



XANAX[®]
(Alprazolam)
Tabletas

ADVERTENCIA: RIESGOS DEL USO CONCOMITANTE CON OPIOIDES; ABUSO, USO INDEBIDO Y ADICCIÓN; Y REACCIONES DE DEPENDENCIA Y ABSTINENCIA

- El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides puede resultar en sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Reserve la prescripción concomitante de estos medicamentos para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas. Limite las dosis y la duración al mínimo requerido. Monitoree a los pacientes en busca de signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación [vea *Advertencias y Precauciones (8.1)*, *Interacciones Medicamentosas (10.1)*].
- El uso de benzodiazepinas, incluido XANAX, expone a los pacientes a riesgos de abuso, uso indebido y adicción, que pueden provocar una sobredosis o la muerte. El abuso y el uso indebido de benzodiazepinas comúnmente implican el uso concomitante de otros medicamentos, alcohol y/o sustancias ilícitas, lo que se asocia con una mayor frecuencia de resultados adversos graves. Antes de recetar XANAX y durante el tratamiento, evalúe el riesgo de abuso, uso indebido y adicción de cada paciente [ver *Advertencias y Precauciones (8.2)*].
- El uso continuo de benzodiazepinas, incluido XANAX, puede provocar una dependencia física clínicamente significativa. Los riesgos de dependencia y abstinencia aumentan con una mayor duración del tratamiento y una dosis diaria más alta. La interrupción abrupta o la reducción rápida de la dosis de XANAX después de su uso continuo pueden ocasionar reacciones de abstinencia aguda, que pueden poner en peligro la vida. Para reducir el riesgo de reacciones de abstinencia, use una disminución gradual para suspender XANAX o reducir la dosis [ver *Dosis y Administración (6.2)*, *Advertencias y Precauciones (8.3)*].

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 16.1.

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral.

4. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas.

5. INDICACIONES Y USO

XANAX está indicado para el:

- tratamiento agudo del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos.
- tratamiento del trastorno de pánico (EP), con o sin agorafobia en adultos.

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

6.1 Dosis en el Trastorno de Ansiedad Generalizada

La dosis oral inicial recomendada de XANAX para el tratamiento agudo de pacientes con TAG es de 0,25 mg a 0,5 mg administrados tres veces al día. Dependiendo de la respuesta, la dosis puede ajustarse a intervalos de cada 3 a 4 días. La dosis máxima recomendada es de 4 mg al día (en dosis divididas).

Use la dosis efectiva más baja posible y evalúe con frecuencia la necesidad de un tratamiento continuo [ver *Advertencias y Precauciones (8.2)*].

6.2 Dosis en el Trastorno de Pánico

La dosis oral inicial recomendada de XANAX para el tratamiento de la EP es de 0,5 mg tres veces al día. Dependiendo de la respuesta, la dosis puede aumentarse a intervalos de cada 3 a 4 días en incrementos de no más de 1 mg por día.

Los ensayos controlados de XANAX en el tratamiento del trastorno de pánico incluyeron dosis en el rango de 1 mg a 10 mg al día. La dosis media fue de aproximadamente 5 mg a 6 mg al día. Pacientes ocasionales requirieron hasta 10 mg por día.

Para los pacientes que reciben dosis superiores a 4 mg por día, se recomienda una reevaluación periódica y la consideración de una reducción de la dosis. En un estudio controlado de respuesta a la dosis posterior a la comercialización, los pacientes tratados con dosis de XANAX superiores a 4 mg por día durante 3 meses pudieron reducir gradualmente al 50% de su dosis de mantenimiento total sin una pérdida aparente del beneficio clínico.

Se desconoce la duración necesaria del tratamiento para la EP en pacientes que responden a XANAX. Después de un período prolongado de ausencia de ataques de pánico, se puede intentar una interrupción progresiva supervisada cuidadosamente, pero hay evidencia de que esto a menudo puede ser difícil de lograr sin la recurrencia de los síntomas y/o la manifestación de los fenómenos de abstinencia [ver *Dosis y Administración (6.3)*].

6.3 Interrupción o Reducción de la dosis de XANAX

Para reducir el riesgo de reacciones de abstinencia, use una disminución gradual para suspender XANAX o reducir la dosis. Si un paciente desarrolla reacciones de abstinencia, considere pausar la disminución gradual o aumentar la dosis al nivel de la dosis disminuida anteriormente. Posteriormente, disminuya la dosis más lentamente [ver *Advertencias y Precauciones (8.3), Abuso y Dependencia al Medicamento (12.3)*].

Reducción de la dosis en no más de 0,5 mg cada 3 días. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una interrupción aún más gradual. Algunos pacientes pueden resultar resistentes a todos los regímenes de interrupción.

En un estudio controlado de discontinuación posterior a la comercialización de pacientes con trastorno de pánico que comparó el programa de disminución gradual recomendado con un programa de disminución gradual más lento, no se observaron diferencias entre los grupos en la proporción de pacientes que disminuyeron gradualmente a una dosis cero; sin embargo, el programa más lento se asoció con una reducción de los síntomas asociados con el síndrome de abstinencia.

6.4 Recomendaciones de Dosis en Pacientes Geriátricos

En pacientes geriátricos, la dosis oral inicial recomendada de XANAX es de 0,25 mg, administrados 2 o 3 veces al día. Esto puede aumentarse gradualmente si es necesario y tolerado. Los pacientes geriátricos pueden ser especialmente sensibles a los efectos de las benzodiazepinas. Si se producen reacciones adversas a la dosis inicial recomendada, la dosis puede reducirse [ver *Uso en Poblaciones Específicas (11.5), Farmacología Clínica (14.3)*].

