del tratamiento en cada paciente individualmente.

## 7. CONTRAINDICACIONES

Las tabletas de XANAX están contraindicadas en pacientes con sensibilidad conocida a este medicamento u otras benzodiazepinas.

XANAX está contraindicado con ketoconazol e itraconazol, ya que estas medicaciones alteran significativamente el metabolismo oxidativo mediado por el citocromo P450 3A (CYP3A) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones farmacológicas).

## 8. ADVERTENCIAS

### 8.1 Riesgos derivados del uso concomitante con Opiáceos

El uso concomitante de benzodiazepinas, incluyendo XANAX, y opioides puede resultar en sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, reserve la prescripción concomitante de estos fármacos para su uso en pacientes para los cuales las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas.

Los estudios observacionales han demostrado que el uso concomitante de analgésicos opiáceos y benzodiazepinas aumenta el riesgo de mortalidad relacionada con el fármaco en comparación con el uso de opioides solos. Si se toma

la decisión de prescribir XANAX concomitantemente con opiáceos, prescribir las dosis efectivas más bajas y las duraciones mínimas de uso concomitante, y seguir a los pacientes de cerca para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En los pacientes que ya reciben un analgésico opiáceo, prescriba una dosis inicial más baja de XANAX que la indicada en ausencia de opiáceo y realice una evaluación basada en la respuesta clínica. Si se inicia un opiáceo en un paciente que ya está tomando XANAX, prescriba una dosis inicial más baja del opiáceo y ajustar sobre la base de la respuesta clínica.

Asesorar tanto a los pacientes como a los cuidadores sobre los riesgos de depresión respiratoria y sedación cuando se usa XANAX con opiáceos. Avisar a los pacientes que no manejen ni operen maquinaria pesada hasta que se hayan determinado los efectos del uso concomitante con el opiáceo [ver Interacciones medicamentosas].

## **8.2 Dependencia y reacciones por la abstinencia, incluyendo convulsiones**

Ciertos eventos adversos clínicos, algunos que ponen en riesgo la vida, son una consecuencia directa de la dependencia física a XANAX. Éstos incluyen un espectro de síntomas de abstinencia: el más importante es la convulsión (ver ABUSO Y DEPENDENCIA FARMACOLÓGICA). Incluso después de un uso relativamente a corto plazo la dosis recomendadas para el tratamiento de la ansiedad transitoria y trastorno de ansiedad (es decir, 0.75 a 4.0 mg por día), existe un cierto riesgo de dependencia. Los datos del sistema de informe espontáneo sugieren que el riesgo de dependencia y su gravedad parecen ser mayores en pacientes tratados con dosis mayores a 4 mg/día y por períodos más prolongados (más de 12 semanas). Sin embargo, en un estudio de interrupción controlado posterior a la comercialización en pacientes con trastorno de pánico, la duración del tratamiento (3 meses en comparación con 6 meses) no tuvo un efecto sobre la capacidad del paciente para reducir gradualmente la dosis a cero. En contraste, los pacientes tratados con dosis de XANAX tabletas mayores a 4 mg/día tuvieron más dificultad para reducir gradualmente hasta la dosis cero que aquéllos tratados con menos de 4 mg/día.

*La importancia de la dosis y los riesgos de XANAX como tratamiento para el trastorno de pánico:* Debido a que el tratamiento del trastorno de pánico a menudo requiere el uso de dosis diarias promedio de XANAX por encima de 4 mg, el riesgo de dependencia entre los pacientes con trastorno de pánico puede ser mayor que entre los tratados por ansiedad menos grave. La experiencia en estudios de interrupción aleatorizado controlado con placebo de pacientes con trastorno de pánico mostró una alta tasa de síntomas de rebote y abstinencia en pacientes tratados con XANAX en comparación con pacientes tratados con placebo.

La recaída o regreso de la enfermedad se definió como un retorno de los síntomas característicos del trastorno de pánico (principalmente ataques de pánico) hasta niveles aproximadamente iguales a aquellos observados en el período basal antes de iniciar el tratamiento activo. El rebote significa un retorno de los síntomas del trastorno de pánico hasta un nivel sustancialmente mayor en frecuencia o más grave en intensidad que el observado en el período basal. Los síntomas de abstinencia se identificaron como aquéllos que generalmente no fueron característicos del trastorno de pánico y que se produjeron por primera vez más frecuentemente durante la interrupción que en el período basal.

En una prueba clínica controlada en la cual 63 pacientes fueron aleatorizados a XANAX tabletas y donde se buscaron específicamente los síntomas de abstinencia, los siguientes se identificaron como síntomas de abstinencia: percepción sensorial intensificada, problemas de concentración, disosmia, conciencia disminuida, parestesia, calambres musculares, tirón muscular, diarrea, visión borrosa, disminución del apetito y pérdida de peso. Otros síntomas, como ansiedad e insomnio, se observaron frecuentemente durante la interrupción, pero no se pudo determinar si se debieron a un regreso de la enfermedad, rebote o abstinencia.

En dos estudios controlados de 6 a 8 semanas de duración donde se midió la capacidad de los pacientes para interrumpir la medicación, 71%–93% de pacientes tratados con las tabletas de XANAX redujeron gradualmente por completo el tratamiento en comparación con 89%–96% de pacientes tratados con placebo. En un estudio de interrupción controlado posterior a la comercialización de pacientes con trastorno de pánico tratados, la duración del tratamiento (3 meses en comparación con 6 meses) no tuvo un efecto sobre la capacidad de los pacientes para reducir gradualmente hasta la dosis cero.

Se observaron convulsiones atribuibles a XANAX después de la interrupción del medicamento o la reducción de la dosis en 8 de 1980 pacientes con trastorno del pánico o en pacientes que participan en ensayos clínicos donde se permitieron las dosis de XANAX mayores que 4 mg/día por más de 3 meses. Cinco de estos casos se produjeron claramente durante la reducción de dosis abrupta, o la interrupción de las dosis diarias de 2 a 10 mg. Se produjeron tres casos en situaciones donde no hubo una relación clara para la reducción de la dosis abrupta o la interrupción. En un caso, la convulsión se produjo después de la interrupción de una dosis única de 1 mg después de la reducción gradual a una tasa de 1 mg cada tres días desde 6 mg al día. En otros dos casos, la relación para reducir gradualmente no está determinada, en ambos casos, los pacientes habían estado recibiendo dosis de 3 mg al día antes de la convulsión. La duración del uso en los 8 casos anteriores osciló de 4 a 22 semanas. Ha habido informes voluntarios ocasionales de pacientes que desarrollan convulsiones mientras aparentemente reducen gradualmente la

dosis de XANAX. El riesgo de convulsión parece ser mayor 24-72 horas después de la interrupción (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN para conocer la reducción gradual recomendada y el programa de interrupción).

