



XANAX® XR
(Alprazolam)

Tableta de Liberación Prolongada

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

XANAX XR 0.5 mg Tableta de Liberación Prolongada
XANAX XR 1 mg Tableta de Liberación Prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta de liberación prolongada de XANAX XR de 0.5 mg y 1 mg contiene:
Alprazolam 0.5 mg y 1 mg, respectivamente.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada tableta de liberación prolongada de XANAX XR de 0.5 mg y 1 mg contiene 221.7 mg de lactosa.

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 7.1

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral

4. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta de Liberación Prolongada.

5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

5.1 Indicaciones terapéuticas

XANAX XR está indicado para el tratamiento sintomático de los siguientes trastornos:

- ansiedad
- trastornos de pánico con o sin agorafobia

XANAX XR sólo está indicado cuando los síntomas son serios, discapacitantes o causan un sufrimiento extremo.

5.2 Posología y método de administración

Posología

XANAX XR Tabletas de Liberación Prolongada

Si alprazolam tableta de liberación prolongada debe administrarse una vez al día, es preferible administrar la dosis en la mañana.

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de alprazolam no han sido establecidas en niños y adolescentes menores de 18 años; por lo tanto el uso de alprazolam no es recomendado.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA ANSIEDAD

XANAX XR Tabletas de Liberación Prolongada

Dosis inicial recomendada: 1 mg al día, dividido en 1 o 2 administraciones.

Dosis usual: la dosis puede aumentarse para adecuarse a las necesidades del paciente hasta una dosis diaria máxima de 4 mg dividida en 1 o 2 administraciones.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE TRASTORNOS DE PÁNICO

XANAX XR Tabletas de liberación prolongada

Dosis inicial recomendada: varía de 0.5 mg a 1 mg al acostarse.

Dosis usual: la dosis debe ajustarse de acuerdo a la respuesta del paciente. La dosis debe dividirse en 1 a 2 administraciones al día. El incremento de dosis máximo debe ser 1 mg cada tres o cuatro días.

En estudios clínicos, la dosis promedio fue 6 ± 2 mg. Excepcionalmente, se requirió una dosis máxima de 10 mg al día en algunos pacientes.

TRATAMIENTO DE PACIENTES GERIÁTRICOS O DEBILITADOS

XANAX XR Tabletas de Liberación Prolongada

Dosis inicial recomendada: 0.5 mg a 1 mg al día, dividido en 1 o 2 administraciones.

Dosis usual: 0.5 mg a 1 mg al día, se aumentará gradualmente de ser necesario dependiendo de la tolerancia.

La dosis inicial debe reducirse si ocurren efectos secundarios.

DESCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO

Dado que el tratamiento es sintomático, los síntomas originales pueden recurrir después de la discontinuación del tratamiento.

La dosis debe reducirse gradualmente. Se aconseja reducir la dosis diaria de XANAX XR con disminuciones máximas de 0.5 mg cada tres días. En algunos pacientes, incluso puede ser necesario reducir la dosis más gradualmente (ver sección 5.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso).

El tratamiento debe ser lo más corto posible. El paciente debe ser reevaluado regularmente y se debe evaluar la necesidad de prolongar el tratamiento, ciertamente cuando los síntomas del paciente son más leves y pueden no requerir de tratamiento médico. El período general de tratamiento no debe superar 8 a 12 semanas, incluyendo el proceso de reducción gradual.

En ciertos casos, puede ser necesario prolongar el período de tratamiento. Sin embargo, esto sólo debe realizarse después de la reevaluación del paciente por un especialista.

Método de administración

LINEAMIENTOS PARA EL USO DE XANAX XR TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Con las tabletas de liberación prolongada de XANAX XR, se retrasa la liberación de alprazolam. Las tabletas no deben masticarse ni triturarse. Deben deglutirse enteras.

5.3 Contraindicaciones

XANAX XR está contraindicado en:

- miastenia grave
- hipersensibilidad a alprazolam, a benzodiazepinas o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 7.1
- insuficiencia respiratoria severa
- síndrome de apnea del sueño
- insuficiencia hepática severa
- en niños menores de 6 años.