6.5 Recomendaciones de Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, la dosis oral inicial recomendada de XANAX es de 0,25 mg, administrados 2 o 3 veces al día. Esto puede aumentarse gradualmente si es necesario y tolerado. Si se producen reacciones adversas en la dosis inicial recomendada, la dosis puede reducirse [ver *Uso en Poblaciones Específicas (11.6), Farmacología Clínica (14.3)*].

6.6 Modificaciones de dosis por interacciones farmacológicas

XANAX debe reducirse a la mitad de la dosis recomendada cuando un paciente comienza con ritonavir y XANAX juntos, o cuando se administra ritonavir a un paciente tratado con XANAX. Aumente la dosis de XANAX a la dosis objetivo después de 10 a 14 días de dosificación conjunta de ritonavir y XANAX. No es necesario reducir la dosis de XANAX en pacientes que han estado tomando ritonavir durante más de 10 a 14 días.

XANAX está contraindicado con el uso concomitante de todos los inhibidores potentes de CYP3A, excepto ritonavir [ver *Contraindicaciones (7), Advertencias y Precauciones (8.5)*].

7. CONTRAINDICACIONES

XANAX está contraindicado en pacientes:

- con hipersensibilidad conocida a alprazolam u otras benzodiazepinas. Se ha informado de angioedema [*ver Reacciones adversas (9.2)*].
- que estén tomando inhibidores potentes del citocromo P450 3A (CYP3A) (p. Ej., ketoconazol, itraconazol), excepto ritonavir [*ver Dosis y Administración (6.6), Advertencias y Precauciones (8.5), Interacciones Medicamentosas (10.1)*].

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1 Riesgos derivados del uso concomitante con Opioides

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 de tratamiento alternativas son inadecuadas.

Los estudios observacionales han demostrado que el uso concomitante de analgésicos opioides 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 opioides, 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 opioide, prescriba una dosis inicial más baja de XANAX que la indicada en ausencia de opioide y ajuste la dosis según la respuesta clínica. Si se inicia un opioide en un paciente que ya está tomando XANAX, prescriba una dosis inicial más baja del opioide y ajustar según 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 opioides. Aconseje a los pacientes que no manejen ni operen maquinaria pesada hasta que se hayan determinado los efectos del uso concomitante con el opioide [*ver Interacciones medicamentosas (10.1)*].

8.2 Abuso, uso indebido y adicción

El uso de benzodiazepinas, incluyendo XANAX, expone a los usuarios a los riesgos de abuso, uso indebido y adicción, que pueden provocar una sobredosis o la muerte. El abuso y el uso indebido de benzodiazepinas a menudo (pero no siempre) implican el uso de dosis mayores que la dosis máxima recomendada y comúnmente implican el uso concomitante de otros medicamentos, alcohol y/o sustancias ilícitas, que se asocia con una mayor frecuencia de resultados adversos graves, incluyendo depresión respiratoria, sobredosis o muerte [*ver Abuso y Dependencia al Medicamento (12.2)*].

Antes de recetar XANAX y durante todo el tratamiento, evalúe el riesgo de abuso, uso indebido y adicción de cada paciente (por ejemplo, utilizando una herramienta de detección estandarizada). El uso de XANAX, particularmente en pacientes con riesgo elevado, requiere asesoramiento sobre los riesgos y el uso adecuado de XANAX, junto con el monitoreo de signos y síntomas de abuso, uso indebido y adicción. Se debe recetar la dosis efectiva más baja; evitar o minimizar el uso concomitante con depresores del SNC y otras sustancias asociadas con el abuso, uso indebido y adicción (por ejemplo, analgésicos opioides, estimulantes); y asesorar a los pacientes sobre la correcta eliminación del medicamento no utilizado. Si se sospecha un trastorno por uso de sustancias, evaluar al paciente e instituir (o derivarlo para) un tratamiento temprano, según corresponda.

8.3 Reacciones de Dependencia y Abstinencia

Para reducir el riesgo de reacciones de abstinencia, use una disminución gradual para suspender XANAX o reducir la dosis (se debe utilizar un plan específico para el paciente para reducir la dosis) [*ver Dosis y Administración (6.3)*].

Los pacientes con un mayor riesgo de reacciones adversas por abstinencia después de la interrupción de las benzodiazepinas o la disminución rápida de la dosis incluyen aquellos que toman dosis más altas y aquellos que han tenido una mayor duración de uso.

Reacciones Agudas de Abstinencia

El uso continuado de benzodiazepinas, incluido XANAX, puede provocar una dependencia física clínicamente significativa. La interrupción abrupta o la disminución rápida de la dosis de XANAX después del uso continuado o la administración de flumazenil (un antagonista de las benzodiazepinas) pueden precipitar reacciones de abstinencia aguda, que pueden ser potencialmente mortales (por ejemplo, convulsiones) [*ver Abuso y Dependencia al Medicamento (12.3)*].

Síndrome de Abstinencia Prolongada

En algunos casos, los usuarios de benzodiazepinas han desarrollado un síndrome de abstinencia prolongado con síntomas de abstinencia que duran desde semanas hasta más de 12 meses [ver *Abuso y Dependencia al Medicamento (12.3)*].

Ciertos eventos adversos clínicos, algunos potencialmente mortales, son una consecuencia directa de la dependencia física al tratamiento con XANAX. Entre estos, se incluye un espectro de síntomas de abstinencia; las convulsiones son los más importantes [ver *Abuso y Dependencia al Medicamento (12.3)*]. Incluso después de su utilización por períodos relativamente breves a las dosis de ≤ 4 mg/día, existe cierto riesgo de dependencia. Los datos del sistema de notificación espontánea sugieren que el riesgo de dependencia y su gravedad serían mayores en pacientes tratados con dosis mayores que 4 mg/día y por períodos prolongados (más de 12 semanas). Sin embargo, en un estudio controlado posterior a la comercialización de interrupción en pacientes con trastorno de pánico que recibieron XANAX, la duración del tratamiento (3 meses en comparación con 6 meses) no tuvo efectos sobre la capacidad de los pacientes para disminuir gradualmente la dosis hasta cero. Por el contrario, los pacientes tratados con dosis de XANAX mayores de 4 mg/día mostraron mayor dificultad para disminuir gradualmente su dosis hasta cero que los tratados con menos de 4 mg/día.