### **8.3 Estado epiléptico y su tratamiento**

El sistema de informe voluntario de eventos médicos muestra que se han informado convulsiones por el retiro en asociación con la interrupción de XANAX tabletas. En la mayoría de los casos, solo se informó una convulsión; sin embargo, también se informaron múltiples convulsiones y estados epilépticos.

### **8.4 Síntomas entre las dosis**

Se ha informado ansiedad temprano en la mañana y emergencia de síntomas de ansiedad entre las dosis de XANAX en pacientes con trastorno de pánico que toman las dosis de mantenimiento prescritas de XANAX. Estos síntomas pueden reflejar el desarrollo de tolerancia o un intervalo de tiempo entre las dosis que es más prolongado que la duración de la acción clínica de la dosis administrada. En cualquier caso, se presume que la dosis prescrita no es suficiente para mantener los niveles en plasma por encima de aquéllos necesarios para prevenir los síntomas de recaída, rebote o de abstinencia durante todo el curso de intervalo entre dosis. En estas situaciones, se recomienda que la misma dosis diaria total sea dada de manera dividida así como en administraciones más frecuentes (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

### **8.5 Riesgo de reducción de la dosis**

Pueden ocurrir reacciones de abstinencia cuando se produce la reducción de la dosis por alguna razón. Esto incluye la reducción gradual con un propósito pero también la reducción inadvertida de la dosis (por ejemplo, olvido del paciente, el paciente es admitido en un hospital). Por ende, la posología de XANAX debe reducirse o interrumpirse gradualmente (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

### **8.6 Depresión del SNC y desempeño alterado**

Debido a sus efectos depresivos en el SNC, los pacientes que reciben XANAX deben ser advertidos acerca de realizar tareas riesgosas o actividades que requieren de una alerta mental completa como operar maquinarias o conducir automóviles. Por la misma razón, los pacientes deben ser advertidos sobre la ingesta simultánea de alcohol y otros medicamentos depresores del SNC durante el tratamiento con XANAX.

### **8.7 Riesgo de daño fetal**

Las benzodiazepinas pueden causar potencialmente daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas. Si XANAX se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, la paciente debe ser advertida sobre el riesgo potencial al feto. Debido a la experiencia con otros miembros de la clase de benzodiazepinas, se supone que XANAX es capaz de causar un aumento del riesgo de anomalías congénitas cuando se administra a mujeres embarazadas durante el primer trimestre. Debido a que el uso de esos medicamentos rara vez es cuestión de urgencia, su uso durante el primer trimestre siempre debe ser evitado. Se debe considerar la posibilidad de que una mujer en edad fértil quede embarazada al momento del inicio del tratamiento. Se debe indicar a las pacientes que si quedan embarazadas durante el tratamiento o planean quedar embarazadas deben comunicarles a sus médicos su deseo de interrumpir el tratamiento.

### **8.8 Interacción de alprazolam con medicamentos que inhiben el metabolismo a través de citocromo P4503A**

El paso inicial en el metabolismo de alprazolam es la hidroxilación catalizada mediante el citocromo P450 3A (CYP3A). Los medicamentos que inhiben esta vía metabólica tienen un efecto profundo sobre la depuración de alprazolam. Como consecuencia, alprazolam debe evitarse en pacientes que reciben inhibidores muy potentes de CYP3A. Con los medicamentos que inhiben CYP3A en menor medida pero aún en un grado significativo, alprazolam debe utilizarse solo con precaución y considerando la reducción de la dosis apropiada. Para algunos medicamentos, se ha cuantificado una interacción con alprazolam con los datos clínicos; para otros medicamentos, se predicen interacciones de los datos *in vitro* o experiencia con medicamentos similares en la misma clase farmacológica.

A continuación, se presentan ejemplos de medicamentos conocidos por inhibir el metabolismo de alprazolam o benzodiazepinas relacionadas, presumiblemente a través de la inhibición de CYP3A.

### **8.9 Inhibidores potentes de CYP3A**

Agentes antimicóticos azoles— Ketoconazol e itraconazol son inhibidores potentes de CYP3A y han demostrado *in vivo* aumentar las concentraciones en plasma de alprazolam 3.98 veces y 2.70 veces, respectivamente. La coadministración de alprazolam con estos agentes no es recomendada. Otros agentes antimicóticos tipo azoles también se consideran inhibidores potentes de CYP3A y no se recomienda la coadministración de alprazolam con ellos (ver CONTRAINDICACIONES).

Los medicamentos que demostraron ser inhibidores de CYP3A con base en los estudios clínicos que incluyen alprazolam (se recomienda precaución y consideración de la reducción de dosis apropiada de alprazolam durante la coadministración con los siguientes medicamentos):

Nefazodona — la coadministración de nefazodona aumentó la concentración de alprazolam dos veces.

Fluvoxamina — la coadministración de fluvoxamina casi duplicó la concentración en plasma máxima de alprazolam, disminuyó la depuración en 49%, aumentó la vida media en 71% y disminuyó el desempeño psicomotor medido.

Cimetidina — la coadministración de cimetidina aumentó la concentración en plasma máxima de alprazolam en 86%, disminuyó la depuración en 42% y aumentó la vida media en 16%.

Inhibidores de la proteasa del VIH – Las interacciones que involucran a los inhibidores de la proteasa del VIH (p.ej., ritonavir) y al alprazolam son complejas y dependen del tiempo. Las dosis bajas de ritonavir dieron como resultado un importante deterioro en la depuración de alprazolam, prolongaron su vida media de eliminación y aumentaron los efectos clínicos. Sin embargo, tras la exposición extendida a ritonavir, la inducción de CYP3A compensó esta inhibición. Esta interacción requerirá un ajuste de dosis y la interrupción del tratamiento con alprazolam.

Otros medicamentos que posiblemente afectan el metabolismo de alprazolam

Otros medicamentos que posiblemente afectan el metabolismo de alprazolam mediante la inhibición de CYP3A se discuten en la sección de PRECAUCIONES (ver PRECAUCIONES - Interacciones medicamentosas).

## **9. PRECAUCIONES**

### **General**

#### Suicidio

Al igual que con otros medicamentos psicotrópicos, se indican las precauciones usuales con respecto a la administración del medicamento y el tamaño de la prescripción para pacientes con depresión grave o aquellos en los cuales existe una razón para esperar una idea o planes suicidas concebidos. El trastorno de pánico se ha asociado con trastornos depresivos mayores primarios y secundarios y con el aumento de la cantidad de informes de suicidio entre los pacientes no tratados.

