



DOCUMENTO DE PRODUCTO LOCAL

Título del documento del producto: Alprazolam Tabletas
Documento de producto No: CDS versión 8.0 version 1.4 CR PAN
Fecha de la última revisión: 12 de diciembre de 2013
Reemplaza a: 14 de octubre de 2013

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TAFIL, TAFIL AP

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta de liberación inmediata contiene 0,5 mg y 1 mg de alprazolam. Las tabletas de liberación inmediata de 0.5mg y 1 mg contienen además, 96mg de lactosa y 6 mg de almidón de maíz.

Cada tableta de liberación prolongada (AP) contiene 0,5 mg y 1 mg de alprazolam. Las tabletas de liberación prolongada (AP) de 0,5 mg y 1 mg contienen además, 221,7 mg de lactosa.

3. PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA

Tabletas de liberación inmediata, tabletas de liberación prolongada.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alprazolam está indicado para el tratamiento de:

- La ansiedad
- Trastornos de pánico

4.2. Posología y método de administración

Posología

Tabletas divisibles de TAFIL: La dosificación óptima debe ser definida individualmente, basado en la gravedad de los síntomas y en la respuesta individual del paciente. En caso de efectos adversos, graves con la dosis inicial, será necesario reducir la misma.

En pocos pacientes que requieren una dosis más alta, la dosificación debe ser incrementada gradualmente, comenzando con una dosis alta por la noche, para evitar efectos adversos. En general, los pacientes que anteriormente no han tomado agentes psicotrópicos, necesitarán una dosis más baja, en comparación con los que previamente han sido tratados con tranquilizantes, antidepresivos o hipnóticos o en comparación con alcohólicos crónicos.

Para evitar el desarrollo ataxia y sobredosación, es recomendable utilizar la dosis eficaz más baja. Esto es particularmente importante en pacientes ancianos y/o debilitados.

Tabletas TAFIL Acción Prolongada: Si los comprimidos de liberación prolongada de alprazolam deben suministrarse una vez al día, es preferible administrar la dosis por la mañana. Las tabletas deben tomarse intactas; no se deben mascar, moler o romper.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de alprazolam en niños y adolescentes menores de 18 años de edad; por lo que no se recomienda el uso de alprazolam.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA ANSIEDAD

TAFIL Tabletas

Dosis de inicio habitual: varía de 0.25 mg a 0.5 mg tres veces al día.

Dosis habitual: La dosis puede incrementarse para ajustarse a las necesidades del paciente hasta una dosis diaria máxima de 4 mg dividida en múltiples administraciones.

TAFIL Tabletas de Acción Prolongada

Dosis habitual de inicio: 1 mg al día, dividido en más de 1 ó 2 administraciones.

Dosis habitual: La dosis puede aumentar hasta ajustarse a las necesidades del paciente a una dosis diaria máxima de 4 mg, dividida en 1 ó 2 administraciones.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE TRASTORNOS DE PÁNICO

TAFIL Tabletas

Dosis habitual de inicio: Varía de 0.5 mg a 1 mg a la hora de acostarse.

Dosis habitual: La dosis debe ser ajustada de acuerdo con la respuesta del paciente. El aumento máximo de la dosis debe ser 1 mg cada 3 a 4 días. Se pueden administrar más dosis hasta alcanzar 3 ó 4 administraciones diarias.

TAFIL Tabletas de Acción Prolongada

Dosis habitual de inicio: 0.5 mg a 1 mg a la hora de acostarse.

Dosis habitual: La dosis debe ser ajustada de acuerdo con la respuesta del paciente. La dosis debe ser dividida en 1 a 2 administraciones diarias. El incremento máximo de la dosis debe ser 1 mg cada 3 a 4 días.

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

TRATAMIENTO DE PACIENTES GERIÁTRICOS O DEBILITADOS

TAFIL Tabletas

Dosis habitual de inicio: 0.25 mg 2 a 3 veces al día.