En un estudio clínico controlado en el cual 63 pacientes fueron aleatorizados a XANAX 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.

Síntomas entre las dosis

Se informó ansiedad en las primeras horas de la mañana y aparición de síntomas de ansiedad entre las dosis de XANAX en pacientes con trastorno de pánico que tomaban las dosis de mantenimiento prescritas. Estos síntomas pueden reflejar el desarrollo de tolerancia o un intervalo de tiempo entre dosis 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 plasmáticos por encima de los necesarios para prevenir la recidiva, el rebote o los síntomas de abstinencia a lo largo de todo el intervalo entre dosis.

8.4 Efectos sobre el Manejo y Operación de maquinaria

Debido a sus efectos depresores del SNC, se debe advertir a los pacientes que reciben XANAX que no se involucren en ocupaciones o actividades peligrosas que requieran un estado de alerta mental completo, como operar maquinaria o conducir un vehículo motorizado. Por la misma razón, se debe advertir a los pacientes sobre el uso concomitante de alcohol y otros fármacos depresores del SNC durante el tratamiento con XANAX [ver *Interacciones Medicamentosas (10.1)*].

8.5 Síndrome de abstinencia y sedación neonatal

El uso de XANAX durante las últimas etapas del embarazo puede provocar sedación (depresión respiratoria, letargo, hipotonía) y síntomas de abstinencia (hiperreflexia, irritabilidad, inquietud, temblores, llanto inconsolable y dificultades para alimentarse) en el recién nacido. Observe a los recién nacidos en busca de signos de sedación y síndrome de abstinencia neonatal y trátelos en consecuencia [ver *Uso en Poblaciones Específicas (11.1)*].

8.6 Interacción con Fármacos que Inhiben el Metabolismo a través del Citocromo P450 3A

El paso inicial en el metabolismo del alprazolam es la hidroxilación catalizada por el citocromo P450 3A (CYP3A). Los fármacos que inhiben esta vía metabólica pueden tener un efecto profundo sobre el aclaramiento de alprazolam.

Inhibidores Potentes de CYP3A

XANAX está contraindicado en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A (como agentes antimicóticos azólicos), excepto ritonavir [ver *Contraindicaciones (7)*]. Se ha demostrado *in vivo* que ketoconazol e itraconazol aumentan las concentraciones plasmáticas de alprazolam en 3,98 y 2,70 veces, respectivamente.

El ajuste de la dosis es necesario cuando XANAX y ritonavir se inician de forma concomitante o cuando se agrega ritonavir a una dosis estable de XANAX [ver *Dosis y Administración (6.6)*, *Interacciones Medicamentosas (10.1)*].

Fármacos que han demostrado ser inhibidores de CYP3A sobre la base de estudios clínicos con alprazolam: nefazodona, fluvoxamina y cimetidina [ver *Interacciones Medicamentosas (10.1)*, *Farmacología clínica (14.3)*]. Tenga cuidado y considere la posibilidad de reducir la dosis de XANAX, según corresponda, durante la coadministración con estos medicamentos.

8.7 Pacientes con Depresión

Las benzodiazepinas pueden empeorar la depresión. El trastorno de pánico se ha asociado con trastornos depresivos mayores primarios y secundarios y un aumento de los informes de suicidio entre los pacientes no tratados. En consecuencia, se deben considerar las precauciones adecuadas (por ejemplo, limitar el tamaño total de la prescripción y aumentar el control de la ideación suicida) en pacientes con depresión.

8.8 Manía

Se han informado episodios de hipomanía y manía asociados a la administración de XANAX en pacientes con depresión [ver *Reacciones Adversas (9.2)*].

8.9 Riesgo en pacientes con insuficiencia respiratoria

Se han notificado casos de muerte en pacientes con enfermedad pulmonar grave poco después del inicio del tratamiento con XANAX. Vigile de cerca a los pacientes con insuficiencia respiratoria. Si se presentan signos y síntomas de depresión respiratoria, hipoventilación o apnea, suspenda XANAX.

9. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del inserto:

- Riesgos del uso Concomitante con Opioides [ver *Advertencias y Precauciones (8.1)*].
- Abuso, Uso indebido y Adicción [ver *Advertencias y Precauciones (8.2)*].
- Reacciones de Dependencia y Abstinencia [ver *Advertencias y Precauciones (8.3)*].
- Efectos sobre el Manejo y Operación de Maquinaria [ver *Advertencias y Precauciones (8.4)*].
- Síndrome de Abstinencia y Sedación Neonatal [ver *Advertencias y Precauciones (8.5)*].
- Pacientes con Depresión [ver *Advertencias y Precauciones (8.7)*].
- Riesgo en Pacientes con Insuficiencia Respiratoria [ver *Advertencias y Precauciones (8.9)*].

9.1 Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos citados en las dos tablas siguientes son estimaciones de la incidencia de reacciones adversas entre pacientes adultos que participaron en:

- estudios clínicos controlados con placebo de 4 semanas de duración con dosis de XANAX de hasta 4 mg por día para el tratamiento agudo del trastorno de ansiedad generalizado (Tabla 1).
- ensayos clínicos controlados con placebo a corto plazo (hasta 10 semanas) con dosis de XANAX de hasta 10 mg por día para el trastorno de pánico, con o sin agorafobia (Tabla 2).