#### Manía

Se han informado episodios de hipomanía y manía en asociación con el uso de las tabletas de XANAX en pacientes con depresión.

#### Efecto uricosúrico

Alprazolam tiene un efecto uricosúrico débil. Aunque se haya informado que otras medicaciones con un efecto uricosúrico débil causan insuficiencia renal aguda, no ha habido casos informados de insuficiencia renal aguda atribuible al tratamiento con XANAX.

#### Uso en pacientes con enfermedad concomitante

Se recomienda que la dosificación se limite a la dosis efectiva más pequeña para evitar el desarrollo de ataxia o sobre sedación que puede ser un problema particular en los pacientes adultos mayores o débiles (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). Se deben tener en cuenta las precauciones usuales en los pacientes tratados por insuficiencia renal, hepática o pulmonar. Ha habido informes raros de muerte en pacientes con enfermedad pulmonar grave poco después del inicio del tratamiento con XANAX. Se ha observado una disminución de la tasa de eliminación sistémica de alprazolam (por ejemplo, aumento de la vida media en plasma) en pacientes con enfermedad hepática alcohólica y pacientes obesos que reciben XANAX (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

### **Información para los pacientes**

*Para todos los usuarios de XANAX:*

Para asegurar el uso seguro y efectivo de benzodiazepinas, todos los pacientes que hayan sido prescritos con XANAX deben seguir la siguiente orientación:

1. Asesorar a los pacientes y parientes sobre los riesgos de depresión respiratoria potencialmente mortal y sedación cuando XANAX se utiliza con opioides y no usar estos fármacos concomitantemente a menos que sea supervisado por un proveedor de atención médica.
2. Avisar a los pacientes que no manejen u operen maquinaria pesada hasta que se hayan determinado los efectos del uso concomitante con el opioide [ver Interacciones medicamentosas].

3. Informe a su médico sobre cualquier consumo de alcohol y medicamentos que esté tomando en este momento, incluyendo medicamentos que compre sin prescripción médica. Generalmente, no se debe consumir alcohol durante el tratamiento con benzodiazepinas.
4. No se recomienda su uso durante el embarazo. Por ende, informe a su médico si está embarazada, si planea tener un hijo o si queda embarazada mientras toma esta medicación.
5. Informe a su médico si está dando de lactar.
6. Hasta que experimente de qué forma la medicación lo afecta, no conduzca un automóvil ni opere maquinaria potencialmente peligrosa, etc.
7. No incremente la dosis incluso si piensa que la medicación “no funciona más” sin consultar a su médico. Las benzodiazepinas, incluso cuando se utilizan como se recomiendan, pueden producir dependencia emocional o física.
8. No deje de tomar la medicación abruptamente ni disminuya la dosis sin consultar a su médico, ya que pueden ocurrir síntomas de abstinencia.

*Consejos adicionales para los pacientes con trastorno de pánico:*

El uso de XANAX en dosis superiores a 4 mg/día, a menudo es necesario para tratar el trastorno de pánico, se acompaña de riesgos que es necesario considerar con cuidado. Cuando se utiliza en dosis superiores a 4 mg/día, lo que puede o no ser necesarios para su tratamiento, XANAX tiene el potencial de causar dependencia física y emocional grave en algunos pacientes y estos pacientes pueden tener dificultades para terminar el tratamiento. En dos ensayos controlados de 6 a 8 semanas de duración, donde se midió la capacidad de los pacientes para suspender la medicación, de 7 a 29% de los pacientes tratados con XANAX no disminuyeron completamente el tratamiento. En un estudio post-comercialización con interrupción controlada en pacientes con trastorno de pánico, los pacientes tratados con dosis de XANAX superiores a 4 mg/día tuvieron mayor dificultad para disminuir a cero la dosis en comparación con los pacientes tratados con menos de 4 mg/día. En todos los casos, es importante que su médico le ayude a poner fin a esta medicación de manera cuidadosa y segura para evitar el uso demasiado prolongado de XANAX.

Además, el uso prolongado en dosis superiores a 4 mg/día parece aumentar la incidencia y la gravedad de las reacciones de abstinencia cuando se suspende el XANAX. Estos son generalmente menores, pero las convulsiones pueden ocurrir, especialmente si se reduce la dosis demasiado rápido o si se interrumpe la medicación abruptamente. Los ataques pueden ser mortales.

### **Pruebas de laboratorio**

Por lo general, las pruebas de laboratorio no se requieren en otros pacientes sanos. Sin embargo, cuando el tratamiento es prolongado, se recomiendan recuentos de sangre periódicos, análisis de orina y análisis de sangre para mantener la buena práctica médica.

### **Interacciones medicamentosas**

#### Uso con opiáceos

El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides aumenta el riesgo de depresión respiratoria debido a las acciones en diferentes sitios receptores en el SNC que controlan la respiración. Las benzodiazepinas interactúan en los sitios GABA<sub>A</sub> y los opioides interactúan principalmente en los receptores mu. Cuando se combinan las benzodiazepinas y opioides, existe la posibilidad de que las benzodiazepinas empeoren significativamente la depresión respiratoria relacionada con los opioides. Limitar la dosis y la duración del uso concomitante de benzodiazepinas y opioides, y monitorear a los pacientes de cerca por depresión respiratoria y sedación.

#### Uso con otros depresores del SNC

Si las tabletas de XANAX se combinan con otros agentes psicotrópicos o medicamentos anticonvulsivos, se debe considerar cuidadosamente la farmacología de los agentes que se emplearán, en particular con compuestos que podrían potenciar la acción de las benzodiazepinas. Las benzodiazepinas, incluyendo alprazolam, producen efectos depresivos aditivos en el SNC cuando se coadministran con otros medicamentos psicotrópicos, anticonvulsivos, antihistamínicos, etanol y otros medicamentos que producen la depresión del SNC.

#### Administración con digoxina

Se han informado mayores concentraciones de digoxina al administrarse alprazolam, especialmente en ancianos (>65 años de edad). Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes que reciben alprazolam y digoxina para determinar la presencia de signos y síntomas relacionados con la toxicidad de digoxina.

#### Uso con imipramina y desipramina

Se han informado que las concentraciones en plasma en estado estable de imipramina y desipramina aumentan un promedio de 31% y 20%, respectivamente, mediante la administración concomitante de las tabletas de XANAX en dosis de hasta 4 mg/día. Se desconoce la importancia clínica de estos cambios.

#### Medicamentos que inhiben el metabolismo de alprazolam a través del citocromo P450 3A

El paso inicial en el metabolismo de alprazolam es la hidroxilación catalizada por el citocromo P450 3A (CYP3A). Los medicamentos que inhiben esta vía metabólica pueden tener un efecto profundo en la depuración de alprazolam (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS para los medicamentos adicionales de este tipo).