Dosis habitual: En caso necesario, se puede incrementar la dosis gradualmente, dependiendo de la tolerancia.

TAFIL Tabletas de Acción Prolongada

Dosis habitual de inicio: 0.5 mg a 1 mg al día, dividido en 1 ó 2 administraciones.

Dosis habitual: 0.5 mg a 1 mg al día, se puede aumentar gradualmente en caso necesario, dependiendo de la tolerancia.

La dosis de inicio se puede reducir si se presentan efectos secundarios.

INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO

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

La dosis debe ser reducida gradualmente. Es aconsejable disminuir la dosis diaria de TAFIL con disminuciones máximas de 0.5 mg cada tres días. En algunos pacientes, puede ser necesario reducir la dosis de forma más gradual (Consulte la [Sección 4.4](#) Advertencias y precauciones especiales de uso).

El tratamiento debe ser tan corto como sea posible. El paciente debe ser valorado nuevamente con regularidad y evaluar la necesidad de un tratamiento prolongado, ciertamente cuando los síntomas del paciente son más leves y podría no requerir tratamiento

con medicamentos. El período general del tratamiento no debe exceder de 8 a 12 semanas, incluyendo el proceso de reducción gradual.

En ciertos casos, puede ser necesario prolongar el período al tratamiento. Sin embargo, esto únicamente se hace después de que un especialista ha reevaluado al paciente.

Método de administración

DIRECTRICES PARA EL USO DE TAFIL TABLETAS DE ACCIÓN PROLONGADA

Con los comprimidos de TAFIL Acción Prolongada, la liberación de alprazolam se demora. Los comprimidos no deben ser masticados ni triturados. Estos deben ser tragados enteros.

Pacientes con insuficiencia respiratoria: Se recomienda administrar dosis menores a pacientes con insuficiencia respiratoria crónica por el riesgo asociado a depresión respiratoria.

4.3. Contraindicaciones

Alprazolam está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas, alprazolam o cualquier componente de las formulaciones de estos productos. El alprazolam se encuentra contraindicado en los siguientes padecimientos: Miastenia grave, insuficiencia respiratoria severa, insuficiencia hepática severa, glaucoma de ángulo estrecho y la apnea del sueño.

4.4. Advertencias especiales y precauciones de utilización

La administración concomitante de benzodiazepinas y opioides puede provocar una sedación profunda, depresión respiratoria, coma y la muerte. Limite la dosis y su duración al mínimo requerido¹⁷.

Disfunción hepática y renal

Se recomienda tener precaución cuando se están tratando pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve o moderada.

Depresión/Ansiedad

En pacientes con depresión mayor o ansiedad asociada a depresión, las benzodiazepinas y agentes similares a benzodiazepinas no deben ser prescritos solos para tratar la depresión ya que pueden precipitar o aumentar el riesgo de suicidio. Por tanto, el alprazolam debe ser usado con cautela y la dosis prescrita debe ser limitada en pacientes con signos y síntomas de un desorden depresivo o tendencias suicidas.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia del alprazolam no han sido establecidas en niños y adolescentes menores de 18 años; por tanto, no se recomienda el uso de alprazolam.

Adultos mayores

Las benzodiazepinas y productos relacionados deben ser usados con precaución en adultos mayores, debido al riesgo de sedación y/o debilidad musculoesquelética que puede promover caídas, generalmente con serias consecuencias en esta población.

Se recomienda seguir el principio general de utilizar la dosis efectiva más baja en adultos mayores y/o pacientes debilitados para descartar el desarrollo de ataxia o sobre-sedación (ver sección 4.2). Se recomienda también utilizar una dosis menor en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica por el riesgo de depresión respiratoria.

Las benzodiazepinas deben ser utilizadas con extrema cautela en pacientes con antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas (ver sección 4.5).

