



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del documento de producto: Alprazolam Tabletas y Tabletas de Liberación Prolongada
Documento de producto No.: BEL XANA SmPC 16D12
Fecha de la última revisión: 03 May 2016
Reemplaza a: 20 Jun 2014

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TAFIL 0,5 mg tabletas
TAFIL 1 mg tabletas
TAFIL AP 0,5 mg tabletas de liberación prolongada
TAFIL AP 1 mg tabletas de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

TAFIL 0,5 mg y 1 mg tabletas

TAFIL tabletas contiene 0,5 mg y 1 mg de alprazolam, respectivamente, como sustancia activa.

TAFIL AP 0,5 mg y 1 mg tabletas de liberación prolongada

TAFIL AP tabletas de liberación prolongada contiene 0,5 mg y 1 mg de alprazolam, respectivamente, como sustancia activa.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas

TAFIL 0.5 mg tabletas fraccionables elípticas-ovales rosadas.

TAFIL 1 mg tabletas fraccionables elípticas-ovales color lavanda.

Tabletas de liberación prolongada

TAFIL AP 0.5 mg tabletas de liberación prolongada redondas azules.

TAFIL AP 1 mg tabletas de liberación prolongada redondas blancas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

TAFIL está indicado para el tratamiento sintomático de los siguientes trastornos:

- ansiedad
- trastornos de pánico con o sin agorafobia.

TAFIL sólo está indicado cuando los síntomas sean graves, incapacitantes o causen un sufrimiento extremo.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

TAFIL tabletas fraccionables: La dosis óptima deberá determinarse individualmente con base en la gravedad de los síntomas y a la respuesta individual del paciente. En el caso de efectos adversos graves con la dosis inicial, una reducción de la dosis es necesaria.

En aquellos pocos pacientes que necesiten una dosis más alta, la dosis se aumentará paulatinamente, empezando con una dosis más alta en la noche para evitar la aparición de reacciones adversas. En general, los pacientes que no hayan recibido previamente ningún tratamiento psicotrópico, necesitarán una dosis más baja que aquellos que hayan sido previamente tratados con tranquilizantes, antidepresivos o hipnóticos, o en comparación con aquellos con alcoholismo crónico.

Para prevenir el desarrollo de ataxia o sedación excesiva, se recomienda administrar la dosis efectiva más baja. Esto es particularmente importante en pacientes de edad avanzada y/o debilitados.

TAFIL AP tabletas de liberación prolongada: Si se administra alprazolam tabletas de liberación prolongada una vez al día, es preferible administrar la dosis en la mañana.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de alprazolam en niños y adolescentes menores de 18 años; por lo que su uso no está recomendado.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE ANSIEDAD

TAFIL tabletas

Dosis usual inicial: De 0,25 mg a 0,5 mg tres veces al día.

Dosis usual: La dosis puede ser incrementada según las necesidades del paciente a una dosis máxima diaria de 4 mg dividida bajo múltiples administraciones.

TAFIL AP tabletas de liberación prolongada

Dosis usual inicial: 1 mg al día, dividida bajo 1 o 2 administraciones.

Dosis usual: La dosis puede ser incrementada según las necesidades del paciente a una dosis máxima diaria de 4 mg dividida bajo 1 o 2 administraciones.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE TRASTORNOS DE PÁNICO

TAFIL tabletas

Dosis usual inicial: De 0,5 mg a 1 mg a la hora de acostarse.

Dosis usual: La dosis debe ser ajustada de acuerdo a la respuesta del paciente. El incremento máximo de la dosis debe ser 1 mg cada tres o cuatro días. Dosis adicionales podrían darse para alcanzar 3 o 4 administraciones diarias.

TAFIL AP tabletas de liberación prolongada

Dosis usual inicial: 0,5 mg a 1 mg a la hora de acostarse.

Dosis usual: La dosis debe ser ajustada de acuerdo a la respuesta del paciente. La dosis debe ser dividida bajo 1 a 2 administraciones diarias. El incremento máximo de la dosis debe ser 1 mg cada tres a cuatro días.

En estudios clínicos la dosis media fue 6 ± 2 mg. Excepcionalmente, una dosis máxima de 10 mg diariamente fue requerida en algunos pacientes.

TRATAMIENTO DE PACIENTES GERIÁTRICOS O DEBILITADOS

TAFIL tabletas

Dosis usual inicial: 0,25 mg dos veces o tres veces al día.