Tabla 1: Reacciones adversas que ocurren en $\geq 1\%$ en pacientes tratados con XANAX y más que en pacientes tratados con placebo en ensayos controlados con placebo para ansiedad generalizada

	XANAX n=565	Placebo n=505
Trastornos del Sistema nervioso		
Somnolencia	41%	22%
Aturdimiento	21%	19%
Mareos	2%	1%
Acatisia	2%	1%
Trastornos Gastrointestinales		
Sequedad de la boca	15%	13%
Aumento de la salivación	4%	2%
Trastornos cardiovasculares		
Hipotensión	5%	2%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Dermatitis/alergia	4%	3%

Además de las reacciones adversas (es decir, con una frecuencia mayor que 1%) que se enumeran en la tabla para los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada, se informaron las siguientes reacciones adversas en asociación con el uso de benzodiazepinas: distonía, irritabilidad, dificultades en la concentración, anorexia, amnesia transitoria o alteración de la memoria, pérdida de la coordinación, fatiga, convulsiones, sedación, dificultad para hablar, ictericia, debilidad musculoesquelética, prurito, diplopía, disartria, cambios en la libido, irregularidades menstruales, incontinencia y retención urinaria.

Tabla 2: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 1\%$ en pacientes tratados con XANAX y más que en

pacientes tratados con placebo en ensayos controlados con placebo (hasta 10 semanas) para el trastorno de pánico

	XANAX n=1388	Placebo n=1231
Somnolencia	77%	43%
Fatiga y cansancio	49%	42%
Pérdida de la coordinación	40%	18%
Irritabilidad	33%	30%
Pérdida de la memoria	33%	22%
Trastorno cognitivo	29%	21%
Disminución de la libido	14%	8%
Disartria	23%	6%
Estado de confusión	10%	8%
Aumento de la libido	8%	4%
Cambios en la libido (no especificado)	7%	6%
Desinhibición	3%	2%
Fluidez en el habla	2%	1%
Desrealización	2%	1%
Trastornos gastrointestinales		
Constipación	26%	15%
Aumento de la salivación	6%	4%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	11%	8%
Otros		
Aumento del apetito	33%	23%
Disminución del apetito	28%	24%
Ganancia de peso	27%	18%
Pérdida de peso	23%	17%
Dificultad de micción	12%	9%
Trastornos menstruales	11%	9%
Disfunción sexual	7%	4%
Incontinencia	2%	1%

Además de las reacciones adversas (es decir, con una frecuencia mayor que 1%) que se enumeran en la tabla para pacientes con trastornos de pánico, se informaron las siguientes reacciones adversas en asociación con el uso de XANAX: convulsiones, alucinaciones, despersonalización, alteraciones del gusto, diplopía, bilirrubina elevada, enzimas hepáticas elevadas e ictericia.

Reacciones Adversas Informadas como Motivos de Interrupción durante el Tratamiento del Trastorno de Pánico en Estudios Controlados con Placebo

En una base de datos más grande constituida por estudios controlados y no controlados en los cuales 641 pacientes recibieron XANAX, los síntomas emergentes de las interrupciones que se produjeron con una frecuencia mayor que 5% en pacientes tratados con XANAX y mayor que en los grupos tratados con placebo fueron las siguientes:

Tabla 3: Incidencia de síntomas emergentes de discontinuación informada en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con XANAX y > pacientes tratados con placebo

	Pacientes tratados con XANAX n=641
Neurológicos	
Insomnio	29,5
Aturdimiento	19,3
Movimientos involuntarios anormales	17,3
Cefalea	17,0
Espasmos musculares	6,9
Alteración de la coordinación	6,6
Trastornos del tono muscular	5,9
Debilidad	5,8
Psiquiátricos	
Ansiedad	19,2

Fatiga y cansancio	18,4
Irritabilidad	10,5
Trastorno cognitivo	10,3
Alteración de la memoria	5,5
Depresión	5,1
Estado de confusión	5,0
Gastrointestinales	
Náuseas/vómitos	16,5
Diarrea	13,6
Disminución de la salivación	10,6
Metabólicos y Nutricionales	
Pérdida de peso	13,3
Disminución del apetito	12,8
Dermatológicos	
Sudoración	14,4
Cardiovasculares	
Taquicardia	12,2
Órganos de los sentidos	
Visión borrosa	10,0

n= Número de pacientes

También se informaron convulsiones por abstinencia tras la disminución rápida o la interrupción abrupta de XANAX [ver *Advertencias y Precauciones (8.2)* y *Abuso y Dependencia al Medicamento (12.3)*].

Raras veces se informaron reacciones paradójales como estimulación, aumento de la espasticidad muscular, alteraciones del sueño, alucinaciones y otros efectos adversos sobre el comportamiento, como agitación, ira, irritabilidad y conducta agresiva u hostil. En muchos de los informes espontáneos de casos de efectos adversos sobre el comportamiento, los pacientes estaban recibiendo en forma concomitante otros medicamentos con acción sobre el SNC y/o fueron descriptos como sujetos con afecciones psiquiátricas subyacentes. Si se produce alguno de estos eventos, debe interrumpirse el alprazolam. Informes aislados publicados, que involucraron a pequeños números de pacientes, sugirieron que los pacientes con trastorno de personalidad limítrofe, antecedentes de comportamiento violento o agresivo, o abuso de alcohol o sustancias podrían tener riesgo de padecer estos eventos. Se informaron casos de irritabilidad, hostilidad y pensamientos intrusivos durante la interrupción del alprazolam en pacientes con trastorno de estrés postraumático.

9.2 Informes posteriores a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de XANAX. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos endocrinos: Hiperprolactinemia.

Trastornos generales y del sitio de administración: Edema periférico.

Trastornos hepato biliares: Hepatitis, insuficiencia hepática.

Investigaciones: Elevaciones de las enzimas hepáticas.