5.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

Las benzodiazepinas deben utilizarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas (ver 5.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción)

Dependencia

Puede ocurrir adicción y dependencia física y psíquica con el uso de benzodiazepinas, incluyendo alprazolam. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y duración del tratamiento; este riesgo es

también mayor en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas. La farmacodependencia puede ocurrir a dosis terapéuticas y/o en pacientes sin factor de riesgo individualizado. Existe un mayor riesgo de farmacodependencia con el uso combinado de varias benzodicepinas independientemente de la indicación ansiolítico o hipnótico. También se han notificado casos de abuso.

Duración del tratamiento

En varios casos las benzodicepinas se administran para cumplir los requisitos ocasionales o transitorios. La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible (ver Posología y método de administración) dependiendo de la indicación, pero no debe exceder de 8 a 12 semanas para la ansiedad y la depresión y 8 meses para el trastorno de pánico, incluido el proceso de disminución gradual. La prolongación de este periodo no debe realizarse sin la reevaluación de la situación. Puede ser útil informar al paciente cuando se inicia el tratamiento que va a tener una duración limitada y que se le explique exactamente cómo la dosis se reducirá progresivamente. Por otra parte, es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad del fenómeno de rebote, ya que esto hará que se reduzca la ansiedad sobre tales síntomas que puedan producirse mientras que el medicamento está siendo discontinuado. Los datos muestran que, en el caso de las benzodicepinas con corta duración de acción, los fenómenos de abstinencia se pueden poner de manifiesto dentro del intervalo de dosificación, especialmente cuando la dosis es alta. Cuando se usan las benzodicepinas con larga duración de acción es importante desaconsejar el cambio a benzodicepina con acción de corta duración, ya que se pueden desarrollar síntomas de abstinencia.

Síntomas de abstinencia

Una vez que la dependencia se ha desarrollado, la rápida reducción progresiva o la discontinuación abrupta de benzodicepinas, incluido el alprazolam, pueden dar lugar a efectos indeseables, tales como fenómenos de rebote o síntomas de abstinencia (ver sección 5.8). Estos síntomas aparecen bajo la forma de dolores de cabeza, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, agitación, confusión, irritabilidad e insomnio. En los casos graves se pueden presentar los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o crisis epilépticas. Estos signos y síntomas, y las formas más graves, en particular, se observan generalmente con mayor frecuencia en los pacientes después del tratamiento a largo plazo con dosis excesivas. Sin embargo, los síntomas de abstinencia también se han informado después de la interrupción abrupta de dosis terapéuticas de las benzodicepinas. Cuando se discontinúa el tratamiento en pacientes con trastornos de pánico, los síntomas que se repiten a menudo se parecen mucho a los síntomas de abstinencia.

Durante la discontinuación del tratamiento, la dosis debe ser reducida poco a poco de acuerdo con la buena práctica médica (ver Sección 5.2 Posología y método de administración - Interrupción del tratamiento), sobre todo en pacientes epilépticos. Se sugiere que la dosis diaria de alprazolam se disminuya en no más de 0.5 mg cada tres días. Algunos pacientes pueden requerir reducción de la dosis incluso más lenta.

Amnesia

Las benzodicepinas pueden inducir amnesia anterógrada. El trastorno ocurre con más frecuencia varias horas después de ingerir el producto.

Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Se sabe que las reacciones como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, furor, pesadillas, alucinaciones, psicosis, conducta inapropiada y otros efectos adversos en el comportamiento se producen cuando se utilizan benzodicepinas (ver sección 5.8). Si esto ocurre, el uso de alprazolam debe discontinuarse. Estas reacciones son más probables de ocurrir en niños y ancianos.

Tolerancia

Puede producirse pérdida de los efectos hipnóticos de las benzodicepinas después de un uso repetido durante algunas semanas.

La tolerancia o aumento de la dosis son raramente observados con alprazolam, pero pueden ocurrir. La tolerancia se ha demostrado para la acción sedante, pero no para el efecto ansiolítico de alprazolam.

Pacientes ancianos

Las benzodiacepinas y los productos relacionados deben utilizarse con precaución en los ancianos, debido al riesgo de sedación y/o debilidad musculoesquelética que pueden provocar caídas, a menudo con consecuencias serias en esta población.

En los pacientes geriátricos y debilitados, es aconsejable utilizar la menor dosis efectiva para prevenir la ataxia o sedación excesiva

En pacientes con deterioro en la función renal o hepática, se deben tomar las precauciones usuales.

La seguridad y eficacia de alprazolam en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida; por lo tanto, no se recomienda el uso de alprazolam.

Se deben tomar precauciones adecuadas en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado agudo.

