



## DOCUMENTO DE PRODUCTO LOCAL

Título del documento del producto: Alprazolam tabletas y solución oral en gotas  
Documento de producto No: CDS versión 9.0  
Fecha de la última revisión: 31 de mayo de 2017; 1.3 CR PAN  
Reemplaza a: 12 de diciembre de 2013; 1.2 CR PAN

### 1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

TAFIL, TAFIL AP, TAFIL SOLUCIÓN ORAL EN GOTAS, TAFIL SL

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta de liberación inmediata (IR) contiene 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, o 2 mg de alprazolam. Las tabletas de liberación inmediata de 0,5 mg y 1 mg contienen además 96 mg de lactosa y 6 mg de almidón de maíz.

Cada tableta de liberación prolongada (AP) contiene 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, o 3 mg de alprazolam. Las tabletas de liberación prolongada de 0,5 mg y 1 mg contienen además 221,7 mg de lactosa.

Cada tableta sublingual (SL) contiene 0,5 mg o 1 mg de alprazolam.

La solución oral en gotas contiene 0,75 mg/mL de alprazolam.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas de liberación inmediata, tabletas de liberación prolongada, tabletas sublinguales, solución oral en gotas

### 4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Alprazolam está indicado para el tratamiento de:

- La ansiedad
- 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 psicotrópicos requerirán dosis un poco menores que los que se han tratado previamente con tranquilizantes, antidepresivos o hipnóticos menores. 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 sobredosificación.

### Alprazolam Tabletas AP:

Alprazolam tabletas AP se puede administrar una vez al día, preferiblemente en las mañanas<sup>12</sup>. Las tabletas se deben tomar intactas; no se deben masticar, triturar o romper.

Las recomendaciones de dosificación para alprazolam tabletas AP se basan en el perfil farmacocinético comparable en personas normales que reciben alprazolam tabletas IR tres veces o cuatro veces al día y en las que reciben alprazolam tabletas AP dos veces al día.

### Alprazolam Tabletas SL:

Las recomendaciones de dosificación para alprazolam tabletas SL se basan en un perfil de farmacocinética comparable en sujetos normales a los que se administró alprazolam tabletas IR y alprazolam tabletas SL<sup>16</sup>. Para los pacientes que requieren dosis que no pueden manejarse con alprazolam tabletas SL, se recomienda el uso de alprazolam tabletas IR o la formulación en solución oral.

Alprazolam tabletas SL debe ponerse bajo la lengua por al menos dos minutos. Debe permitirse que las tabletas se desintegren completamente bajo la lengua antes de tragar. Alprazolam tabletas SL no debe dividirse, masticarse ni tragarse<sup>16</sup>.

### Alprazolam Solución Oral en Gotas:

Las recomendaciones de dosificación son las mismas de alprazolam tabletas IR. La concentración de la formulación en gotas es 0,75 mg/mL.

### Duración del Tratamiento:

Los datos disponibles respaldan la utilización por hasta 6 meses para la ansiedad y la depresión y por hasta 8 meses en el tratamiento del trastorno de pánico.

### 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 para su uso**)

Utilización Pediátrica:

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

<b>Posología</b>				
	<b>Alprazolam Tabletas IR / Alprazolam Tabletas SL / Alprazolam Solución Oral en Gotas</b>		<b>Alprazolam Tabletas AP</b>	
<b>Indicación o Población</b>	<b>Dosis de Inicio Usual</b> (si se presentan efectos secundarios, se debe disminuir la dosis)	<b>Intervalo de Dosis Usual</b>	<b>Dosis de Inicio Usual</b> (si se presentan efectos secundarios, se debe disminuir la dosis)	<b>Intervalo de Dosis Usual</b>
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	1 mg al día en una o dos dosis	0,5 a 4 mg al día, en una o dos dosis
Trastornos de Pánico	0,5 a 1,0 mg administrados al momento de acostarse o 0,5 mg tres veces al día	La dosis se debe ajustar a la 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 ± 2,27 mg, con pacientes ocasionales que requerían un máximo de 10 mg/día.]	0,5 a 1,0 mg administrados al momento de acostarse o 0,5 mg dos veces al día	La dosis se debe ajustar a la respuesta del paciente, con incrementos no mayores de 1 mg/día cada 3 a 4 días.  [En los estudios clínicos la dosis de mantenimiento media fue entre 5 y 6 mg/día, administrados como una única dosis al día o dividida en dos dosis al día con pacientes ocasionales que necesitaron hasta 10 mg/día].

<b>Posología</b>				
	<b>Alprazolam Tabletas IR / Alprazolam Tabletas SL / Alprazolam Solución Oral en Gotas</b>		<b>Alprazolam Tabletas AP</b>	
<b>Indicación o Población</b>	<b>Dosis de Inicio Usual</b> (si se presentan efectos secundarios, se debe disminuir la dosis)	<b>Intervalo de Dosis Usual</b>	<b>Dosis de Inicio Usual</b> (si se presentan efectos secundarios, se debe disminuir la dosis)	<b>Intervalo de Dosis Usual</b>
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.	0,5 a 1 mg al día en una o dos dosis	0,5 a 1 mg/día; se pueden aumentar gradualmente si se requiere y tolera.

#### 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 y precauciones especiales para su uso**

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 requerido<sup>17</sup>.

Se recomienda precaución cuando se están tratando de pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática.

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 y es mayor en pacientes con antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas.