Dependencia

El uso de benzodiazepinas puede conllevar al desarrollo de dependencia física o emocional hacia estos productos. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; también es mayor en pacientes con antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas. Puede producirse farmacodependencia en dosis terapéuticas y/o en pacientes sin factores de riesgo individualizados. Hay un aumento en el riesgo de farmacodependencia con el uso combinado de varias benzodiazepinas independientemente de su indicación ansiolítica o hipnótica. También se han reportado casos de abuso.

Síntomas de abstinencia: Una vez se ha desarrollado la dependencia física, la terminación abrupta del tratamiento puede estar acompañada de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir en dolor de cabeza, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, agitación, confusión, irritabilidad e insomnio. En casos severos, pueden aparecer los siguientes síntomas: desentendimiento, despersonalización, hiperacusia, adormecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, ruido y contacto físico, alucinaciones o crisis epilépticas (ver sección 4.2).

Durante la interrupción del tratamiento con alprazolam, la dosis debe ser reducida lentamente para mantener las buenas prácticas médicas. Se sugiere disminuir la dosis diaria de alprazolam en no más de 0,5 mg cada tres días. Algunos pacientes incluso pueden requerir una reducción de dosis más lenta.

Rebote de insomnio y ansiedad: al terminar el tratamiento puede presentarse un síndrome transitorio en el que los síntomas que llevan al tratamiento con una benzodiazepina vuelven a presentarse de manera aumentada. Puede estar acompañado de otras reacciones incluyendo cambios de humor, ansiedad o perturbaciones del sueño y agitación. Dado que el riesgo de los fenómenos de abstinencia/rebote son mayores después de una interrupción abrupta del tratamiento, se recomienda que disminuir la dosis gradualmente en no más de 0,5 mg cada tres días. Algunos pacientes incluso pueden requerir una reducción de dosis más lenta.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser tan corta como sea posible (ver sección 4.2) según la indicación, pero no debe exceder ocho a doce semanas incluyendo el proceso de interrupción. La extensión más allá de esos periodos no debe realizarse sin reevaluar la situación.

Puede ser útil informar al paciente cuando se inicia el tratamiento que éste debe ser de duración limitada y explicar de manera precisa cómo la dosis debe ser disminuida progresivamente. Además, es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad del fenómeno de rebote, con tal de minimizar la ansiedad en caso de que ocurran estos síntomas mientras se está interrumpiendo el tratamiento con el medicamento. Hay indicios, en el caso de las benzodiazepinas con una corta duración de acción, de que el fenómeno de abstinencia puede manifestarse durante el intervalo de dosificación, especialmente cuando la dosis es alta. Cuando se utilizan las benzodiazepinas con una larga duración de acción, es importante advertir en contra de cambiar a una benzodiazepina de corta duración de acción, ya que se pueden desarrollar síntomas de abstinencia.

Amnesia

Las benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada. Esta condición ocurre con mayor frecuencia varias horas después de ingerir el producto y, por tanto, los pacientes deben asegurarse de poder dormir sin interrupciones por 7-8 horas para reducir este riesgo (ver sección 4.8).

Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Se sabe que ocurren reacciones como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, furia, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros efectos adversos relacionados con el comportamiento, cuando se utilizan benzodiazepinas. Si esto ocurre, se debe discontinuar el uso del producto medicinal. Es más probable que estas reacciones ocurran en niños y adultos mayores.

Tolerancia

Puede desarrollarse cierta pérdida de eficacia de los efectos hipnóticos de las benzodiazepinas después de su uso repetido durante pocas semanas.

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

Las benzodiazepinas no se recomiendan para el tratamiento primario de la psicosis.

Las tabletas de alprazolam contienen **lactosa**. Pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia de la lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las benzodiazepinas producen efectos depresivos aditivos sobre el sistema nervioso central (SNC), incluida la depresión respiratoria, cuando se coadministran con opioides, el alcohol u otros medicamentos que producen depresión del SNC. (Ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**)¹⁷

Puede ocurrir aumento del efecto de depresión central en casos de uso concomitante con antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, agentes antidepresivos, analgésicos narcóticos, fármacos antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes. En el caso de los analgésicos narcóticos, también puede producirse un aumento de la euforia que conduce a un aumento de la dependencia psíquica.