#### Los medicamentos demostraron ser inhibidores de CYP3A de importancia clínica posible con base en los estudios clínicos que incluyen alprazolam (se recomienda tener precaución durante la coadministración con alprazolam)

Fluoxetina — la coadministración de fluoxetina con alprazolam aumentó la concentración en plasma máxima en 46%, disminuyó la depuración en 21%, aumentó la vida media en 17% y disminuyó el desempeño psicomotor medido.

Propoxifeno — La coadministración de propoxifeno disminuyó la concentración en plasma máxima de alprazolam en 6%, disminuyó la depuración en 38% y aumentó la vida media en 58%.

Anticonceptivos orales — La coadministración de anticonceptivos orales aumentó la concentración en plasma máxima de alprazolam en 18%, disminuyó la depuración en 22% y aumentó la vida media en 29%.

#### Los medicamentos y otras sustancias demostraron ser inhibidores de CYP3A con base en los estudios clínicos que incluyen benzodiazepinas metabolizadas de manera similar a alprazolam o con base a estudios *in vitro* con alprazolam u otras benzodiazepinas (se recomienda precaución durante la coadministración con alprazolam)

Los datos disponibles de estudios clínicos de benzodiazepinas diferentes a alprazolam sugieren una posible interacción farmacológica con alprazolam para los siguientes medicamentos: diltiazem, isoniazida, antibióticos macrólidos, como eritromicina y claritromicina, y jugo de toronja. Los datos de los estudios *in vitro* de alprazolam sugieren una posible interacción farmacológica con alprazolam para los siguientes: sertralina y paroxetina. Sin embargo, los datos de un estudio de interacción farmacológica *in vivo* que incluyen una dosis única de alprazolam 1 mg y dosis en estado estable de sertralina (50 a 150 mg/día) no revelaron ningún cambio clínicamente significativo en la farmacocinética de alprazolam. Los datos de los estudios *in vitro* de benzodiazepinas diferentes al alprazolam sugieren una posible interacción farmacológica para los siguientes: ergotamina, ciclosporina, amiodarona, nicardipina y nifedipina. Se recomienda precaución durante la coadministración de cualquiera de estos con alprazolam (ver ADVERTENCIAS).

#### Medicamentos que demostraron ser inductores de CYP3A

Carbamazepina puede aumentar el metabolismo de alprazolam y por ende puede disminuir los niveles en plasma de alprazolam.

#### **Interacciones farmacológicas/de prueba de laboratorio**

Aunque se hayan informado ocasionalmente interacciones entre las benzodiazepinas y las pruebas de laboratorio clínicas empleadas comúnmente, no existe un patrón consistente para un medicamento específico o una prueba específica.

#### **Carcinogénesis, Mutagénesis, Problemas de la fertilidad**

No se observó ninguna evidencia de potencial carcinogénico durante los estudios de bioensayo de 2 años con alprazolam en ratas a dosis de hasta 30 mg/kg/día (150 veces la dosis humana diaria máxima recomendada de 10 mg/día) y en ratones con dosis de hasta 10 mg/kg/día (50 veces la dosis humana diaria máxima recomendada).

Alprazolam no fue mutagénico en la prueba de micronúcleo en ratas a dosis de hasta 100 mg/kg, que es 500 veces la dosis humana diaria máxima recomendada de 10 mg/día. Alprazolam tampoco fue mutagénico en ensayos *in vitro* en el daño del ADN/ensayo de elución alcalina o el test de Ames.

Alprazolam no produjo problemas en la fertilidad en ratas a dosis de hasta 5 mg/kg/día, que es 25 veces la dosis humana diaria recomendada máxima de 10 mg/día.

#### **Embarazo**

Efectos teratogénicos: ver la sección de ADVERTENCIAS.

Efectos no teratogénicos: se debe considerar que el niño nacido de una madre que está recibiendo benzodiazepinas puede estar en cierto riesgo de síntomas de abstinencia del medicamento durante el período postnatal. Asimismo, se ha informado flacidez neonatal y problemas respiratorios en niños nacidos de madres que reciben benzodiazepinas.

#### **Trabajo de parto y parto**

XANAX no tiene un uso establecido durante el trabajo de parto y el parto.



**Madres lactantes**

Se sabe que las benzodiazepinas se excretan en la leche humana. Se debe asumir que alprazolam, también. Se ha informado que la administración crónica de diazepam a madres lactantes causa que sus infantes se vuelvan aletargados y pierdan peso. Como regla general, las madres que tienen que utilizar XANAX no deben dar de lactar.

**Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de XANAX en individuos por debajo de 18 años de edad.

**Uso geriátrico**

Los adultos mayores pueden ser más sensibles a los efectos de las benzodiazepinas. Muestran concentraciones de alprazolam en plasma más altas debido a la reducida depuración del medicamento en comparación con una población más joven que recibe las mismas dosis. La dosis efectiva más pequeña de XANAX debe utilizarse en los adultos mayores para evitar el desarrollo de ataxia y sobre sedación (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

**10. REACCIONES ADVERSAS**

De producirse efectos secundarios con XANAX Tabletas, estos se observan por lo general al inicio del tratamiento y usualmente desaparecen con la continuación del medicamento. En el paciente tratado habitualmente, es posible que los efectos secundarios más frecuentes se deban a una extensión de la actividad farmacológica del alprazolam, por ejemplo, sopor o aturdimiento.

Los datos que se citan en las dos tablas siguientes son estimaciones de la incidencia de eventos clínicos desfavorables entre pacientes que participaron bajo las siguientes condiciones clínicas: estudios clínicos controlados con placebo de duración relativamente corta (es decir, cuatro semanas) con dosis de hasta 4 mg/día de XANAX (para el tratamiento del trastorno de ansiedad o para el alivio a corto plazo de los síntomas de la ansiedad) y estudios clínicos controlados con placebo a corto plazo (de hasta diez semanas) con dosis de hasta 10 mg/día de XANAX en pacientes con trastorno de pánico, con o sin agorafobia.

Estos datos no pueden ser empleados para predecir de manera precisa la incidencia de eventos desfavorables en el curso de la práctica médica habitual donde las características de los pacientes y otros factores, a menudo, difieren de los observados en estudios clínicos. No se pueden comparar estas cifras con las obtenidas de otros estudios clínicos que implican productos farmacéuticos relacionados y placebo dado que cada grupo de estudios farmacológicos se realizan bajo un diferente conjunto de condiciones.