Trastornos psiquiátricos: Hipomanía, manía.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Ginecomastia, galactorrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Reacción de fotosensibilidad, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de farmacovigilancia. Puede informar al correo PER.AERreporting@pfizer.com, llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117 y/o escribir a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas al correo electrónico farmacovigilancia@digemid.minsa.gob.pe.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

10.1 Medicamentos que tienen Interacciones Clínicamente Importantes con XANAX

La Tabla 4 incluye interacciones farmacológicas clínicamente significativas con XANAX [ver *Farmacología Clínica (14.3)*].

Tabla 4: Interacciones Farmacológicas Clínicamente Significativas con XANAX

Opioides	
Implicaciones Clínicas	El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides aumenta los riesgos de depresión respiratoria debido a acciones en distintos sitios de receptores en el SNC que controlan la respiración. Las benzodiazepinas interactúan con los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA _A) y los opioides interactúan principalmente con los receptores mu. Cuando las benzodiazepinas y los opioides se combinan, existe la posibilidad de que las benzodiazepinas empeoren significativamente la depresión respiratoria relacionada con los opioides.
Prevención o Manejo	Limitar la dosis y la duración del uso concomitante de XANAX y opioides y monitorear de cerca a los pacientes para detectar signos de depresión respiratoria y sedación [ver <i>Advertencias y Precauciones (8.1)</i>].
Ejemplos	Morfina, buprenorfina, hidromorfona, oximorfona, oxicodona, fentanilo, metadona, alfentanilo, butorpenol, codeína, dihidrocodeína, meperidina, pentazocina, remifentanilo, sufentanilo, tapentadol, tramadol.
Depresores del SNC	
Implicaciones Clínicas	Las benzodiazepinas, incluido el alprazolam, producen efectos depresores aditivos sobre el SNC cuando se administran en forma concomitante con otros medicamentos con acciones depresoras sobre el SNC.
Prevención o Manejo	Limite la dosis y la duración de XANAX durante el uso concomitante con depresores del SNC [ver <i>Advertencias y Precauciones (8.3)</i>].
Ejemplos	Medicamentos psicotrópicos, anticonvulsivos, antihistamínicos, etanol y otros fármacos que por sí mismos producen depresión del SNC.
Inhibidores potentes de CYP3A (excepto ritonavir)	
Implicaciones Clínicas	El uso concomitante de XANAX con inhibidores potentes de CYP3A tiene un efecto profundo en el aclaramiento de alprazolam, lo que resulta en un aumento de las concentraciones de alprazolam y un mayor riesgo de reacciones adversas [ver <i>Farmacología Clínica (14.3)</i>].
Prevención o Manejo	El uso concomitante de XANAX con un inhibidor potente de CYP3A4 (excepto ritonavir) está contraindicado [ver <i>Contraindicaciones (7), Advertencias y Precauciones (8.5)</i>].
Ejemplos	Ketoconazol, itraconazol claritromicina
Inhibidores débiles o moderados de CYP3A	
Implicaciones Clínicas	El uso concomitante de XANAX con inhibidores de CYP3A puede aumentar las concentraciones de XANAX, lo que aumenta el riesgo de reacciones adversas de alprazolam [ver <i>Farmacología Clínica (14.3)</i>].
Prevención o Manejo	Evite el uso y considere la reducción apropiada de la dosis cuando XANAX se coadministra con un inhibidor de CYP3A moderado o débil [ver <i>Advertencias y Precauciones (8.5)</i>].
Ejemplos	Nefazodona, fluvoxamina, cimetidina, eritromicina
Inductores del CYP3A	
Implicaciones Clínicas	El uso concomitante de inductores de CYP3A puede aumentar el metabolismo del alprazolam y, por lo tanto, puede disminuir los niveles plasmáticos de alprazolam [ver <i>Farmacología Clínica (14.3)</i>].
Prevención o Manejo	Se recomienda precaución durante la coadministración con XANAX
Ejemplos	Carbamazepina, fenitoína
Ritonavir	
Implicaciones Clínicas	Las interacciones entre ritonavir y alprazolam son complejas y dependen del tiempo. La administración a corto plazo de ritonavir aumentó la exposición al alprazolam debido a la inhibición del CYP3A4. Después del tratamiento a largo plazo con ritonavir (>10 a 14 días), la inducción de CYP3A4 compensa esta inhibición. La exposición al alprazolam no se vio afectada significativamente en presencia de ritonavir.
Prevención o Manejo	Reduzca la dosis de XANAX cuando se inicien ritonavir y XANAX de forma concomitante, o cuando se agregue ritonavir a un régimen en el que XANAX esté estabilizado. Aumente la dosis de XANAX a la dosis objetivo después de 10 a 14 días de dosificación concomitante de ritonavir y XANAX. No es necesario ajustar la dosis de XANAX en pacientes que reciben ritonavir durante más de 10 a 14 días

	<i>[ver Dosis y Administración (6.6)].</i> El uso concomitante de XANAX con un inhibidor potente de CYP3A, excepto ritonavir, está contraindicado <i>[ver Contraindicaciones (7), Advertencias y Precauciones (8.5)].</i>
Digoxina	
Implicaciones Clínicas	Se informó un aumento en las concentraciones de digoxina con la administración de alprazolam, especialmente en personas de edad avanzada (>65 años).
Prevención o Manejo	En pacientes en tratamiento con digoxina, se deben medir las concentraciones séricas de digoxina antes de iniciar XANAX. Continúe vigilando la concentración sérica de digoxina y la toxicidad con frecuencia. Reducir la dosis de digoxina si es necesario.

10.2 Interacciones entre fármaco y pruebas de laboratorio

Aunque ocasionalmente se informaran interacciones entre las benzodiazepinas y las pruebas de laboratorio clínico utilizadas frecuentemente, no se ha observado un patrón constante para un fármaco o prueba específicos.

