



DOCUMENTO LOCAL DEL PRODUCTO

Título del Documento de Producto: Alprazolam
Fecha de CDS que reemplaza: 02 de Agosto de 2018
Fecha Efectiva: 20 de Noviembre de 2018
Versión CDS: 11.0

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.

XANAX[®], XANAX[®] SL.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Cada tableta de liberación inmediata (IR) contiene 0.25 mg, 0.5 mg ó 1.0 mg de alprazolam.

Solución oral: Contiene 0.75 mg/mL de alprazolam.

Cada tableta sublingual (SL) contiene 0.5 mg ó 1 mg de alprazolam.

3. PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA.

Tabletas de liberación inmediata, solución oral, tableta sublingual.

4. DATOS CLÍNICOS.

4.1 Indicaciones terapéuticas.

Ansiedad y Trastornos de pánico.

4.2 Posología y método de administración.

Alprazolam tabletas (Todas las formulaciones):

La dosis óptima se debe individualizar con base en la gravedad de los síntomas y en la respuesta específica de cada paciente. En los pacientes que requieren dosis mayores, la dosificación se debe aumentar con precaución para evitar efectos adversos. En general, los pacientes que no han recibido previamente medicamentos sicotrópicos requerirán dosis un poco menores que los que se han tratado previamente con tranquilizantes, antidepresivos o hipnóticos menores. Especialmente en ancianos o en pacientes debilitados, se recomienda seguir el principio general de utilizar la dosis efectiva más baja para evitar el desarrollo de ataxia o sobresedación.

Alprazolam tabletas sublinguales (SL).

Las recomendaciones de dosificación para alprazolam tabletas sublinguales (SL) se basan en un perfil farmacocinético comparativo en sujetos sanos, quienes recibieron alprazolam

tabletas de liberación inmediata (IR) y alprazolam tabletas sublinguales. A los pacientes que requerían dosis que no podían ser manejadas con alprazolam tabletas sublinguales se les recomendó usar alprazolam tabletas de liberación inmediata (IR) o la formulación en solución oral.

Las tabletas sublinguales (SL) de alprazolam deben ser colocadas debajo de la lengua por al menos dos minutos. Se debe permitir que las tabletas se desintegren completamente debajo de la lengua antes de ingerirlas. Las tabletas sublinguales (SL) de alprazolam no deben ser divididas, masticadas o ingeridas.

Alprazolam Solución oral.

La dosis recomendada es la misma dosis que para tabletas. La concentración de la solución oral es 0.75 mg/mL.

Duración del Tratamiento:

Los datos disponibles respaldan la utilización por hasta 6 meses para la ansiedad y por hasta 8 meses en el tratamiento del trastorno de pánico. El riesgo de dependencia puede incrementar con la dosis y la duración del tratamiento, por lo tanto, se debe utilizar la dosis y la duración efectiva más baja posible y se debe reevaluar con frecuencia la necesidad de continuar el tratamiento. (Consulte la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de utilización**)

Interrupción del Tratamiento:

Para interrumpir el tratamiento con alprazolam, la dosis se debe reducir lentamente de conformidad con las buenas prácticas médicas. Se sugiere que la dosis diaria de alprazolam se disminuya en no más de 0,5 mg cada 3 días. Algunos pacientes pueden necesitar una reducción de la dosis incluso más lenta. (Ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de utilización**).

Utilización Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años de edad.

Posología		
	Alprazolam tabletas/Alprazolam tabletas SL/Alprazolam solución oral	
Indicación o Población	Dosis de Inicio Usual (si se presentan efectos secundarios, se debe disminuir la dosis)	Intervalo de Dosis Usual
Ansiedad	0,75 a 1,5 mg al día administrados en dosis divididas	0,5 a 4,0 mg al día administrados en dosis divididas
Trastornos de	0,5 a 1,0 mg administrados al	La dosis se debe ajustar a la

Posología		
	Alprazolam tabletas/Alprazolam tabletas SL/Alprazolam solución oral	
Indicación o Población	Dosis de Inicio Usual (si se presentan efectos secundarios, se debe disminuir la dosis)	Intervalo de Dosis Usual
Pánico	momento de acostarse o 0,5 mg tres veces al día	respuesta del paciente con aumentos no mayores de 1 mg/día cada 3 a 4 días. Se pueden agregar dosis adicionales hasta que la pauta de tres o cuatro veces al día se alcance. [La dosis media en un estudio multicéntrico grande fue $5,7 \pm 2,27$ mg, con pacientes ocasionales que requerían un máximo de 10 mg/día.]
Pacientes Geriátricos	0,5 a 0,75 mg al día administrados en dosis divididas	0,5 a 0,75 mg/día, administrados en dosis divididas; se pueden aumentar gradualmente si se requiere y tolera.