Dosis usual: Si es necesario, la dosis puede ser incrementada gradualmente dependiendo de la tolerancia.

TAFIL AP tabletas de liberación prolongada

Dosis usual inicial: 0,5 mg a 1 mg diariamente, dividida bajo 1 o 2 administraciones.

Dosis usual: 0,5 mg a 1 mg diariamente, incrementada gradualmente si es necesario dependiendo de la tolerancia.

La dosis inicial debe ser reducida si ocurren efectos secundarios.

DESCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO

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

La dosis debe ser disminuida gradualmente. Se recomienda la reducción de la dosis diaria de TAFIL con reducciones máximas de 0,5 mg cada tres días. Algunos pacientes pueden requerir una reducción de dosis más gradual (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

El tratamiento debe ser tan corto como sea posible. El paciente debe ser reevaluado regularmente y la necesidad de prolongar el tratamiento debe ser evaluada, ciertamente cuando los síntomas del paciente sean más leves y no requieran tratamiento medicamentoso. El periodo general del tratamiento no debería exceder 8 a 12 semanas, incluyendo el proceso de supresión.

En ciertos casos, podría ser necesario prolongar el periodo de tratamiento. Sin embargo, esto únicamente debería hacerse después de la reevaluación del paciente por un especialista.

Método de administración

GUIA PARA EL USO DE TAFIL AP TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Con TAFIL AP tabletas de liberación prolongada la liberación de alprazolam es retrasada. Las tabletas no deben ser masticadas o mordidas. Deben ser tragadas enteras.

4.3. Contraindicaciones

TAFIL está contraindicada en:

- miastenia gravis
- hipersensibilidad a alprazolam, a benzodiacepinas o a cualquiera de los excipientes
- insuficiencia respiratoria grave
- síndrome de apnea del sueño
- insuficiencia hepática grave
- niños menores de la edad de 6 años

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las benzodiacepinas deberían ser usadas con extrema precaución en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Dependencia

El uso de benzodiacepinas puede provocar el desarrollo de adicción y dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración de tratamiento y es también mayor en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas. La dependencia al fármaco puede ocurrir a dosis terapéuticas y/o en pacientes sin factores de riesgo individuales. Existe un mayor riesgo de dependencia al fármaco con el uso combinado de varias benzodiacepinas independientemente de su indicación ansiolítica o hipnótica. Se han comunicado casos de abuso.

Duración del tratamiento

En varios casos las benzodiacepinas se administran para cumplir requerimientos ocasionales o transitorios. La duración del tratamiento debería ser tan corta como sea posible (ver Posología y forma de administración) dependiendo de la indicación, pero no debería exceder 8 a 12 semanas para ansiedad y depresión y 8 meses para trastorno de pánico, incluyendo el proceso de suspensión. La extensión más allá de estos periodos no debería ocurrir sin reevaluación de la situación.

Puede ser útil informar al paciente cuando se inicie el tratamiento que este será de duración limitada y explicarle de forma precisa cómo será disminuida de manera progresiva la dosis. Además, es importante que el paciente esté al tanto de la posibilidad de fenómenos de rebote, con lo que se reduce la ansiedad por tales síntomas, en caso de que ocurran, mientras se suspende el medicamento. Los datos muestran que, en caso de las benzodiacepinas con una acción de corta duración, los fenómenos de abstinencia pueden manifestarse dentro del intervalo de dosificación, especialmente cuando la dosis es alta. Cuando se usan benzodiacepinas con una acción de larga duración, es importante advertir sobre el cambio a las benzodiacepinas con una acción de corta duración, ya que pueden desarrollarse síntomas de abstinencia.

Síntomas de abstinencia

Una vez que se ha desarrollado la dependencia, una reducción rápida de la dosis o la interrupción abrupta del tratamiento con benzodiacepinas, incluyendo el alprazolam, puede resultar en efectos indeseables tales como fenómenos de rebote o síntomas de abstinencia (ver sección 4.8). Estos síntomas aparecen bajo la forma de cefaleas, dolores musculares, ansiedad extrema, tensión, agitación, confusión, irritabilidad e insomnio. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, adormecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones epilépticas. Estos signos y síntomas, y las formas más graves en particular, generalmente se observan con mayor frecuencia en pacientes después de un tratamiento a largo plazo con dosis excesivas. Sin embargo, también han sido reportados síntomas de abstinencia después de la interrupción abrupta de dosis terapéuticas de benzodiacepinas. Cuando se interrumpe el tratamiento en pacientes con trastornos de pánico, los síntomas recurrentes a menudo se parecen a los síntomas de abstinencia.