Se han presentado síntomas de abstinencia después de la disminución rápida o interrupción abrupta de las benzodiazepinas incluido alprazolam. Estos pueden variar entre disforia leve e insomnio hasta síndromes mayores que pueden incluir calambres abdominales y musculares, vómito, sudoración, temblor y 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**)

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 psicotrópico para el tratamiento de pacientes depresivos o de pacientes para los que existe una razón para esperar ideas o planes suicidas ocultos.

El contenido de etanol en la solución oral en gotas puede producir un resultado positivo en pruebas de dopaje, por lo que se recomienda tomarlo en cuenta.

#### Advertencias sobre los excipientes

Lactosa: Los comprimidos de alprazolam contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **4.5. Interacción con otros productos medicinales 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**)<sup>17</sup>

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:

- La coadministración de alprazolam con ketoconazol, itraconazol u otra clase de antimicóticos del tipo azol no se recomienda.
- 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 VIH (por ejemplo ritonavir) y alprazolam son complejas y dependientes del tiempo<sup>1,2</sup>. Las dosis bajas de ritonavir producen gran deterioro de 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 esta inhibición. Esta interacción requiere un ajuste de la dosis o interrupción de alprazolam.
- Se han informado concentraciones aumentadas de digoxina cuando se administra alprazolam, especialmente en ancianos (> 65 años de edad). Los pacientes que reciben alprazolam y digoxina deben por lo tanto monitorearse en busca de signos y síntomas relacionados con la toxicidad de la digoxina<sup>14</sup>.

#### **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. Existe evidencia de algunos estudios iniciales con otros miembros de la clase de benzodiazepinas de que la exposición en el útero puede estar asociada con malformaciones. Los estudios posteriores con medicamentos de la clase de las benzodiazepinas no han proporcionado evidencia clara de ningún tipo de defecto. Los niños expuestos a las benzodiazepinas durante finales del tercer trimestre de embarazo o durante el trabajo de parto han reportado la presencia del síndrome de hipotonía infantil o síntomas de abstinencia neonatal<sup>3</sup>. Si alprazolam se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma alprazolam, la paciente deberá evaluarse para establecer el posible peligro para el feto.

##### Lactancia

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

#### **4.7. Efectos sobre la habilidad para manejar y usar máquinas**

Los pacientes deberán advertirse sobre la utilización de alprazolam mientras conducen vehículos automotores o participan en actividades peligrosas hasta que se haya establecido que no han sido afectados por recibir el medicamento.

#### **4.8. Efectos indeseables**

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<sup>15</sup>

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 <sup>11</sup> , disminución de la libido <sup>11</sup> , ansiedad, insomnio, nerviosismo, aumento de la libido*	Manía* <sup>11</sup> (ver sección 4.4 <b>Advertencias y precauciones especiales para su uso</b> ), alucinaciones*, rabia*, agitación*			Hipomanía* <sup>11</sup> agresión*, hostilidad*, pensamiento anormal*, hiperactividad psicomotora*
Trastornos del sistema nervioso	Sedación, somnolencia, ataxia, alteraciones de la memoria, disartria, mareos, cefaleas	Trastornos del equilibrio <sup>11</sup> , coordinación anormal, alteración de la atención, hipersomnía <sup>11</sup> , letargo <sup>11</sup> , temblor	Amnesia			Desequilibrio del sistema nervioso autónomo*, distonía*
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 <sup>11</sup> , Sequedad de boca <sup>11</sup>	Náuseas <sup>11</sup>				Trastorno gastrointestinal*
Trastornos hepatobiliares						Hepatitis* <sup>11</sup> , función hepática anormal*, ictericia*
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Dermatitis*				Angioedema* <sup>13</sup> , reacción de fotosensibilidad* <sup>14</sup>
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* <sup>13</sup>
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

Los síntomas de sobredosis con alprazolam son extensiones de su acción farmacológica e incluyen somnolencia, habla mal articulada, descoordinación motora, coma y depresión respiratoria<sup>7</sup>. Las secuelas serias son raras a menos que otros medicamentos y/o etanol se hayan estado ingiriendo de forma concomitante<sup>8</sup>. El tratamiento de la sobredosis principalmente es el soporte de la función respiratoria y cardiovascular. El valor de la diálisis no se ha determinado<sup>9</sup>. Flumazenil se puede utilizar como adyuvante para el manejo de la función respiratoria y cardiovascular asociada con la sobredosis<sup>10</sup>.

### 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<sup>®</sup> AP son las mismas que con tabletas TAFIL<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup> y de tabletas TAFIL<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> AP cada 12 horas, son iguales a las observadas consecutivamente a la administración de dosis diarias equivalentes de tabletas TAFIL<sup>®</sup> 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 preclínicos de seguridad

### Mutagénesis, Carcinogénesis, Fertilidad y Efectos Oculares<sup>11</sup>

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

## 6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

### 6.1 Precauciones especiales para el almacenamiento

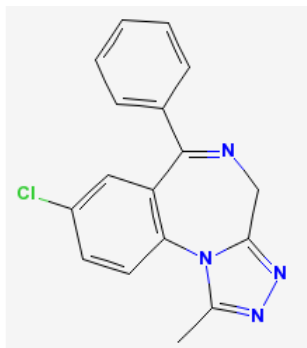
El TAFIL en sus diferentes presentaciones se debe almacenar en su envase original a una temperatura inferior a los 30 °C.

### 6.2 Estructura y nombre químico

#### Nombre Químico:

8-cloro-1-metil-6-fenil-4*H*-s-triazolo [4,3- $\alpha$ ] [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*, 9<sup>th</sup> 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*, 9<sup>th</sup> 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. 2.5 Clinical Overview to Support Updates to Sections 4.4 and 4.5 of the Core Data Sheet, May 2017.