11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo

Resumen de riesgo

Se ha informado que los recién nacidos de madres que usan benzodiazepinas durante las últimas etapas del embarazo experimentan síntomas de sedación y abstinencia neonatal *[ver Advertencias y Precauciones (8.4) y Consideraciones Clínicas]*. Los datos generales disponibles de los estudios observacionales publicados en mujeres embarazadas expuestas al alprazolam no han establecido un riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales *(ver Datos)*.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de malformaciones congénitas, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo estimado de defectos de nacimiento importantes y de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

Las benzodiazepinas atraviesan la placenta y pueden producir depresión respiratoria y sedación en los recién nacidos. Controle a los recién nacidos expuestos a las benzodiazepinas durante el embarazo y el trabajo de parto para detectar signos de sedación, depresión respiratoria, abstinencia y problemas de alimentación e inicie tratamiento en consecuencia *[ver Advertencias y Precauciones (8.4)]*.

Datos

Datos en humanos

Los datos publicados de estudios observacionales sobre el uso de benzodiazepinas durante el embarazo no informan una asociación clara con las benzodiazepinas y defectos de nacimiento importantes. Aunque los primeros estudios informaron un mayor riesgo de malformaciones congénitas con diazepam y clordiazepóxido, no se observó un patrón consistente. Además, la mayoría de los estudios de cohortes y de casos y controles recientes sobre el uso de benzodiazepinas durante el embarazo, que se ajustaron para determinar la exposición al alcohol, el tabaco y otros medicamentos, no han confirmado estos hallazgos. En este momento, no hay evidencia clara de que la exposición al alprazolam al comienzo del embarazo pueda causar defectos de nacimiento importantes. Se ha informado que los recién nacidos expuestos a las benzodiazepinas durante el tercer trimestre del embarazo o durante el trabajo de parto presentan sedación y síntomas de abstinencia neonatal.

11.2 Lactancia

Resumen de riesgo

Los datos limitados de la literatura publicada informan la presencia de alprazolam en la leche materna humana. Hay informes de sedación y síntomas de abstinencia en recién nacidos amamantados y lactantes expuestos al alprazolam. Se desconocen los efectos del alprazolam sobre la lactancia.

Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves, que incluyen sedación y síntomas de abstinencia en recién nacidos y lactantes amamantados, advierta a los pacientes que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con XANAX.

11.3 Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de XANAX en niños y menores de 18 años no ha sido establecida.

11.4 Uso Geriátrico

Los pacientes geriátricos tratados con XANAX tuvieron concentraciones plasmáticas más altas de alprazolam (debido a la reducción del aclaramiento) en comparación con los pacientes adultos más jóvenes que recibieron las mismas dosis. Por lo tanto, se recomienda la reducción de la dosis de XANAX en pacientes geriátricos [*ver Dosis y Administración (6.4) y Farmacología Clínica (14.3)*].

11.5 Insuficiencia Hepática

Los pacientes con enfermedad hepática alcohólica presentan una vida media de eliminación más prolongada (19,7 horas) en comparación con los sujetos sanos (11,4 horas). Esto puede deberse a una disminución del aclaramiento de alprazolam en pacientes con enfermedad hepática alcohólica. Se recomienda la reducción de la dosis de XANAX en pacientes con insuficiencia hepática [*Dosis y Administración (6.4) y Farmacología Clínica (14.3)*].

12. ABUSO Y DEPENDENCIA AL MEDICAMENTO

12.1 Sustancia controlada

XANAX contiene alprazolam, que es una sustancia controlada de la Lista IVB.

12.2 Abuso

XANAX es una benzodiazepina y un depresor del SNC con potencial de abuso y adicción. El abuso es el uso intencional y no terapéutico de un medicamento, incluso una vez, por sus efectos psicológicos o fisiológicos deseables. El uso indebido es el uso intencional, con fines terapéuticos, de un medicamento por parte de un individuo de una manera diferente a la recetada por un proveedor de atención médica o para quien no fue recetado. La adicción a las drogas es un conjunto de fenómenos conductuales, cognitivos y fisiológicos que pueden incluir un fuerte deseo de tomar la droga, dificultades para controlar el uso de drogas (por ejemplo, continuar el uso de drogas a pesar de las consecuencias dañinas, dar una mayor prioridad al uso de drogas que a otras actividades y obligaciones) y posible tolerancia o dependencia física. Incluso tomar benzodiazepinas según las prescripciones puede poner a los pacientes en riesgo de abuso y uso indebido de sus medicamentos. Tanto el abuso como el uso indebido de las benzodiazepinas pueden provocar adicción.

El abuso y el uso indebido de benzodiazepinas a menudo (pero no siempre) implica el uso de dosis mayores que la dosis máxima recomendada y comúnmente implica el uso concomitante de otros medicamentos, alcohol y/o sustancias ilícitas, que se asocia con una mayor frecuencia de resultados adversos graves, incluyendo depresión respiratoria, sobredosis o muerte. Las benzodiazepinas a menudo son buscadas por personas que abusan de las drogas y otras sustancias y por personas con trastornos adictivos [*ver Advertencias y Precauciones (8.2)*].

Se han producido las siguientes reacciones adversas con el abuso y/o uso indebido de benzodiazepinas: dolor abdominal, amnesia, anorexia, ansiedad, agresión, ataxia, visión borrosa, confusión, depresión, desinhibición, desorientación, mareos, euforia, alteración de la concentración y la memoria, indigestión, irritabilidad, dolor muscular, dificultad para hablar, temblores y vértigo.

Se han producido las siguientes reacciones adversas graves con el abuso y/o uso indebido de benzodiazepinas: delirio, paranoia, ideación y comportamiento suicida, convulsiones, coma, dificultad para respirar y muerte. La muerte se asocia más a menudo con el uso de múltiples sustancias (especialmente benzodiazepinas con otros depresores del SNC como los opioides y el alcohol).