En los pacientes que presentan depresión grave o ansiedad asociada con depresión, las benzodiacepinas y los fármacos tipo benzodiacepinas no deben ser prescritos por sí solos para tratar la depresión, ya que pueden precipitar o aumentar el riesgo de suicidio. Por lo tanto, el alprazolam se debe utilizar con precaución y el tamaño de la prescripción debe ser limitado en pacientes con signos y síntomas de un trastorno depresivo o tendencias suicidas.

PRECAUCIONES ESPECIALES EN PACIENTES TRATADOS POR TRASTORNOS DE PÁNICO

Los trastornos de pánico se han asociado con depresiones mayores primarias o secundarias en pacientes no tratados y con un incremento en el número de casos de suicidio.

Consecuentemente, se requieren las mismas precauciones que con el uso de otros agentes psicotrópicos para el tratamiento de los pacientes que sufren de depresión o en pacientes que se sospecha tienen ideas o planes de suicidio ocultos.

Se han informado episodios de hipomanía y manía asociados al uso de alprazolam en pacientes con depresión.

Lactosa: las tabletas de liberación prolongada contienen lactosa. Las tabletas de liberación prolongada no deben utilizarse en pacientes con intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa (problemas hereditarios raros).

5.5 Interacción con otros productos médicos y otras formas de interacción

Las benzodiacepinas, incluyendo alprazolam, tienen un efecto depresor aditivo en el sistema nervioso central (SNC) cuando se utilizan en combinación con otros agentes psicotrópicos, anticonvulsivos, antihistamínicos, alcohol y otros agentes con un efecto en el SNC.

No se recomienda la ingesta concomitante con alcohol. Alprazolam se debe utilizar con precaución cuando se combina con depresores del SNC. El aumento del efecto depresivo central puede ocurrir en casos de uso concomitante con antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, agentes antidepresivos, analgésicos narcóticos, productos antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes. En el caso de los analgésicos narcóticos, también se puede producir un incremento de la euforia, lo que produce un aumento de la dependencia psicológica.

No se han observado efectos en el tiempo de protrombina y en los niveles en plasma de warfarina.

Se ha informado un aumento de las concentraciones de digoxina cuando se dio alprazolam, especialmente en ancianos (>65 años de edad). Por lo tanto, los pacientes que reciben alprazolam y digoxina deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas relacionados con la toxicidad de digoxina.

Pueden ocurrir interacciones farmacocinéticas cuando alprazolam se administra en combinación con fármacos que interfieren con su metabolismo.

Inhibidores CYP3A4

Los fármacos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (en particular el sistema de enzimas de citocromo P450 3A4) pueden aumentar la concentración de alprazolam y potenciar su efecto. Los datos de estudios clínicos con alprazolam, estudios *in vitro* con alprazolam, y los estudios clínicos con fármacos que se metabolizan de manera similar al alprazolam proporcionan evidencia de diversos grados de interacción y la posible interacción con alprazolam para un número de fármacos. Con base en el grado de interacción y el tipo de datos disponibles, se hacen las siguientes recomendaciones:

- No se recomienda el uso combinado de ketoconazol, itraconazol y otros agentes antifúngicos tipo azoles.
- Se recomienda precaución y posiblemente una reducción de la dosis en caso de uso combinado con nefazodona, fluvoxamina y cimetidina
- Se requiere de precaución en caso del uso combinado de fluoxetina, propoxifeno, anticonceptivos orales, sertralina, diltiazem o antibióticos macrólidos como eritromicina y claritromicina.

Inductores de CYP3A4

Dado que CYP3A4 metaboliza alprazolam, los inductores de esta enzima (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina y hierba de San Juan) pueden disminuir las concentraciones de alprazolam.

Las interacciones entre los inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo, ritonavir) y alprazolam son complejas y dependientes del tiempo. A corto plazo, las dosis bajas de ritonavir resultaron en una reducción considerable en la depuración de alprazolam, una vida media prolongada y aumento de los efectos clínicos. Sin embargo, después de la exposición a ritonavir prolongada, esta inhibición es contrarrestada por la inducción de CYP3A. Esta interacción requiere el ajuste de la dosis o discontinuación del tratamiento con alprazolam.

Se han informado incrementos promedio de respectivamente 31% y 20% de los niveles en plasma en estado estable de imipramina y desipramina durante la administración concurrente de XANAX XR hasta 4 mg al día. La significancia clínica de estos cambios aún no se ha establecido.