Las interacciones farmacocinéticas pueden ocurrir cuando alprazolam se administra con fármacos que interfieren con su metabolismo.

Inhibidores de CYP3A

Los compuestos que inhiben algunas enzimas hepáticas (particularmente citocromo P4503A4) pueden aumentar la concentración de alprazolam e incrementar su actividad. Los datos de estudios clínicos con alprazolam, los estudios in vitro con alprazolam y estudios clínicos con fármacos metabolizados de forma similar al alprazolam proporcionan evidencia de diversos grados de interacción y posible interacción con alprazolam para una serie de fármacos. Basándose en el grado de interacción y el tipo de datos disponibles, se generaron las siguientes recomendaciones:

- La coadministración de alprazolam con ketoconazol, itraconazol u otra clase de antimicóticos del tipo azol no se recomienda.
- La coadministración de nefazodona o fluvoxamina aumenta el ABC de alprazolam en aproximadamente el doble. Se recomienda precaución y considerar 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

Inductores de CYP3A4

Dado que el alprazolam es metabolizado por el CYP3A4, los inductores de esta enzima pueden aumentar el metabolismo del alprazolam. Las interacciones que implican inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir) y alprazolam son complejas y dependientes del tiempo [1, 2]. A corto plazo, dosis bajas de ritonavir producen gran deterioro de la depuración de alprazolam, prolongando su vida media de eliminación y aumentando los efectos clínicos. Sin embargo, tras la exposición prolongada a ritonavir, la inducción de CYP3A compensó esta inhibición. Esta interacción requiere de un ajuste de dosis o interrupción de alprazolam.

Digoxina

Se han reportado aumentos en las concentraciones de digoxina cuando se administró alprazolam, especialmente en los ancianos (> 65 años de edad). Por lo tanto, los pacientes

que reciben alprazolam y digoxina deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas relacionados con la toxicidad de digoxina [14].

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos relacionados con teratogenicidad y efectos sobre el desarrollo postnatal y la conducta después del tratamiento con benzodiazepinas son inconsistentes. Gran cantidad de datos basados en estudios de cohortes indican que la exposición durante el primer trimestre a la benzodiazepina no está asociada con un aumento en el riesgo de malformaciones mayores. Sin embargo, algunos estudios epidemiológicos tempranos caso-control han encontrado un doble riesgo de fisuras orales.

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

Cuando el tratamiento debe ser administrado por razones médicas durante la última parte del embarazo, incluso a dosis bajas se puede observar síndrome del niño hipotónico como hipotonía axial, problemas de succión que conducen a un bajo aumento de peso. Estos signos son reversibles, pero pueden durar de 1 a 3 semanas, de acuerdo con la vida media del producto. A altas dosis, puede aparecer depresión respiratoria o apnea e hipotermia en el recién nacidos. Por otra parte, los síntomas de abstinencia neonatal con hiperexcitabilidad, agitación y temblor pueden observarse unos días después del nacimiento, incluso si no se observa síndrome de niño hipotónico. La aparición de síntomas de abstinencia después del nacimiento depende de la vida media de la sustancia.

Alprazolam no debe usarse durante el embarazo a menos que la condición clínica de la mujer requiera tratamiento con alprazolam. Si se usa alprazolam durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma alprazolam, se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto.

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

Lactancia

Los niveles de benzodiazepinas, incluido alprazolam, en la leche materna son bajos [4]. Sin embargo, no se recomienda lactar mientras se estén utilizando benzodiazepinas.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

La sedación, la amnesia, la alteración de la concentración y la alteración de la función muscular pueden afectar negativamente la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si el

paciente no duerme lo suficiente, la probabilidad de la disminución de vigilia puede aumentar (ver sección 4.5).