4.3 Contraindicaciones.

Alprazolam está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas, alprazolam o cualquier componente de las formulaciones de estos productos. Embarazo y lactancia. (Ver sección 4.6). Miastenia gravis y glaucoma. Insuficiencia renal o hepática.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de utilización.

El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Se debe usar en pacientes sin alternativas de tratamiento, limitando la dosis y duración mínima requerida. Se deben vigilar los signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

El riesgo aumenta en paciente con riesgo de caída a lo que se adiciona debilidad muscular.

Puede producir somnolencia por lo tanto se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante. Puede presentarse habituación y dependencia emocional/física con las benzodiazepinas, incluido alprazolam. Como sucede con todas las benzodiazepinas, el riesgo de dependencia aumenta con el aumento de la dosis y la utilización prolongada. Puede haber un riesgo aumentado en pacientes con uso de varias

benzodiazepinas. Se han descrito dependencia a dosis terapéuticas y en pacientes sin ningún riesgo adicionado. Es mayor en pacientes con antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas. El abuso de medicamentos es un riesgo conocido de alprazolam y otras benzodiazepinas, y los pacientes deben ser monitoreados en consecuencia cuando reciben alprazolam. Alprazolam puede estar sujeto a desviación. Ha habido informes de muertes relacionadas con sobredosis cuando el alprazolam se usa con otros depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos los opioides, otras benzodiazepinas y el alcohol. Estos riesgos deben considerarse al prescribir o dispensar alprazolam. Para reducir estos riesgos, se debe utilizar la cantidad apropiada más pequeña y se debe informar a los pacientes sobre el almacenamiento y la eliminación adecuados del medicamento no usado. (Consulte la sección **4.2 Posología y administración**, la sección **4.8 Reacciones adversas** y la sección **4.9 Sobredosis**)

Tolerancia:

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia con respecto a los efectos hipnóticos. Se recomienda informar al paciente ante la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote al suprimir el tratamiento, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer.

Cuando se utilizan benzodiazepinas de acción larga, es importante advertir al paciente de la inconveniencia de cambiar a otra benzodiazepina de acción corta, por la posibilidad de aparición de síntomas de retirada.

Síntomas de retirada:

Se han presentado síntomas de abstinencia después de la disminución rápida o interrupción abrupta de las benzodiazepinas incluido alprazolam. Los síntomas que pueden presentarse son: cefaleas, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión, irritabilidad, leve disforia e insomnio. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres musculares y abdominales, vómitos, sudoración, temblor, intolerancia a la luz y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones. Además, se han presentado crisis epilépticas durante disminuciones rápidas o interrupciones abruptas del tratamiento con alprazolam. (Ver sección **4.2 Posología y método de administración** – Interrupción del Tratamiento y sección 4.8 Efectos Adversos). Así como la reaparición de los síntomas aunque más acentuados. Se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta la supresión definitiva. Al utilizar las benzodiazepinas de acción corta en ciertas indicaciones puede suceder que el cuadro de retirada se manifieste con niveles plasmáticos terapéuticos, especialmente si la dosis utilizada era alta.

Suicidio:

Se han asociado trastornos de pánico con los trastornos depresivos mayores primarios y secundarios y aumento de los reportes de suicidio entre los pacientes no tratados. Por lo

tanto, se debe tener la misma precaución cuando se utilizan dosis más altas de alprazolam en el tratamiento de pacientes con trastornos de pánico igual a la que se tiene con la utilización de cualquier sicotrópico para el tratamiento de pacientes depresivos o de pacientes para los que existe una razón para esperar ideas o planes suicidas ocultos.

La administración a pacientes gravemente deprimidos o suicidas deberá realizarse con precaución, con la mínima dosis y tiempo efectivo. En pacientes con depresión se han reportado episodios de hipomanía y manía asociados con la utilización de alprazolam.

No se ha establecido la utilización de alprazolam en algunas clases de depresión. (Ver sección **4.1 Indicaciones terapéuticas**).

Las benzodiazepinas no deben usarse solas para el tratamiento de la ansiedad asociada a depresión (riesgo de suicidio).

Reacciones psiquiátrica y paradójica:

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

Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica. Deben administrarse con precaución extrema en paciente con antecedentes de consumo de drogas o alcohol.