No se han evaluado las interacciones con isoniazida o rifampicina.

No se han observado cambios en la cinética de alprazolam durante la administración concurrente de propranolol o disulfiram.

Aunque nunca se ha descrito con alprazolam, existe un mayor riesgo de psicosis cuando se utilizan las benzodiazepinas en combinación con ácido valproico.

La teofilina antagoniza el efecto de benzodiazepinas.

5.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Alprazolam no debe utilizarse durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con alprazolam. Si se utiliza alprazolam durante el embarazo, o la paciente queda embarazada mientras está tomando alprazolam, se debe informar a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto.

Cuando alprazolam se prescribe a una mujer potencialmente fértil, se le debe advertir que notifique a su médico si desea quedar embarazada o si está embarazada, para que el médico pueda decidir si discontinúa el tratamiento.

Las benzodiazepinas pasan la barrera fetoplacentaria. Los niños de pacientes que han tomado benzodiazepinas durante el embarazo pueden presentar malformaciones. Esto no se ha cuantificado para alprazolam.

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

Cuando se administra el producto por razones médicas durante la última fase del embarazo o durante el parto, puede ocurrir hipotermia, hipotonía axial, y problemas de succión que conducen a un aumento de

peso deficiente. En dosis altas, pueden producirse depresión respiratoria o apnea e hipotermia en el recién nacido. Estos signos son reversibles pero pueden durar desde 1 hasta 3 semanas, de acuerdo con la vida media del producto. Puesto que los bebés cuyas madres tomaron benzodiazepinas en forma crónica durante el embarazo pueden tener dependencia física, los síntomas de abstinencia pueden ocurrir en el desarrollo postnatal. Como resultado se ha observado hiperexcitabilidad, agitación y temblores unos pocos días después del nacimiento. La aparición de síntomas de abstinencia después del nacimiento depende de la vida media de la sustancia.

Los datos concernientes a la teratogenicidad y a los efectos sobre el desarrollo postnatal y el comportamiento después del tratamiento con benzodiazepinas son inconsistentes. Una gran cantidad de datos basados en estudios de cohortes indican que la exposición a las benzodiazepinas en el primer trimestre de embarazo no se asocia con un aumento en el riesgo de malformaciones mayores. Sin embargo, algunos estudios epidemiológicos tempranos de casos y controles han encontrado un riesgo dos veces mayor de fisuras orales.

Si es necesario un tratamiento con alprazolam durante la última parte del embarazo, se deben evitar las dosis altas y los síntomas de abstinencia y/o el síndrome del niño hipotónico deben ser monitoreados en el recién nacido.

Lactancia

Alprazolam se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/bebés. Aunque no se recomienda el uso de benzodiazepinas durante la lactancia, debe decidirse si se debe interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con alprazolam teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer. Consulte la Sección 5.4 para obtener información sobre la discontinuación de la terapia con alprazolam.

Fertilidad

Alprazolam no causó deterioro de la fertilidad en ratas hasta la dosis más alta probada de 5 mg/kg (dosis equivalente humana de 0.8 mg/kg), aproximadamente 5 veces la exposición máxima recomendada diaria en humanos (ver sección 6.3 Datos Preclínicos de Seguridad).

5.7 Efectos en la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

Al igual que con otras sustancias que actúan en el sistema nervioso central, los pacientes que reciben tratamiento con XANAX XR deben ser advertidos de no conducir un vehículo u operar maquinarias potencialmente peligrosas hasta que se haya establecido que no queden perjudicados durante la recepción del medicamento. Por la misma razón, se debe advertir a estos pacientes que no combinen el uso de alcohol y depresivos del SNC durante el tratamiento con XANAX XR.

La sedación, amnesia, trastornos de la concentración y deficiencias de la función muscular pueden afectar negativamente la capacidad de conducir o manejar maquinaria. Si ocurre escasez de sueño, la probabilidad de deterioro del estado de alerta puede aumentar (ver sección 5.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

5.8 Efectos no deseados

Los efectos adversos más molestos de XANAX XR se deben a una extensión de la actividad farmacológica de alprazolam.

Si ocurren o no ciertos efectos no deseados dependen totalmente de la sensibilidad individual del paciente y la dosis administrada. Los efectos adversos potenciales usualmente se observan al inicio del tratamiento y usualmente desaparecen cuando se continúa el tratamiento o cuando se reduce la dosis.