Durante la interrupción del tratamiento, la dosis debe reducirse, por lo tanto, lentamente de acuerdo con las buenas prácticas médicas (ver sección 4.2 Posología y forma de administración – Descontinuación del tratamiento), particularmente en pacientes epilépticos. Se sugiere que la dosis diaria de alprazolam sea disminuida en no más de 0,5 mg cada tres días. Algunos pacientes pueden requerir incluso una reducción más lenta de la dosis.

Amnesia

Las benzodiacepinas pueden inducir una amnesia anterógrada. Esta condición ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento.

Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Las benzodiacepinas pueden producir reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos sobre la conducta (ver sección 4.8). En caso de que esto ocurriera, se deberá suspender el tratamiento. Estas reacciones son más frecuentes en niños y en pacientes de edad avanzada.

Tolerancia

Se puede desarrollar cierta pérdida de los efectos hipnóticos de las benzodiacepinas tras el uso repetido durante algunas semanas. Se ha observado raramente tolerancia o incrementos de dosis con alprazolam, pero puede ocurrir. Se ha demostrado tolerancia para la acción sedante, pero no para el efecto ansiolítico de alprazolam.

Pacientes de edad avanzada

Las benzodiacepinas y productos relacionados deben usarse con precaución en pacientes de edad avanzada, debido al riesgo de sedación y/o debilidad musculoesquelética que puede favorecer caídas, a menudo con consecuencias graves en esta población.

En pacientes geriátricos o debilitados se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja para prevenir ataxia o la sedación excesiva.

En pacientes con función renal o hepática deteriorada, se debe tomar las precauciones habituales.

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

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

En pacientes que presentan depresión mayor o ansiedad asociada con la depresión, las benzodiacepinas y los agentes similares a las benzodiacepinas no deben prescribirse solos para tratar la depresión, ya que pueden precipitar o incrementar el riesgo de suicidio. Por lo tanto, alprazolam debe usarse con precaución y la dosis de prescripción debe ser limitada en pacientes con signos y síntomas de trastornos depresivos o tendencias suicidas.

PRECAUCIONES ESPECIALES EN PACIENTES TRATADOS POR TRASTORNOS DE PÁNICO

Se ha asociado trastornos de pánico con depresiones primarias y secundarias importantes en pacientes no tratados y con un incremento en el número de casos de suicidio.

En consecuencia, las mismas precauciones son requeridas que con el uso de otros agentes psicotrópicos para el tratamiento de pacientes que sufren depresión o en pacientes sospechosos de albergar ideas o planes de suicidio ocultos.

Se ha reportado episodios de hipomanía y manía en asociación con el uso de alprazolam en pacientes con depresión.

Información relacionada a los excipientes del medicamento

Tabletas

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

Este medicamento contiene sodio. Debe tenerse en cuenta en los pacientes con una dieta baja en sodio.

Tabletas de liberación prolongada

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

El uso concomitante con alcohol no es recomendado. Alprazolam debe ser usado con precaución cuando es combinado con depresores del SNC. La potenciación del efecto depresor central puede ocurrir en casos de uso concomitante con antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos,

ansiolíticos/sedantes, agentes antidepresivos, analgésicos narcóticos, productos anti-epilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedativos. En el caso de analgésicos narcóticos el incremento de la euforia puede ocurrir también llevando a un aumento en la dependencia psíquica.

No se ha observado efectos sobre el tiempo de protrombina y niveles plasmáticos de warfarina.

Un incremento de las concentraciones de digoxina han sido reportadas cuando se administra alprazolam, especialmente en pacientes mayores (> 65 años de edad). Los pacientes quienes reciben alprazolam y digoxina deberían además ser monitorizados por signos y síntomas relacionados a toxicidad con digoxina.

Las interacciones farmacocinéticas pueden ocurrir cuando se administra alprazolam en combinación con medicamentos que interfieran con su metabolismo.