No obstante, la comparación de las cifras mencionadas puede proveer al prescriptor cierta base para estimar las contribuciones relativas de los factores inherentes y no inherentes al medicamento a la incidencia de eventos desfavorables en la población estudiada. Inclusive, este uso debe tomarse con precaución, ya que un medicamento puede aliviar un síntoma en un paciente pero inducirlo en otro. (Por ejemplo, un ansiolítico puede mejorar la sequedad de la boca [un síntoma de ansiedad] en algunos sujetos, pero lo induce [evento desfavorable] en otros).

Además, para los trastornos de ansiedad, las cifras citadas pueden proveer al prescriptor indicios en lo que respecta a la frecuencia con la que la intervención del médico (por ejemplo, aumento de la vigilancia, disminución de la dosis o interrupción de la farmacoterapia) puede ser necesaria debido al evento clínico desfavorable.

**Eventos adversos que surgieron durante el tratamiento reportados en estudios controlados con placebo de trastornos de ansiedad**

	<b>TRASTORNO DE ANSIEDAD</b>		<b>Incidencia de intervenciones debido a los síntomas</b>
	<b>Incidencia de síntomas que surgieron durante el tratamiento†</b>		
	<b><u>XANAX</u></b>	<b><u>PLACEBO</u></b>	
Número de pacientes	565	505	<b><u>XANAX</u></b> 565
% de pacientes que reportan trastornos:			
<b><u>Del sistema nervioso central</u></b>			
Somnolencia	41,0	21,6	15,1
Aturdimiento	20,8	19,3	1,2
Depresión	13,9	18,1	2,4
Cefalea	12,9	19,6	1,1
Confusión	9,9	10,0	0,9
Insomnio	8,9	18,4	1,3
Nerviosismo	4,1	10,3	1,1
Síncope	3,1	4,0	*
Mareos	1,8	0,8	2,5
Acatisia	1,6	1,2	*
Cansancio/adormecimiento	*	*	1,8
<b><u>Gastrointestinales</u></b>			
Sequedad de la boca	14,7	13,3	0,7
Estreñimiento	10,4	11,4	0,9
Diarrea	10,1	10,3	1,2
Náuseas/vómitos	9,6	12,8	1,7
Aumento de la salivación	4,2	2,4	*
<b><u>Cardiovasculares</u></b>			
Taquicardia/palpitaciones	7,7	15,6	0,4
Hipotensión	4,7	2,2	*
<b><u>Sensoriales</u></b>			
Visión borrosa	6,2	6,2	0,4
<b><u>Musculoesqueléticos</u></b>			
Rigidez	4,2	5,3	*
Temblor	4,0	8,8	0,4
<b><u>Cutáneos</u></b>			
Dermatitis/alergia	3,8	3,1	0,6
<b><u>Otros</u></b>			
Congestión nasal	7,3	9,3	*
Aumento de peso	2,7	2,7	*
Pérdida de peso	2,3	3,0	*

\*Ninguno reportado

† Están incluidos los eventos reportados en un 1% o más de pacientes tratados con XANAX

Además de los eventos desfavorables relativamente comunes (es decir, mayores que el 1%) enumerados en la tabla anterior, se han reportado los siguientes eventos adversos en asociación con el uso de benzodiazepinas: distonía, irritabilidad, dificultades en la concentración, anorexia, amnesia transitoria o deterioro de la memoria, pérdida de coordinación, fatiga, convulsiones, sedación, habla entrecortada, ictericia, debilidad musculoesquelética, prurito, diplopía, disartria, cambios en la libido, irregularidades menstruales, retención e incontinencia urinaria.

**Eventos que surgieron durante el tratamiento reportados en estudios controlados con placebo de trastorno de pánico**

	<b>TRASTORNO DE PÁNICO</b>	
	<b>Incidencia de síntomas que surgieron durante el tratamiento*</b>	
	<b><u>XANAX</u></b>	<b><u>PLACEBO</u></b>
Número de pacientes	1388	1231
% de pacientes que reportan trastornos:		

<u>Del sistema nervioso central</u>		
Somnolencia	76,8	42,7
Fatiga y cansancio	48,6	42,3
Alteraciones en la coordinación	40,1	17,9
Irritabilidad	33,1	30,1
Deterioro de la memoria	33,1	22,1
Aturdimiento/mareos	29,8	36,9
Insomnio	29,4	41,8
Cefalea	29,2	35,6
Trastorno cognitivo	28,8	20,5
Disartria	23,3	6,3
Ansiedad	16,6	24,9
Movimientos involuntarios anormales	14,8	21,0
Disminución de la libido	14,4	8,0
Depresión	13,8	14,0
Estado de confusión	10,4	8,2
Fasciculaciones	7,9	11,8
Incremento de la libido	7,7	4,1
Cambios en la libido (No especificados)	7,1	5,6
Debilidad	7,1	8,4
Trastornos en el tono muscular	6,3	7,5
Síncope	3,8	4,8
Acatisia	3,0	4,3
Agitación	2,9	2,6
Desinhibición	2,7	1,5
Parestesias	2,4	3,2
Locuacidad	2,2	1,0
Trastornos vasomotores	2,0	2,6
Desrealización	1,9	1,2
Anormalidades en el sueño	1,8	1,5
Miedo	1,4	1,0
Sensación de calor	1,3	0,5
<u>Gastrointestinales</u>		
Disminución en la salivación	32,8	34,2
Estreñimiento	26,2	15,4
Náuseas/vómitos	22,0	31,8
Diarrea	20,6	22,8
Malestar abdominal	18,3	21,5
Aumento en la salivación	5,6	4,4
<u>Cardio-respiratorios</u>		
Congestión nasal	17,4	16,5
Taquicardia	15,4	26,8
Dolor torácico	10,6	18,1
Hiperventilación	9,7	14,5
Infeción de las vías respiratorias superiores	4,3	3,7
<u>Sensoriales</u>		
Visión borrosa	21,0	21,4
Acúfenos	6,6	10,4
<u>Musculoesqueléticos</u>		
Calambres musculares	2,4	2,4
Rigidez muscular	2,2	3,3
<u>Cutáneos</u>		
Sudoración	15,1	23,5
Sarpullido	10,8	8,1
<u>Otros</u>		
Aumento del apetito	32,7	22,8
Disminución del apetito	27,8	24,1
Aumento de peso	27,2	17,9
Pérdida de peso	22,6	16,5
Dificultades de micción	12,2	8,6

Trastornos menstruales	10,4	8,7
Disfunción sexual	7,4	3,7
Edema	4,9	5,6
Incontinencia	1,5	0,6
Infección	1,3	1,7

*\*Están incluidos los eventos reportados en un 1% o más de pacientes tratados con XANAX*

Además de los eventos desfavorables relativamente comunes (es decir, mayores que el 1%) enumerados en la tabla anterior, se han reportado los siguientes eventos adversos en asociación con el uso de XANAX: convulsiones, alucinaciones, despersonalización, alteraciones del gusto, diplopía, elevación de la bilirrubina, elevación de enzimas hepáticas e ictericia.