Las reacciones adversas notificadas, excepto los casos aislados se enumeran a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con alprazolam en pacientes que participan en estudios clínicos controlados y con la experiencia post-comercialización son las siguientes:

Tabla de Reacciones Adversas

Clases de Órganos y Sistemas	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Muy raro $< 1/10000$	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos endocrinos						Hiperprolactinemia*
Trastornos metabólicos y nutricionales		Disminución del apetito				
Desordenes psiquiátricos	Depresión	Estados de confusión, desorientación, disminución de la libido, ansiedad, insomnio, nerviosismo, aumento de la libido	Manía* (ver sección 5.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso), alucinación*, ira*, agitación*			Hipomanía*, agresión*, hostilidad*, pensamiento anormal*, hiperactividad psicomotriz*
Trastornos del sistema nervioso	Sedación, somnolencia, ataxia, deterioro de la memoria, disartria, mareos, dolor de cabeza.	Trastorno del equilibrio, coordinación anormal, alteración de la atención, hipersomnía, letargo, temblor.	Amnesia			Desequilibrio del sistema nervioso autónomo*, distonía*
Trastornos oculares		Visión borrosa				
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, sequedad de boca	Nausea				Trastornos gastrointestinales*
Trastornos hepatobiliares						Hepatitis*, función hepática anormal*, ictericia*
Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo		Dermatitis*				Angioedema*, reacción de fotosensibilidad*
Trastornos musculoesqueléticos			Debilidad muscular			
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia*			Retención urinaria*
Trastornos del aparato reproductor y mamarios		Disfunción sexual*	Menstruación irregular*			
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Fatiga, irritabilidad					Edema periférico*

Investigaciones		Disminución del peso, aumento de peso				Aumento de la presión intraocular*
-----------------	--	---------------------------------------	--	--	--	------------------------------------

*Reacciones adversas identificadas después de la comercialización.

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han informado:

Trastornos hepatobiliares

Raro: colestasis

Trastornos del sistema hémico y linfático

Raro: agranulocitosis

Trastornos respiratorio, torácico y del mediastino

Raro: depresión respiratoria en los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas atípicas.

Trastornos del sistema inmunológico

Raro: hipersensibilidad (reacciones alérgicas o anafilaxia)

Trastornos renales y urinarios

Raro: trastorno de ovulación esporádica y ginecomastia.

Trastornos gastrointestinales

Raro: anorexia.

Durante el tratamiento con dosis altas, como se recomienda para los trastornos de pánico y condiciones relacionadas, se observaron los siguientes efectos adversos más frecuentemente en comparación con el placebo: sedación, somnolencia, fatiga, ataxia, coordinación alterada, trastornos del habla. Se observaron los siguientes efectos adversos menos frecuentemente: cambios en el estado de ánimo, síntomas gastrointestinales, dermatitis, trastornos de memoria, disfunción sexual, trastornos cognitivos y confusión.

OTROS EFECTOS DEBIDO AL USO DE BENZODIAZCEPINAS

- Reacciones paradójicas como irritabilidad, estimulación, ira, comportamiento agresivo u hostil, aumento de la agitación, nerviosismo, ansiedad o insomnio. En muchos de los informes de casos espontáneos de efectos adversos sobre el comportamiento, los pacientes recibían otros fármacos del sistema nervioso central de forma concomitante y/o se describió que tuvieron trastornos psiquiátricos subyacentes. Los pacientes con trastorno límite de la personalidad, antecedentes de comportamiento violento o agresivo, o abuso de alcohol o sustancias pueden estar en riesgo de sufrir tales eventos. Se han informado casos de irritabilidad, hostilidad y pensamientos intrusivos durante la interrupción de alprazolam en pacientes con trastorno de estrés post-traumático.

- Dependencia psíquica y física

- Síndrome de abstinencia:

Una vez que se desarrolla la dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento puede estar asociada con el síndrome de los síntomas de abstinencia. Éstos pueden variar desde cefalea, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, agitación, confusión, irritabilidad hasta desrealización, despersonalización, discapacidad auditiva, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o crisis epilépticas.

Se puede producir el fenómeno de rebote tales como insomnio y ansiedad cuando se discontinúa el tratamiento. Asimismo, pueden ocurrir cambios en el estado de ánimo, ansiedad, trastornos del sueño y agitación en estas circunstancias.