Estos efectos son potenciados por el alcohol (ver sección 4.5).

Los pacientes deben ser advertidos acerca de operar vehículos de motor o realizar otras actividades peligrosas mientras toma TAFIL®.

Este medicamento puede afectar la función cognitiva y puede afectar la capacidad del paciente para conducir con seguridad. Cuando se prescribe este medicamento, se debe indicar a los pacientes que:

- Es probable que el medicamento afecte su capacidad para conducir.
- No conduzca hasta que sepa cómo le afecta el medicamento.

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 la experiencia post comercialización son los siguientes:

Tabla de reacciones adversas [15]

Clase de sistema u órgano	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1 000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10 000 to < 1/1 000	Muy raro < 1/10 000	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos endocrinas						Hiperprolactinemia* [5,6]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Pérdida del apetito				
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Estado de confusión, desorientación [11], disminución de la libido [11], ansiedad, insomnio, nerviosismo, aumento de la libido*	, Manía* [11] (ver sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de utilización), alucinaciones*, rabia*, , agitación*,			Hipomanía* [11], agresión*, hostilidad*, pensamiento anormal*, hiperactividad psicomotora*
Trastornos del sistema nervioso	Sedación, somnolencia. ataxia, alteraciones de	Trastornos del equilibrio [11], coordinación anormal, alteración	Amnesia,			Desequilibrio del sistema nervioso autónomo*, distonía*

Tabla de reacciones adversas [15]

Clase de sistema u órgano	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1 000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10 000 to < 1/1 000	Muy raro < 1/10 000	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
	la memoria, disartria, mareos, cefaleas	de la atención, hipersomnía [11], letargo [11], temblor				
Trastornos oculares		Visión borrosa				
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus			
Trastornos cardíacos			Taquicardia			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		Congestión nasal, hiperventilación				
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento [11], Sequedad de boca [11]	Náuseas [11]				Trastorno gastrointestinal*
Trastornos hepatobiliares						Hepatitis* [11], función hepática anormal*, ictericia*
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Dermatitis*				Angioedema* [13], reacción de fotosensibilidad* [14]
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos			Debilidad muscular*			
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia*,			Retención urinaria*
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama		Disfunción sexual *	Menstruación irregular*			
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga, irritabilidad					Edema periférico* [13]
Investigaciones		Pérdida de peso, aumento de peso				Aumento de la presión intraocular*

*RAM identificada post-comercialización

Otros efectos adversos reportados son rigidez muscular, incremento de la salivación, hipotensión e infecciones en las vías respiratorias superiores.

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

Al igual que con otras benzodiazepinas, la sobredosis no debe representar una amenaza para la vida a menos que se combine con otros depresores del SNC (incluyendo el alcohol). En el tratamiento de la sobredosis con cualquier medicamento, debe tenerse en cuenta que se han tomado múltiples agentes.

Después de la sobredosis con benzodiazepinas orales, se puede inducir vómito (dentro de 1 hora) si el paciente está consciente o se realiza un lavado gástrico con la vía aérea protegida si el paciente está inconsciente. Si no hay ventaja en vaciar el estómago, se debe administrar carbón activado para reducir la absorción.

Se debe prestar especial atención a las funciones respiratorias y cardiovasculares en los cuidados intensivos.

La sobredosis de benzodiazepinas suele manifestarse por grados de depresión en el sistema nervioso central que van desde somnolencia hasta coma. En casos leves, los síntomas incluyen somnolencia, confusión mental y letargo, en casos más graves, los síntomas pueden incluir ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, raramente coma y muy raramente la muerte.

Flumazenil puede ser útil como un antídoto.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas

Grupo farmacoterapéutico: derivados de benzodiazepina, Código ATC: N05BA12.