Se ha asociado el trastorno de pánico con trastornos depresivos graves primarios y secundarios y con un incremento de reportes de suicidio entre los pacientes no tratados con el medicamento (véase PRECAUCIONES, Generales).

**Eventos adversos reportados como motivo para la suspensión del medicamento en el tratamiento del trastorno de pánico en estudios controlados con placebo.**

En una amplia base de datos que constaba tanto de estudios controlados como no controlados en los que 641 pacientes recibieron XANAX, los síntomas que surgieron por la interrupción del medicamento que tuvieron lugar a una tasa de más del 5% en pacientes tratados con XANAX y a una tasa mayor que la del grupo tratado con placebo fueron los siguientes:

**INCIDENCIA DE SÍNTOMAS QUE SURGIERON POR LA INTERRUPCIÓN DEL  
MEDICAMENTO**

**Porcentaje de eventos reportados por 641 pacientes con trastorno de pánico tratados con XANAX**

**Sistema Corporal/evento**

<b>Neurológicos</b>		<b>Gastrointestinales</b>	
Insomnio	29,5	Náuseas/vómitos	16,5
Aturdimiento	19,3	Diarrea	13,6
Movimientos involuntarios anormales	17,3	Disminución en la salivación	10,6
Cefalea	17,0	<b>Metabólicos-nutricionales</b>	
Fasciculaciones	6,9	Aumento de peso	13,3
Alteraciones en la coordinación	6,6	Disminución del apetito	12,8
Trastornos del tono muscular	5,9		
Debilidad	5,8	<b>Dermatológicos</b>	
<b>Psiquiátricos</b>		Sudoración	14,4
Ansiedad	19,2		
Fatiga y cansancio	18,4	<b>Cardiovasculares</b>	
Irritabilidad	10,5	Taquicardia	12,2
Trastorno cognitivo	10,3		
Deterioro de la memoria	5,5	<b>Sentidos especiales</b>	
Depresión	5,1	Visión borrosa	10,0
Estado de confusión	5,0		

De los estudios citados, no se ha determinado si los síntomas estuvieron claramente relacionados con la dosis y duración del tratamiento con XANAX en pacientes con trastorno de pánico. Asimismo, se han reportado convulsiones por abstinencia con la rápida disminución o suspensión abrupta de XANAX Tabletas (véase ADVERTENCIAS).

Para interrumpir el tratamiento en pacientes que reciben XANAX, se debe reducir lentamente la dosis de acuerdo con la buena práctica médica. Se sugiere que la dosis diaria de XANAX se disminuya en no más de 0,5 mg cada tres días (véase POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). Algunos pacientes se pueden beneficiar de una reducción incluso más lenta de la dosis. En un estudio controlado de suspensión del medicamento posterior a la comercialización en pacientes con trastorno de pánico que comparó este esquema recomendado de disminución progresiva con un esquema de disminución progresiva más lenta, no se observó ninguna diferencia entre grupos en la proporción de pacientes a los que se les disminuyó la dosis a cero; no obstante, el esquema de disminución más lenta se asoció con una reducción de los síntomas vinculados al síndrome de abstinencia.

Como con todas las benzodiazepinas, se han reportado en raras instancias reacciones paradójicas tales como estimulación, incremento de la espasticidad muscular, perturbaciones del sueño, alucinaciones y otros efectos

adversos del comportamiento tales como agitación, ira, irritabilidad y comportamiento agresivo y hostil. En muchos de los reportes espontáneos de casos de efectos adversos del comportamiento, los pacientes recibían de manera concomitante otros medicamentos depresores del SNC o fueron descritos como que padecían de enfermedades psiquiátricas subyacentes. Si se produce cualquiera de los eventos anteriores, se debe interrumpir la administración de alprazolam. Reportes aislados publicados que implicaban a un pequeño número de pacientes han sugerido que los pacientes que padecen trastorno límite de la personalidad, antecedente de un comportamiento violento o agresivo, o alcoholismo o drogadicción pueden correr el riesgo de presentar dichos eventos. Se han reportado casos de irritabilidad, hostilidad y pensamientos intrusivos durante la suspensión de alprazolam en pacientes con trastorno de estrés postraumático.

**Reportes posteriores a la introducción al mercado:** se han reportado varias reacciones adversas al medicamento en asociación con el uso de XANAX desde su introducción al mercado. La mayoría de estas reacciones se reportó a través del sistema de notificación voluntaria de eventos médicos. Debido a la naturaleza espontánea de la notificación de eventos médicos y la falta de controles, no se puede determinar fácilmente una relación causal con respecto al uso de XANAX. Los eventos reportados incluyen: trastorno gastrointestinal, hipomanía, manía, elevación de enzimas hepáticas, hepatitis, insuficiencia hepática, síndrome de Stevens-Johnson, reacción de fotosensibilidad, angioedema, edema periférico, hiperprolactinemia, ginecomastia y galactorrea (véase PRECAUCIONES).

## 11. ABUSO Y DEPENDENCIA AL MEDICAMENTO

### Dependencia física y psíquica

Los síntomas de abstinencia, similares en cuanto a carácter a los observados con sedantes/hipnóticos y alcohol, se han producido luego de la suspensión de benzodiazepinas, incluyendo XANAX. Los síntomas pueden oscilar entre disforia leve e insomnio y un síndrome mayor que puede incluir calambres abdominales y musculares, vómitos, sudoración, temblores y convulsiones. A menudo, resulta difícil distinguir entre los signos y síntomas que surgen por la abstinencia y la recurrencia de la enfermedad en pacientes que se someten a reducción de la dosis. La estrategia a largo plazo para el tratamiento de estos fenómenos variará de acuerdo a sus causas y el objetivo terapéutico. En el caso que sea necesario, el tratamiento inmediato de síntomas de abstinencia requiere la reinstauración del tratamiento con dosis de XANAX suficientes para suprimir los síntomas. Se ha reportado el fracaso de otras benzodiazepinas para suprimir totalmente estos síntomas de abstinencia. Esta imposibilidad se ha atribuido a una tolerancia cruzada incompleta, la cual, no obstante, puede a su vez reflejar el uso de un régimen de dosis inadecuado de la benzodiazepina substituida o los efectos de medicamentos concomitantes.