Se ha informado el abuso de benzodiazepinas.

Se observan síntomas severos en particular, más frecuentemente en pacientes con tratamiento de dosis alta a largo plazo. Estos síntomas de retiro también se han observado cuando se retiró el tratamiento rápidamente o se discontinuó abruptamente. La reducción de la dosis gradual por ende se aconseja cuando se discontinúa el tratamiento. Se aconseja reducir la dosis diaria de las tabletas de XANAX como máximo

0.5 mg cada tres días. Algunos pacientes requieren una reducción de dosis incluso más gradual (ver también sección 5.2).

Informes de sospechas de reacciones adversas

Los informes de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento son importantes. Permiten el monitoreo continuo de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacción adversa a través de la agencia de medicamentos y productos sanitarios de su país.

5.9 Sobredosis

Los síntomas de sobredosis de XANAX XR por lo general se manifiestan por grados de depresión del sistema nervioso central que van desde la somnolencia hasta el coma. En los casos leves, los síntomas incluyen somnolencia, confusión mental y letargo. En casos más serios, los síntomas pueden incluir ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, rara vez coma y muy rara vez la muerte.

Aunque la sobredosis de benzodiacepina usualmente no amenaza la vida, siempre es necesario tener en cuenta la posibilidad de que depresores del SNC como el alcohol o los barbitúricos hayan sido ingeridos y se debe considerar la patología subyacente potencial. En el manejo de cualquier sobredosis hay que tener en cuenta que se pudieron haber ingerido otros agentes en forma simultánea. En consecuencia, el tratamiento debe adaptarse y consiste principalmente en la inducción del vómito (dentro de la hora) si el paciente está consciente o realizar el lavado gástrico con las vías respiratorias protegidas, si el paciente está inconsciente. Si no hay ninguna ventaja en el vaciado del estómago, debe administrarse carbón activado para reducir la absorción. Posteriormente se puede administrar un laxante osmótico. Se debe prestar especial atención en respaldar las funciones respiratoria y cardiovascular en cuidados intensivos. En caso de coma, el tratamiento es principalmente sintomático, evitando así complicaciones como asfíxia debido a ptosis de la lengua o aspiración de los contenidos gástricos. Se requiere la administración de líquidos intravenosos para prevenir la deshidratación. Cuando se han tomado en combinación otros sedantes, es primordial respaldar las funciones vitales. Se sabe que el efecto debido a la ingesta de una dosis muy amplia puede persistir por mucho tiempo. La diuresis forzada o hemodiálisis son de uso limitado.

En caso de una intoxicación severa con coma o insuficiencia respiratoria, se puede utilizar la administración IV de flumazenil como un antídoto.

El uso de flumazenil como un antídoto está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Uso de antidepresivos tricíclicos
- Uso concurrente de fármacos que inducen convulsiones
- Anomalías de ECG como intervalo QRS o intervalo QT prolongado (sugere uso concurrente de antidepresivos tricíclicos).

6. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

6.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: derivados de benzodiazepinas, código ATC: N05B A12. XANAX XR contiene triazolabenzodiacepina. Todas las benzodiacepinas tienen propiedades cualitativamente similares: ansiolisis, hipnosedación, miorelajación, anticonvulsión. Sin embargo, existen diferencias farmacocinéticas cuantitativas, que han resultado en varios campos de aplicación. En general, se acepta que la acción de las benzodiacepinas se basa en la potenciación de la inhibición neural, mediada por el ácido gama-aminobutírico.

6.2 Propiedades farmacocinéticas

XANAX XR, Tabletas de Liberación Prolongada

Después de la ingesta de tabletas de XANAX XR de liberación prolongada o tabletas de XANAX, la biodisponibilidad de alprazolam es idéntica. Sin embargo, alprazolam se absorbe más lentamente con tabletas de XANAX de Liberación Prolongada. Como resultado, la concentración en plasma máxima es alrededor de la mitad en comparación con aquella después de una dosis idéntica de Tabletas de XANAX. Los niveles en plasma máximos de alprazolam se alcanzan entre 5 y 11 horas después de la ingesta. Esto se

debe al hecho de que la concentración en plasma de alprazolam es relativamente constante durante este período. La farmacocinética es lineal hasta una dosis de 10 mg. La vida media y la concentración de los metabolitos son casi las mismas en ambas tabletas, indicando que el metabolismo y eliminación de ambas tabletas son iguales. Después de la ingesta de tabletas XANAX XR de Liberación Prolongada cada 12 horas o ingesta de la misma dosis de las Tabletetas de XANAX dividido en 4 administraciones diarias, las concentraciones máximas y mínimas durante el estado estable son las mismas.