La biodisponibilidad y farmacocinética del alprazolam consecutivas a la administración de tabletas TAFIL[®] AP son las mismas que con tabletas TAFIL[®], con la excepción de una tasa más lenta de absorción. La tasa de absorción más lenta deriva en una concentración plasmática pico que es aproximadamente la mitad de la observada con una dosis equivalente de tabletas TAFIL[®]. La concentración plasmática pico de alprazolam se presenta entre 5 y 11 horas después de la toma, lo cual obedece al hecho de que la concentración plasmática de alprazolam permanece relativamente constante durante dicho período de tiempo. La

farmacocinética es lineal hasta una dosis de 10 mg, con concentraciones proporcionales a la dosis a lo largo de este rango. La similitud de vidas medias de eliminación y de concentraciones metabólicas consecutivas a la administración de tabletas TAFIL[®] y de tabletas TAFIL[®] AP indica que el metabolismo y la eliminación del alprazolam son los mismos en ambas formas de dosificación. Las concentraciones pico y valle en estado estable, tras la administración de tabletas TAFIL[®] AP cada 12 horas, son iguales a las observadas consecutivamente a la administración de dosis diarias equivalentes de tabletas TAFIL[®] dadas cuatro veces al día.

Se ha encontrado que la vida media de eliminación plasmática del alprazolam tiene una media de aproximadamente 11.2 horas (rango: 6.3 - 26.9 horas) en adultos sanos. El alprazolam y sus metabolitos son excretados primordialmente en la orina. Los metabolitos predominantes son: alfa-hidroxi-alprazolam, 4-hidroxi alprazolam, y una benzofenona derivada del alprazolam. El metabolito benzofenónico es esencialmente inactivo. Los niveles plasmáticos de estos metabolitos son extremadamente bajos. Empero, sus vidas medias parecen ser del mismo orden de magnitud que la del alprazolam.

El alprazolam no afectó los niveles de protrombina o de warfarina plasmática en voluntarios masculinos a quienes se administró warfarina sódica oralmente.

In vitro, el alprazolam está ligado (80%) a proteínas séricas humanas. Cuando se administró alprazolam-14C a ratonas embarazadas aparecieron materiales relacionados con el fármaco uniformemente distribuidos en el feto, con una concentración de 14C aproximadamente igual a la sanguínea y musculoesquelética de la madre. Debido a su similitud a otras benzodiazepinas, se supone que el alprazolam experimenta circulación transplacentaria y que es excretado en la leche humana.

Se han reportado cambios en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de benzodiazepinas en una variedad de padecimientos, incluyendo alcoholismo, función hepática deteriorada y función renal deteriorada. Se han demostrado cambios también en pacientes geriátricos. En sujetos ancianos sanos se ha observado un promedio de vida media del alprazolam de 16.3 horas (rango: 9.0 - 26.9 horas, n=16), en comparación con 11.0 horas (rango: 6.3 - 15.8 horas, n=16) en sujetos adultos sanos. La co-administración de anticonceptivos orales a mujeres sanas incrementó la vida media del alprazolam en relación con la de mujeres control sanas (media: 12.4 horas, n=11 vs. 9.6 horas, n=9). Resultante de la co-administración de cimetidina a los mismos adultos sanos, hubo una prolongación del promedio de la vida media del alprazolam de 12.4 horas (rango: 7.2 - 18.4 horas, n=9) a 16.6 horas (rango: 10.0 -24.3 horas, n=9). En pacientes con padecimiento hepático alcohólico la vida media del alprazolam varió de 5.8 a 65.3 horas (media: 19.7 horas, n=17), en comparación con las entre 6.3 y 26.9 horas (media: 11.4 horas, n=17) en sujetos sanos. En un grupo de sujetos obesos la vida media del alprazolam varió de 9.9 a 40.4 horas (media: 21.8 horas, n=12), contra entre 6.3 y 15.8 horas (media: 10.6 horas, n=12) en sujetos sanos.