Aunque sea difícil distinguir la abstinencia y la recurrencia en ciertos pacientes, el transcurso del tiempo y la naturaleza de los síntomas pueden ser útiles. Por lo general, un síndrome de abstinencia incluye la aparición de nuevos síntomas, tiende a aparecer al final de la disminución progresiva de la dosis o poco después de su suspensión y disminuirá con el tiempo. En el trastorno de pánico recurrente, los síntomas similares a los observados antes del tratamiento pueden reaparecer ya sea temprana o tardíamente, los cuales van a persistir.

Mientras la gravedad e incidencia de los fenómenos de abstinencia parecen estar relacionadas a la dosis y duración del tratamiento, se han reportado síntomas de abstinencia, incluidas convulsiones, solamente después de tratamientos breves con XANAX con dosis dentro del rango recomendado para el tratamiento de la ansiedad (por ejemplo, de 0,75 a 4 mg/día). Los signos y síntomas de abstinencia son a menudo más notorios luego de una rápida disminución de la dosis o su abrupta suspensión. El riesgo de presentar convulsiones por abstinencia puede incrementarse con dosis por encima de 4 mg/día (véase ADVERTENCIAS).

Los pacientes, especialmente aquellos que presenten antecedentes de convulsiones o epilepsia, no deben interrumpir abruptamente ningún medicamento que deprima el SNC, incluyendo XANAX. Se recomienda que todos los pacientes tratados con XANAX que requieran una reducción de la dosis la realicen gradualmente, bajo estricta supervisión (véase ADVERTENCIAS y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

La dependencia psicológica representa un riesgo con todas las benzodiazepinas, incluyendo XANAX. El riesgo de presentar dependencia psicológica se puede, a su vez, incrementar con dosis mayores a 4 mg/día y con el uso a largo plazo; el que se incrementa aún más en pacientes con antecedentes de alcoholismo y drogadicción. Algunos pacientes han tenido dificultades considerables al disminuir progresivamente y suspender XANAX, especialmente aquellos que reciben dosis mayores durante periodos extendidos. Individuos propensos a adicciones deben estar bajo cuidadosa vigilancia cuando reciban XANAX. Como con todos los ansiolíticos, la repetición de recetas debe limitarse a las que se encuentran bajo supervisión médica.

### Clase de sustancias controladas

Alprazolam es una sustancia controlada bajo la Ley de Sustancias Controladas de la Agencia Antidrogas de los Estados Unidos y XANAX Tabletas se ha asignado al Programa IV.

## 12. SOBREDOSIS

### Experiencia clínica

Las manifestaciones por sobredosis de alprazolam incluyen somnolencia, confusión, alteración en la coordinación, disminución de los reflejos y coma. Se han reportado decesos en asociación con sobredosis de alprazolam como monoterapia, como con otras benzodiazepinas. Además, se han reportado decesos en pacientes que recibieron sobredosis con una combinación de una única benzodiazepina incluyendo alprazolam y alcohol; los niveles de alcohol observados en algunos de estos pacientes han sido inferiores a los comúnmente asociados con la letalidad inducida por consumo de alcohol.

El DL<sub>50</sub> oral aguda en ratas es de 331-2171 mg/kg. Otros experimentos en animales han indicado que se puede producir colapso cardiopulmonar luego de dosis masivas administradas por vía intravenosa de alprazolam (superiores a 195 mg/kg; 975 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 10 mg/día). Se puede reanimar a los animales mediante ventilación mecánica con presión positiva e infusión intravenosa de bitartrato de norepinefrina.

Experimentos con animales han sugerido que posiblemente la diuresis forzada o la hemodiálisis sea de escaso valor en el tratamiento de la sobredosis.

### Tratamiento general de la sobredosis

Los reportes de sobredosis con XANAX Tabletas son limitados. Como en todos los casos de sobredosis de medicamentos, se debe monitorear la respiración, frecuencia del pulso y presión arterial. Se deben emplear medidas de apoyo generales, junto con un lavado gástrico inmediato. Se deben administrar líquidos por vía intravenosa y mantener una ventilación pulmonar adecuada. Si se presenta un caso de hipotensión, este puede combatirse mediante el uso de vasoconstrictores. La diálisis es de valor limitado. Como con el tratamiento de sobredosis intencional con cualquier medicamento, se debe tener en cuenta que pueden haberse ingerido múltiples agentes.

El flumazenil, un antagonista específico de los receptores para benzodiazepinas está indicado para la reversión total o parcial de los efectos de sedación de las benzodiazepinas y puede utilizarse en situaciones en las que se conoce o sospecha de una sobredosis con una benzodiazepina. Antes de administrar flumazenil, se deben establecer las medidas necesarias para asegurar el mantenimiento de las vías respiratorias, la ventilación y un acceso endovenoso. El tratamiento con flumazenil está concebido como adyuvante, y no como sustituto, del tratamiento de la sobredosis de benzodiazepinas. Se debe monitorear a los pacientes tratados con flumazenil para evitar la sedación, depresión respiratoria y otros efectos residuales de las benzodiazepinas durante un período adecuado luego del tratamiento. **El prescriptor debe estar consciente del riesgo de convulsiones en asociación con el tratamiento con flumazenil, especialmente en pacientes que utilizan benzodiazepinas a largo plazo y ante la sobredosis de antidepresivos cíclicos.** Se debe consultar el inserto completo del empaque de flumazenil, incluidas las CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES, antes de su uso.

## 13. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Las dosis deben individualizarse en búsqueda del máximo efecto beneficioso. Mientras la dosis diaria habitual que se proporciona líneas abajo cumplirá con las necesidades de la mayoría de los pacientes, habrá algunos que requerirán dosis mayores que 4 mg/día. En dichos casos, se debe aumentar cuidadosamente la dosis para evitar efectos adversos.

### Trastorno de ansiedad y síntomas transitorios de ansiedad

El tratamiento para pacientes con ansiedad debe comenzar con una dosis de 0,25 a 0,5 mg administrada tres veces por día. La dosis puede incrementarse hasta alcanzar un efecto terapéutico máximo en intervalos de 3 a 4 días, hasta llegar a una dosis diaria máxima de 4 mg/día, administrada en dosis divididas. Debe emplearse la dosis efectiva más baja posible y se debe evaluar frecuentemente la necesidad de seguir con el tratamiento. El riesgo de dependencia puede incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento.

En todos los pacientes, se debe disminuir la dosis gradualmente cuando se suspende el tratamiento o cuando se disminuye la dosis diaria. Aunque no existan datos recopilados de manera sistemática que respalden un esquema específico de suspensión, se sugiere que la dosis diaria sea disminuida en no más de 0,5 mg cada 3 días. Algunos pacientes pueden requerir que la disminución de la dosis sea aún más lenta.