Inhibidores del CYP3A4

Los medicamentos que inhiban enzimas hepáticas (en particular el sistema de enzimas citocromo P450 3A4) pueden incrementar la concentración de alprazolam y potenciar su efecto. La información de estudios clínicos con alprazolam, en estudios *in vitro* con alprazolam, y estudios clínicos con medicamentos metabolizados similarmente a alprazolam provieron evidencia sobre diversos grados de interacción y posible interacción con alprazolam para un número de medicamentos. Basados en el grados de interacción y el tipo de información disponible, se da las siguientes recomendaciones:

- No es recomendado el uso combinado con ketoconazol, itroconazol u otros agentes antifungicos tipo azol.
- Se recomienda precaución y posiblemente una reducción de la dosis en caso de uso combinado con nefazodon, fluvoxamina y cimetidina.
- Se requiere precaución en el caso de uso combinado con fluoxetina, propoxifeno, contraceptivos orales, sertralina, diltiazem o antibióticos macrólidos tales como eritromicina y claritromicina.

Inductores del CYP3A4

Dado que alprazolam es metabolizado por CYP3A4, los inductores de esta enzima (ej. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina y Hierba de San Juan) podrían causar un efecto disminuido de alprazolam. Interacciones que incluyen inhibidores de la proteasa VIH (ej. ritonavir) y alprazolam son complejos y dependientes del tiempo. A corto plazo, bajas dosis de ritonavir resultaron en un gran deterioro del aclaramiento de alprazolam, prolongación de su vida media de eliminación y potenciación de efectos clínicos. Sin embargo, en exposición prolongada a ritonavir, la inducción de CYP3A compensa esta inhibición. Esta interacción requerirá una reducción de dosis o discontinuación del tratamiento con alprazolam.

Se ha reportado incrementos medios de 31% y 20% respectivamente de los niveles plasmáticos en estado estacionario de imipramina y desipramina durante la administración concurrente de TAFIL de hasta 4 mg diariamente. El significado clínico de estos cambios aún no se han establecido.

Las interacciones con isoniazida o rifampicina no han sido evaluados.

No han sido identificados cambios en la cinética de alprazolam durante la administración concurrente de propranolol o disulfiram.

Aunque no ha sido descrito con alprazolam, hay un riesgo incrementado de psicosis cuando las benzodiacepinas son usadas en combinación con ácido valproico.

Teofilina antagoniza el efecto de las benzodiacepinas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El alprazolam no debería ser usado durante el embarazo a menos que la condición clínica de la madre requiera tratamiento con alprazolam. Si el alprazolam es usado durante el embarazo, o la paciente queda en embarazo durante el tratamiento con alprazolam, la paciente debería ser informada del potencial riesgo para el feto.

Cuando el alprazolam es prescrito a una mujer en edad fértil, ella debería ser prevenida de notificar a su médico si ella desea quedar en embarazo o si ella está embarazada, así el médico puede decidir discontinuar el tratamiento.

Las benzodiacepinas atraviesan la barrera placentaria. Los hijos de pacientes quienes han tomado benzodiacepinas durante el embarazo pueden presentar malformaciones. Esto no ha sido cuantificado para alprazolam.

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

Cuando el producto es administrado por razones médicas durante la última fase del embarazo o durante el parto podría presentarse hipotermia, hipotonía axial, problemas de succión que conducen a un bajo aumento de peso. A altas dosis, podrían aparecer en los recién nacidos depresión respiratoria o apnea e hipotermia. Estos signos son reversibles pero podrían durar de 1 a 3 semanas, de acuerdo a la vida media del producto. Dado que los infantes cuyas madres tomaron benzodiacepinas crónicamente durante el embarazo pueden haber desarrollado dependencia física, pueden ocurrir síntomas de abstinencia en el desarrollo posnatal. Estos resultan en hiperexcitabilidad, agitación y temblor observado a pocos días del nacimiento. La aparición de síntomas de abstinencia después del nacimiento depende de la vida media del producto.

Los datos concernientes a teratogenicidad y efectos en el desarrollo posnatal y comportamiento después del tratamiento con benzodiacepinas son inconsistentes. Una gran cantidad de datos basado en estudios de cohorte indican que la exposición a las benzodiacepinas el primer trimestre no está asociado con un incremento en el riesgo de mayor malformación. Sin embargo, algunos estudios epidemiológicos de caso-control han encontrado un doble incremento en el riesgo de labio leporino.

Si el tratamiento con alprazolam es necesario durante la última parte del embarazo, las altas dosis deberían ser evitadas y los síntomas de abstinencia y/o síndrome del bebé flojo debería ser monitoreado.

Lactancia

El alprazolam es excretado en la leche materna. El riesgo para los recién nacidos e infantes no puede ser descartado. Aunque el uso de benzodiacepinas no es recomendado durante la lactancia, deberá decidirse si se interrumpe la lactancia o se interrumpe/abstiene la terapia con alprazolam teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para los niños y el beneficio de la terapia para la mujer. Consulte la sección 4.4 para información sobre la discontinuación de la terapia con alprazolam.