5.2 Datos de seguridad preclínicos

Mutagénesis, Carcinogénesis, Fertilidad y Efectos Oculares

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 100 mg/kg, que equivalen a 500 veces la dosis máxima recomendada diaria para humanos de 10 mg/día.

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).

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.

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 cornea (machos). Estas lesiones no aparecieron sino hasta después de los 11 meses de tratamiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Precauciones especiales de almacenamiento

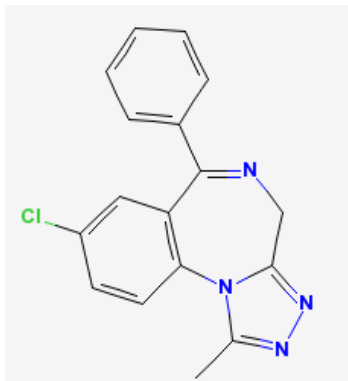
El Tafil en sus diferentes presentaciones se debe almacenar en su envase original a una temperatura inferior a los 30 °C.

6.2 Estructura química y nombre

Nombre Químico:

8-cloro-1-metil-6-fenil-4*H*-s-triazolo [4,3- α] [1,4] benzodiazepina

Fórmula Estructural:



7. REFERENCIAS

1. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Durol AL, Daily JP, Graf JA, Mertzanis P, Hoffman JL, Shader RI. Alprazolam-ritonavir interaction: implications of product labeling. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:335-341.
2. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Daily JP, Harmatz JS, Shader RI. Extensive impairment of triazolam and alprazolam clearance by short-term low-dose ritonavir: the clinical dilemma of concurrent inhibition and induction (editorial). *Journal Clin Psychopharmacol* 1999;19:293-296.
3. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reproductive Toxicology* 1994;8:461-475.
4. Oo CY, Kuhn RJ, Desai N, Wright CE, McNamara PJ. Pharmacokinetics in lactating women: prediction of alprazolam transfer into milk. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40:231-236.
5. Shioiri T, Kita N, Takahashi S. Two cases of alprazolam-induced hyperprolactinemia in patients with panic disorder. *Int Clin Psychopharmacology* 1996;11:149-152.
6. Zemishlany Z, McQueeney R, Gabriel SM, Davidson M. Neuroendocrine and monoaminergic responses to acute administration of alprazolam in normal subjects. *Neuropsychobiology* 1990;23:124-128.
7. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: psychosis and anxiety. In Goodman and Gilman's *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*, 9th edition. Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE eds. McGraw-Hill, New York, 1995.
8. Hobbs WR, Rall TW, Verdoorn TA. Hypnotics and sedatives; ethanol. . In Goodman and Gilman's *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*, 9th edition. Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE eds. McGraw-Hill, New York, 1995.
9. Gaudreault P, Guay J, Thivierge RL, Verdy I. Benzodiazepine poisoning: clinical and pharmacological considerations and treatment. *Drug Safety* 1991;6:247-265.
10. The flumazenil in benzodiazepine intoxication multicenter study group. Treatment of benzodiazepine overdose with flumazenil. *Clinical Therapeutics* 1992;14:978-995.
11. 2.5 Clinical Overview to Support Revisions to the Alprazolam Product Labeling dated 03 December 2010.
12. Monograph FDA Xanax alprazolam USP
13. Monograph AGEMED Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios Alprazolam
14. 2.5 Clinical Overview to Support Revisions to the Alprazolam Product Labeling dated July 2013.

15. 2.5 Clinical Overview to Support Revisions to the Alprazolam Product Labeling dated December 2013

16. A6131024 Phase 1 ICH Study Report: Open-Label Randomized, Single-Dose, 2-Way Crossover Bioequivalence Study Comparing a New Alprazolam Sublingual Tablet Formulation to a Reference Alprazolam Immediate Release Tablet.

17. UK Xanax SmPC version XX Abril de 2016

18. Belgium Xanax SmPC versión Mayo de 2016