### Trastorno de pánico

El tratamiento exitoso de muchos pacientes con trastorno de pánico ha requerido el uso de XANAX en dosis mayores a 4 mg al día. En estudios controlados que se llevaron a cabo para establecer la eficacia de XANAX en el trastorno de pánico, se emplearon dosis en el rango de 1 a 10 mg al día. La dosis media utilizada fue de

aproximadamente 5 a 6 mg al día. Entre los aproximadamente 1700 pacientes que participaron en el programa de desarrollo del trastorno de pánico, alrededor de 300 recibieron XANAX en dosis de más de 7 mg/día, incluyendo a aproximadamente 100 pacientes que recibieron dosis máximas superiores a 9 mg/día. Algunos pacientes requirieron dosis de hasta 10 mg al día para alcanzar una respuesta satisfactoria.

#### Ajuste de la dosis

El tratamiento puede iniciarse con una dosis de 0,5 mg tres veces al día. Dependiendo de la respuesta, se puede aumentar la dosis en intervalos de 3 a 4 días con incrementos de no más de 1 mg por día. Puede ser aconsejable ajustar más lentamente los niveles de dosis superiores a 4 mg/día para permitir una expresión total del efecto farmacodinámico de XANAX. Para disminuir la posibilidad de síntomas entre dosis, los períodos de administración deben distribuirse lo más equitativamente posible todo el tiempo que el paciente esté despierto, es decir, sobre un esquema de tres a cuatro veces al día.

Por lo general, el tratamiento debe iniciarse con una dosis baja para minimizar el riesgo de respuestas adversas en pacientes especialmente susceptibles al medicamento. Se debe continuar incrementando la dosis hasta alcanzar una respuesta terapéutica aceptable (es decir, una reducción considerable o la eliminación completa de los ataques de pánico), hasta que se presente intolerancia o se alcance la dosis máxima recomendada.

#### Mantenimiento de la dosis

Para pacientes que reciben dosis superiores a 4 mg/día, se aconseja realizar una evaluación periódica y considerar la reducción de la dosis. En un estudio controlado de dosis-respuesta posterior a la comercialización, los pacientes tratados con dosis de XANAX mayores que 4 mg/día durante 3 meses pudieron disminuir progresivamente la dosis a un 50% de su dosis de mantenimiento total sin pérdida aparente del beneficio clínico. Debido al peligro de reacciones por abstinencia, se debe evitar la suspensión abrupta del tratamiento (véase ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES, ABUSO Y DEPENDENCIA AL MEDICAMENTO.)

Se desconoce la duración necesaria del tratamiento de pacientes con trastorno de pánico que responden al XANAX. Luego de un período extenso libre de ataques, se puede intentar una suspensión cuidadosamente supervisada mediante disminución gradual; no obstante, existe evidencia de que esto puede ser a menudo difícil de lograr sin la recurrencia de síntomas o la manifestación de fenómenos de abstinencia.

#### Reducción de la dosis

Debido al peligro de reacciones por abstinencia, se debe evitar la suspensión abrupta del tratamiento (véase ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES, ABUSO Y DEPENDENCIA AL MEDICAMENTO).

En todos los pacientes, se debe disminuir la dosis gradualmente cuando se suspende el tratamiento o cuando se disminuye la dosis diaria. Aunque no existan datos recopilados de manera sistemática que respalden un esquema específico de suspensión, se sugiere que la dosis diaria sea disminuida en no más de 0,5 mg cada 3 días. Algunos pacientes pueden requerir que la disminución de la dosis sea aún más lenta.

En cualquier caso, la reducción de la dosis debe llevarse a cabo bajo estricta supervisión y debe ser gradual. Si se presentan síntomas de abstinencia significativos, se debe volver a establecer el régimen de dosis anterior y, solo luego de la estabilización, se debe intentar un régimen menos rápido de suspensión. En un estudio controlado de suspensión de medicamento posterior a la comercialización de pacientes con trastorno de pánico que comparó este esquema recomendado de disminución progresiva con un esquema de disminución progresiva más lenta, no se observó ninguna diferencia entre grupos en la proporción de pacientes a los que se les disminuyó la dosis a cero; no obstante, el esquema de disminución más lenta se asoció con una reducción de los síntomas vinculados al síndrome de abstinencia. Se sugiere que la dosis se disminuya en no más de 0,5 mg cada tres días, entendiendo que algunos pacientes pueden beneficiarse de una suspensión aún más gradual. Algunos pacientes pueden demostrar ser resistentes a todos los regímenes de suspensión.

#### Administración en poblaciones especiales

En pacientes de edad avanzada y en pacientes con hepatopatía avanzada o con enfermedades debilitantes, la dosis inicial habitual es de 0,25 mg, administrada dos o tres veces al día; la que puede incrementarse gradualmente de ser necesario y si es tolerada. Los pacientes de edad avanzada pueden ser especialmente susceptibles a los efectos de las benzodiazepinas. Si se producen efectos secundarios con la dosis de inicio recomendada, esta puede disminuirse.

## **14. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **14.1 Lista de excipientes**

Cada tableta de XANAX 0.25 contiene:

Lactosa, Celulosa microcristalina, Silica coloidal anhidra, Almidón de maíz, Estearato de magnesio, Docusato sódico y Benzoato de sodio

Cada tableta de XANAX 0.5 mg contiene:

Lactosa, Celulosa microcristalina, Silica coloidal anhidra, Almidón de maíz, Estearato de magnesio, Docusato sódico y Benzoato de sodio, Laca Aluminio Eritrosina.

Cada tableta de XANAX 1.0 mg contiene:

Lactosa, Celulosa microcristalina, Silica coloidal anhidra, Almidón de maíz, Estearato de magnesio, Docusato sódico, Benzoato de sodio, Laca Aluminio Indigo carmín, Laca Aluminio Eritrosina.

#### **14.2 Incompatibilidades**

Ninguna conocida

#### **14.3 Tiempo de vida útil**

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque

#### **14.4 Precauciones especiales de conservación**

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque

#### **14.5 Naturaleza y contenido del envase**

XANAX 0.25 mg Tabletas

Caja de cartón x 20 tabletas en blíster de Aluminio/PVC (plateado/transparente)

XANAX 0.5 mg Tabletas

Caja de cartón x 20 y 100 tabletas en empaque blíster de Aluminio/PVC incoloro

XANAX 1.00 mg Tabletas

Caja de cartón x 20 tabletas en blíster de Aluminio/PVC incoloro

#### **14.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación**

Sin requisitos específicos

Teléfono: +511-615-2100

LLD\_Per\_USPI\_18Ene2017\_v2