Amnesia:

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Las benzodiazepinas producen efectos depresivos aditivos sobre el SNC, que incluyen la depresión respiratoria cuando se coadministran con antipsicóticos (neuroleptico), hipnóticos, ansiolíticos o sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos, antihistamínicos sedantes, opioides, alcohol u otros medicamentos que producen depresión del SNC (Ver sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones de utilización**).

En el caso de los analgésicos narcóticos también se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica.

Las interacciones farmacocinéticas pueden ocurrir cuando alprazolam se administra con medicamentos que interfieren con su metabolismo. Los componentes que inhiben algunas enzimas hepáticas (particularmente el citocromo P4503A4) pueden aumentar la

concentración de alprazolam y mejorar su actividad. Los datos de los estudios clínicos con alprazolam, los estudios in vitro con alprazolam y los estudios clínicos con medicamentos metabolizados de forma similar al alprazolam proporcionan evidencia de diversos grados de interacción y posible interacción con alprazolam para un número de medicamentos. Con base en el grado de interacción y el tipo de datos disponibles, se realizan las siguientes recomendaciones:

- No se recomienda la coadministración de alprazolam con ketoconazol, itraconazol u otra clase de antimicóticos del tipo azol.
- Se recomienda precaución y consideración de la reducción de la dosis cuando alprazolam se coadministra con nefazodona, fluvoxamina y cimetidina.
- Se recomienda precaución cuando alprazolam se coadministra con fluoxetina, propoxifeno, anticonceptivos orales, diltiazem o antibióticos macrólidos como por ejemplo eritromicina y troleandomicina.
- Las interacciones que incluyen los inhibidores de la proteasa del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) (por ejemplo ritonavir) y alprazolam son complejas y dependientes del tiempo. Las dosis bajas de ritonavir deterioran mucho la depuración de alprazolam, prolongan su semivida de eliminación y aumentan los efectos clínicos. Sin embargo, una vez se prolongue la exposición a ritonavir, la inducción de CYP3A contrarresta la inhibición. Dicha interacción requiere un ajuste de la dosis o interrupción de alprazolam.
- Se han informado mayores concentraciones de digoxina cuando se administró alprazolam, en especial en los ancianos (>65 años de edad). Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes tratados con alprazolam y digoxina para detectar signos y síntomas relacionados con la toxicidad por digoxina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo.

El uso en el embarazo está contraindicado. Los datos relacionados con teratogenicidad y efectos sobre el desarrollo postnatal y la conducta después del tratamiento con benzodiacepinas son inconsistentes. Existe evidencia de algunos estudios iniciales con otros miembros de la clase de benzodiacepinas de que la exposición en el útero podría estar asociada con malformaciones. Los estudios posteriores con medicamentos de la clase de las benzodiacepinas no han proporcionado evidencia clara de ningún tipo de defecto.

Los niños expuestos a las benzodiacepinas durante finales del tercer trimestre de embarazo o durante el trabajo de parto han reportado el síndrome de hipotonía infantil o síntomas de abstinencia neonatal (disminución de los movimientos fetales, disminución de la frecuencia cardíaca, problemas de succión). Si alprazolam se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma alprazolam, deberá evaluarse para establecer el posible peligro para el feto.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deseen quedarse embarazadas o que sospechen que pudieran estarlo que contacten con su médico.

Lactancia.

El uso de alprazolam está contraindicado en madres lactantes. Los niveles de benzodiacepinas, incluido alprazolam, en la leche materna son bajos. Sin embargo, no se recomienda lactar mientras se estén utilizando benzodiacepinas.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas.

El uso de alprazolam puede disminuir la atención, alterar la capacidad de reacción y función muscular, producir somnolencia, amnesia o sedación. Especialmente al inicio del tratamiento o incremento de dosis. No se aconseja conducir vehículos ni manejar maquinaria, o alguna función que requiere atención y concentración hasta comprobar que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Los periodos de sueño insuficientes pueden incrementar el deterioro del estado de alerta. El efecto sedante se puede potenciar al tomar alprazolam en combinación con alcohol.

4.8 Efectos adversos.

Los eventos adversos, si ocurren, generalmente se observan al inicio del tratamiento y usualmente desaparecen con la utilización continua del medicamento o la disminución de la dosis.