ALPRAZOLAM

La vida media de alprazolam está entre 12 y 15 horas y es 16 horas en promedio en los pacientes adultos mayores.

Alprazolam es principalmente oxidado. Los metabolitos principales de alprazolam son alfa-hidroxi-alprazolam y un derivado de benzofenona. Los niveles en plasma de estos metabolitos son extremadamente bajos. La actividad biológica de alfa-hidroxi-alprazolam es alrededor de la mitad de la de alprazolam. Sus vidas medias son del mismo orden de magnitud que la de alprazolam.

El derivado benzofenona es casi inactivo.

Alprazolam y sus metabolitos son principalmente eliminados por la orina.

In vitro, 80% de alprazolam está unido a proteínas del suero.

6.3 Datos preclínicos de seguridad

Mutagénesis, Carcinogénesis, Fertilidad y Efectos Oculares

Alprazolam no fue mutagénico en el ensayo de Ames *in vitro*. Alprazolam no produjo aberraciones cromosómicas en el ensayo de micronúcleo *in vivo* en ratas hasta la dosis más alta probada de 100 mg/kg. No se observó evidencia del potencial carcinogénico durante los 2 años de estudios de bioensayo con alprazolam en ratas a dosis de hasta 30 mg/kg (dosis humana equivalente de 4,8 mg/kg) y en ratones a dosis de hasta 10 mg/kg (dosis humana equivalente de 0,8 mg/kg), valores que son aproximadamente 28 veces y 5 veces, respectivamente, la exposición humana diaria máxima recomendada de 10 mg (0,17 mg/kg).

Alprazolam no perjudicó la fertilidad en ratas hasta la dosis más alta de 5 mg/kg (dosis humana equivalente de 0,8 mg/kg), aproximadamente 5 veces la exposición humana diaria máxima recomendada.

Cuando las ratas fueron tratadas oralmente con alprazolam a 3, 10 y 30 mg/kg (rango de dosis humana equivalente de 0,5 mg/kg a 4,8 mg/kg) durante 2 años, lo que es 3 a 28 veces la exposición humana máxima diaria, se observó una tendencia relacionada al aumento de dosis, con el número de cataratas (hembras) y vascularización corneal (varones). Estas lesiones no aparecieron hasta después de 11 meses de tratamiento.

Durante los estudios de toxicidad con dosis repetidas durante 12 meses en perros, aparecieron convulsiones a dosis de 3 mg/kg (dosis humana equivalente de 1,7 mg/kg) o más, lo que corresponde a aproximadamente 10 veces la exposición humana diaria máxima. La duración y la incidencia de los episodios convulsivos fueron dependientes de la dosis y algunos de ellos fueron mortales. La importancia para los seres humanos no es evidente.

7. DATOS FARMACÉUTICOS

7.1 Lista de excipientes

XANAX XR 0.5 mg Tableta de Liberación Prolongada

Lactosa, metilhidroxipropilcelulosa (4000cps), metilhidroxipropilcelulosa (100cps), Sílice coloidal anhidro, Estearato de magnesio, Laca aluminio indigotinedisulfonato de sodio (E 132).

XANAX XR 1 mg Tableta de Liberación Prolongada

Lactosa, metilhidroxipropilcelulosa (4000cps), metilhidroxipropilcelulosa (100cps), Sílice coloidal anhidro, Estearato de magnesio.

7.2 Incompatibilidades

No aplicable.

7.3 Tiempo de vida útil

No consumir el producto luego de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

7.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a temperatura ambiente, por debajo de 30°C.

7.5 Naturaleza y contenido del envase

XANAX XR 0.5 mg Tableta de Liberación Prolongada

Caja de cartón con tabletas de liberación prolongada en blíster de PA/Aluminio/PVC-Aluminio.

XANAX XR 1 mg Tableta de Liberación Prolongada

Caja de cartón con tabletas de liberación prolongada en blíster de PA/Aluminio/PVC-Aluminio.

7.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

No hay requerimientos especiales.

Teléfono: +511-615-2100

LLD_Per_Belgium_03May2016_v3