12.3 Dependencia física

XANAX puede producir dependencia física a causa de la terapia continua. La dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de la adaptación fisiológica en respuesta al uso repetido de drogas, que se manifiesta por signos y síntomas de abstinencia después de una interrupción abrupta o una disminución significativa de la dosis de una droga. La interrupción brusca o la disminución rápida de la dosis de benzodiazepinas o la administración de flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas, pueden precipitar reacciones de abstinencia aguda, incluidas convulsiones, que pueden ser potencialmente mortales. Los pacientes con mayor riesgo de reacciones adversas de abstinencia después de la interrupción de las benzodiazepinas o de la disminución rápida de la dosis incluyen aquellos que toman dosis más altas (es decir, dosis más altas y/o más frecuentes) y aquellos que han tenido períodos de uso más prolongados [*ver Advertencias y Precauciones (8.3)*].

Para reducir el riesgo de reacciones de abstinencia, use una disminución gradual para suspender XANAX o para disminuir la dosis [*ver Dosis y Administración (6.3), Advertencias y Precauciones (8.3)*].

Signos y Síntomas de Abstinencia Aguda

Los signos y síntomas de abstinencia aguda asociados con las benzodiazepinas incluyen: movimientos involuntarios

anormales, ansiedad, visión borrosa, trastorno cognitivo, despersonalización, depresión, desrealización, mareos, fatiga, reacciones adversas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso, disminución de apetito), dolor de cabeza, hiperacusia, hipertensión, irritabilidad, insomnio, deterioro de la memoria, dolor muscular y rigidez, ataques de pánico, ftofobia, inquietud, taquicardia y temblor. Los signos y síntomas agudos de abstinencia más graves, incluidas reacciones potencialmente mortales, han incluido catatonía, convulsiones, delirium tremens, depresión, alucinaciones, manía, psicosis, convulsiones y tendencias suicidas.

Síndrome de Abstinencia Prolongada

El síndrome de abstinencia prolongada asociado con las benzodiazepinas se caracteriza por ansiedad, deterioro cognitivo, depresión, insomnio, hormigueo, síntomas motores (por ejemplo, debilidad, temblor, espasmos musculares), parestesia y tinnitus que persiste más allá de 4 a 6 semanas después de la abstinencia inicial de benzodiazepinas. Los síntomas de abstinencia prolongados pueden durar desde semanas hasta más de 12 meses. Como resultado, puede haber dificultad para diferenciar los síntomas de abstinencia de la posible reaparición o continuación de los síntomas para los que se estaba usando la benzodiazepina.

Tolerancia

Se puede desarrollar una tolerancia al XANAX a partir de la terapia continua. La tolerancia es un estado fisiológico caracterizado por una respuesta reducida a una droga después de la administración repetida (es decir, se requiere una dosis más alta de una droga para producir el mismo efecto que una vez se obtuvo con una dosis más baja). La tolerancia al efecto terapéutico del XANAX puede desarrollarse; sin embargo, se desarrolla poca tolerancia a las reacciones amnésicas y otros deterioros cognitivos causados por las benzodiazepinas.

13. SOBREDOSIS

13.1 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.

13.2 Tratamiento general de la sobredosis

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. Como con el tratamiento de sobredosis intencional con cualquier medicamento, se debe tener en cuenta que pueden haberse ingerido múltiples agentes.

El flumazenil 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 adecuado para la sobredosis de benzodiazepinas. Se debe monitorear a los pacientes tratados con flumazenil para evitar la re-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 antes de su uso.

14. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

14.1 Mecanismo de acción

El alprazolam es una 1,4 benzodiazepina. El alprazolam ejerce su efecto para el tratamiento agudo del trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno de pánico mediante la unión al sitio de las benzodiazepinas de los receptores del ácido gamma aminobutírico-A ($GABA_A$) en el cerebro y mejora la inhibición sináptica mediada por GABA.

14.2 Farmacocinética

Los niveles plasmáticos de alprazolam aumentan proporcionalmente a la dosis en el rango de 0,5 a 3,0 mg.

Absorción

Luego de su administración oral, la concentración plasmática máxima de alprazolam ($C_{m\acute{a}x}$) se produce entre 1 y 2 horas después de la administración.

Distribución

El alprazolam se une en un 80% a las proteínas séricas humanas y la albúmina sérica representa la mayor parte de la unión.

Eliminación

La vida media de eliminación plasmática media ($T_{1/2}$) del alprazolam es de aproximadamente 11,2 horas (rango: 6,3 a 26,9 horas) en adultos sanos.

Metabolismo

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 α -hidroxi-alprazolam. Las concentraciones plasmáticas de los 2 metabolitos activos son 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 α -hidroxi-alprazolam. Las concentraciones bajas y potencias más bajas de 4-hidroxi-alprazolam y α -hidroxi-alprazolam sugieren que es improbable que contribuyan en gran medida a los efectos farmacológicos del alprazolam. Una benzofenona derivada del alprazolam también se encuentra en humanos. Sus vidas medias parecen ser similares a las del alprazolam.

Excreción

Alprazolam y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina.

Poblaciones Especiales

Pacientes Geriátricos

Se ha observado un $T_{1/2}$ de alprazolam de 16,3 horas en sujetos de edad avanzada sanos (rango: 9,0-26,9 horas), en comparación con 11,0 horas (rango: 6,3-15,8 horas, n=16) en sujetos adultos sanos.

Pacientes Obesos

La $T_{1/2}$ de alprazolam fue de 21,8 horas (rango: 9,9 a 40,4 horas) en un grupo de sujetos obesos.

Pacientes con Insuficiencia Hepática

La $T_{1/2}$ de alprazolam fue de 19,7 horas (rango: 5,8 a 65,3 horas) en pacientes con enfermedad hepática alcohólica.