Los efectos adversos asociados con el tratamiento con alprazolam en pacientes que participan en estudios clínicos controlados y con experiencia posterior a la comercialización fueron los siguientes:

Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10 000 a <1/1 000	Muy raro <1/10 000	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos endocrinos						Hiperprolactinemia*
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Disminución del apetito				
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Estado de confusión, desorientación, disminución de la libido, ansiedad, insomnio, nerviosismo*, incremento de	Manía* (ver sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de utilización), alucinaciones*, ira*, agitación*,			Hipomanía*, agresión*, hostilidad*, pensamiento anormal*, hiperactividad psicomotora*, abuso del medicamento

Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10 000 a <1/1 000	Muy raro <1/10 000	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
		la libido*	dependencia al medicamento			
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, hipersomnio, letargo, temblor	Amnesia			Desequilibrio del sistema nervioso autónomo*, distonía*
Trastornos oculares		Visión borrosa				
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, boca seca	Náuseas				Trastorno gastrointestinal*
Trastornos hepato biliares						Hepatitis*, función hepática anormal*, ictericia*
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		Dermatitis*				Angioedema*, reacción de fotosensibilidad*
Trastornos óseos, del tejido conectivo y musculoesqueléticos			Debilidad muscular			
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia*			Retención urinaria*
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas		Disfunción sexual*	Menstruación irregular*			
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Fatiga, irritabilidad		Síndrome de abstinencia*			Edema periférico*
Pruebas complementarias		Disminución de peso, aumento de peso				Aumento de la presión intraocular*

*RA identificadas posterior a su comercialización.

En muchos de los reportes de casos espontáneos de efectos adversos sobre la conducta, los pacientes estaban recibiendo otros medicamentos que actúan sobre el SNC de manera concomitante y/o fueron descritos como pacientes que presentaban condiciones psiquiátricas subyacentes. Los pacientes que presentaban trastorno límite de la personalidad, antecedentes previos de violencia o conductas agresivas o abuso de alcohol o sustancias podrían estar en riesgo de dichos eventos. Se han reportado actos de

irritabilidad, hostilidad e ideas intrusivas durante la interrupción de alprazolam en pacientes con trastorno de estrés postraumático.

4.9 Sobredosis.

Los síntomas de sobredosis con alprazolam son extensiones de su acción farmacológica e incluyen somnolencia, habla mal articulada, descoordinación motora, coma y depresión respiratoria. Las secuelas serias son raras a menos que otros medicamentos y/o etanol se hayan estado ingiriendo de forma concomitante. El tratamiento de la sobredosis principalmente es el soporte de la función respiratoria y cardiovascular. El valor de la diálisis no se ha determinado. Flumazenil se puede utilizar como adyuvante para el manejo de la función respiratoria y cardiovascular asociada con la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

5.1. Datos de seguridad preclínicos.

Mutagénesis.

Alprazolam no fue mutagénico en la prueba in vitro de Ames. Alprazolam no produjo aberraciones cromosómicas en ensayos in vivo con micronúcleos en ratas a dosis de prueba altas de hasta 100 mg/kg, que equivalen a 500 veces la dosis máxima recomendada diaria para humanos de 10 mg/día.

Carcinogenesis.

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

Fertilidad.

Alprazolam no afectó la fertilidad en ratas a dosis de hasta 5 mg/kg/día, que corresponde a 25 veces la dosis diaria máxima recomendada para los humanos de 10 mg/día.

Efectos oculares.

Cuando las ratas fueron tratadas oralmente con alprazolam a 3, 10 y 30 mg/kg/día (15 a 150 veces la dosis diaria máxima recomendada para los humanos de 10 mg/día) durante 2 años, se observó una tendencia a un aumento relacionado con la dosis en el número de cataratas (hembras) y vascularización en la córnea (machos). Estas lesiones no aparecieron sino hasta después de los 11 meses de tratamiento.

Efecto de los medicamentos anestésicos y sedantes.

La investigación no clínica ha demostrado que la administración de anestésicos y sedantes que bloquean los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y / o potencian la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA) puede aumentar la muerte celular neuronal en el cerebro y producir déficits a largo plazo en la cognición y el comportamiento de animales juveniles cuando se administra durante el período de desarrollo máximo del cerebro. Según las comparaciones entre especies no clínicas, se cree que la ventana de vulnerabilidad del cerebro a estos efectos se correlaciona con exposiciones humanas en el tercer trimestre del embarazo hasta el primer año de vida, pero puede extenderse hasta aproximadamente los 3 años de edad. Si bien hay información limitada de este efecto con alprazolam, dado que el mecanismo de acción incluye la potenciación de la actividad de GABA, puede tener un efecto similar. La relevancia de estos hallazgos no clínicos para el uso humano es desconocida.