Raza o Grupos étnicos

Las concentraciones máximas y el $T_{1/2}$ de alprazolam son superiores en aproximadamente 15% y 25% en asiáticos en comparación con los caucásicos.

Fumadores

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

Estudios de interacciones farmacológicas

Estudios In Vivo

La mayoría de las interacciones que se han documentado con alprazolam son con fármacos que modulan la actividad del CYP3A4.

Se esperaría que los compuestos que son potentes inhibidores o inductores de CYP3A aumenten o disminuyan las concentraciones plasmáticas de alprazolam, respectivamente. Los fármacos que se han estudiado *in vivo*, junto con su efecto sobre el aumento del AUC del alprazolam, son los siguientes: ketoconazol, 3,98 veces; itraconazol, 2,66 veces; nefazodona, 1,98 veces; fluvoxamina, 1,96 veces; y eritromicina, 1,61 veces [ver *Contraindicaciones (7), Advertencias y Precauciones (8.5), Interacciones Medicamentosas (10.2)*]. Otros fármacos estudiados incluyen:

Cimetidina: la coadministración de cimetidina aumentó la concentración plasmática máxima de alprazolam en un 82%, disminuyó el aclaramiento en un 42% y aumentó $T_{1/2}$ en un 16%.

Fluoxetina: La coadministración de fluoxetina con alprazolam aumentó la concentración plasmática máxima de alprazolam en un 46%, disminuyó el aclaramiento en un 21%, aumentó $T_{1/2}$ en un 17% y disminuyó el rendimiento psicomotor medido.

Anticonceptivos orales: La coadministración de anticonceptivos orales aumentó la concentración plasmática máxima de alprazolam en un 18%, disminuyó el aclaramiento en un 22% y aumentó $T_{1/2}$ en un 29%.

Carbamazepina: El aclaramiento oral de alprazolam (administrado en una dosis única de 0,8 mg) aumentó 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 $7,7 \pm 1,7$ horas) después de

la administración de 300 mg por día de carbamazepina durante 10 días [ver *Interacciones Medicamentosas (10.2)*]. Sin embargo, la dosis de carbamazepina utilizada en este estudio fue bastante baja en comparación con las dosis recomendadas (1000 mg a 1200 mg por día); Se desconoce el efecto a las dosis habituales de carbamazepina.

Ritonavir: las interacciones que involucran inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir) y alprazolam son complejas y dependen del tiempo. Las dosis bajas a corto plazo de ritonavir (4 dosis de 200 mg) aumentaron el AUC medio de alprazolam en aproximadamente 2,5 veces y no afectaron significativamente la $C_{m\acute{a}x}$ de alprazolam. La eliminación $T_{1/2}$ se prolongó (30 horas frente a 13 horas). Sin embargo, tras una exposición prolongada a ritonavir (500 mg, dos veces al día durante 10 días), la inducción de CYP3A compensó esta inhibición. El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de alprazolam se redujeron en un 12% y un 16%, respectivamente, en presencia de ritonavir. La eliminación $T_{1/2}$ de alprazolam no se modificó significativamente [ver *Advertencias y Precauciones (8.5)*].

Sertralina: Una dosis única de 1 mg de alprazolam y una dosis en estado estacionario de sertralina (50 mg a 150 mg por día) no revelaron ningún cambio clínicamente significativo en la farmacocinética de alprazolam.

Imipramina y Desipramina: Se ha informado que las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de imipramina y desipramina aumentan en un promedio de 31% y 20%, respectivamente, por la administración concomitante de XANAX en dosis de hasta 4 mg por día.

Warfarina: El alprazolam no afectó los niveles de protrombina o warfarina plasmática en voluntarios varones a los que se les administró warfarina sódica por vía oral.

Estudios In Vitro

Los datos de estudios in vitro de alprazolam sugieren una posible interacción farmacológica de alprazolam con paroxetina.

Aún no se ha determinado la capacidad del alprazolam para inducir sistemas enzimáticos hepáticos humanos.

15. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

15.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

No se observó ninguna evidencia de potencial carcinogénico en ratas o ratones a los que se les administró durante 2 años en dosis de hasta 30 mg/kg/día y 10 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis son 29 veces y 4,8 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg/día basada en mg/m² de superficie corporal, respectivamente.

Mutagénesis

El alprazolam fue negativo en el ensayo *in vitro* de mutación inversa bacteriana Ames y en el ensayo de elución alcalina/daño del ADN y en los ensayos de toxicología genética de micronúcleos de rata *in vivo*.

Deterioro de la Fertilidad

Alprazolam no produjo deterioro de la fertilidad en ratas a dosis de hasta 5 mg/kg/día, que es aproximadamente 5 veces la dosis humana diaria recomendada máxima de 10 mg por día basado en mg/m² de superficie corporal.

15.2 Toxicología y/o Farmacología animal

Cuando se trató a ratas con alprazolam en dosis orales de 3 mg, 10 mg y 30 mg/kg día (de 3 a 29 veces la dosis máxima recomendada en humanos basada en mg/m² de superficie corporal) durante 2 años, se observó una tendencia a un aumento relacionado con la dosis en el número de cataratas en las hembras y se observó una tendencia a un aumento relacionado con la dosis en la vascularización corneal en los machos. Estas lesiones no aparecieron hasta pasados 11 meses de tratamiento.

16. DATOS FARMACÉUTICOS

16.1 Lista de excipientes

Cada tableta de XANAX 0.25 contiene:

Lactosa, Celulosa microcristalina, Sílice 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, Sílica 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 Índigo carmín, Laca Aluminio Eritrosina.

16.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

16.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

16.4 Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

16.5 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

16.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Sin requisitos específicos

Teléfono: +511-615-2100

LLD_Per_USPI_LAB-0004-12.0_18Mar2021_v1