Fertilidad

Alprazolam no alteró la fertilidad en ratas hasta con la dosis más alta evaluada de 5 mg/kg (Dosis Equivalente en humanos de 0,8 mg/kg), aproximadamente 5 veces la exposición diaria máxima recomendada en humanos (ver sección 5.3 de Datos preclínicos sobre seguridad).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Como con otras sustancias que actúan sobre el sistema nervioso central, los pacientes que reciban tratamiento con TAFIL deberían ser prevenidos de no conducir un vehículo u operar maquinaria peligrosa hasta que se haya establecido que no llegará a ser perjudicial mientras está recibiendo el medicamento. Por la misma razón estos pacientes deberían ser prevenidos de no combinar el uso de alcohol y depresores del SNC durante el tratamiento con TAFIL.

Sedación, amnesia, deterioro de la concentración y de la función muscular puede afectar adversamente la habilidad para conducir o usar máquinas. Si la duración del sueño es insuficiente, la probabilidad del deterioro del estado de alerta puede aumentar (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacciones).

4.8 Reacciones adversas

Los efectos adversos más molestos de TAFIL son debido a una extensión de la actividad farmacológica de alprazolam.

La incidencia de efectos indeseables depende totalmente de la sensibilidad individual del paciente y la dosis administrada. Los efectos adversos potenciales son usualmente observados al inicio del tratamiento y usualmente desaparecen cuando el tratamiento es continuado o cuando la dosis es reducida.

Las reacciones adversas notificadas como más que un caso aislado se enumeran a continuación, de acuerdo a la clasificación 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los efectos adversos asociados con la terapia de alprazolam en pacientes participantes en estudios clínicos controlados y en la experiencia tras la comercialización son los siguientes:

Tabla de Reacciones Adversas

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy raras $< 1/10.000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos endocrinos						Hiperprolactinemia*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Apetito disminuido				
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Estado de confusión, desorientación, disminución de la libido, ansiedad, insomnio, nerviosismo, aumento de la libido	Manía* (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo), alucinación*, reacción de ira*, agitación*			Hipomanía*, comportamiento agresivo*, hostilidad*, pensamiento anormal*, hiperactividad psicomotora*
Trastornos del sistema nervioso	Sedación, somnolencia, ataxia, alteración de la	Alteración del equilibrio, coordinación anormal, alteración de	Amnesia			Desequilibrio del sistema nervioso autónomo*, distonía*

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras < 1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
	memoria, disartria, mareo, cefalea	la atención, hipersomnia, letargia, temblor				
Trastornos oculares		Visión borrosa				
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, boca seca	Náuseas				Trastorno gastrointestinal*
Trastornos hepatobiliares						Hepatitis*, función hepática anormal*, ictericia*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis*				Angioedema*, reacción de fotosensibilidad *
Trastornos óseos, músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Debilidad muscular			
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia*			Retención urinaria*
Trastornos del sistema reproductor y de la mama		Disfunción sexual*	Menstruación irregular*			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, irritabilidad					Edema periférico*
Investigaciones		Peso disminuido, peso aumentado				Presión intraocular aumentada*

*Reacciones adversas identificada tras la comercialización

Los siguientes efectos adversos adicionales han sido reportados:

Trastornos hepatobiliares

Raro: colestasis.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Raro: agranulocitosis.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Raro: depresión respiratoria en pacientes con condiciones respiratorias atípicas crónicas.

Trastornos del sistema inmune

Raro: hipersensibilidad (reacciones alérgicas o anafilaxia).

Trastornos renales y urinarios

Raro: trastornos esporádicos de ovulación y ginecomastia.

Trastornos gastrointestinales

Raro: anorexia.

Durante el tratamiento con altas dosis, como es recomendado para trastornos de pánico y condiciones relacionadas, los siguientes efectos adversos fueron notificados más frecuentemente en comparación con el placebo: sedación, somnolencia, fatiga, ataxia, coordinación deteriorada y trastornos del habla. Los siguientes efectos adversos fueron observados menos frecuentemente: cambios de humor, síntomas gastrointestinales, dermatitis, trastornos de memoria, disfunción sexual, trastornos cognitivos y confusión.

OTROS EFECTOS DEBIDO AL USO DE BENZODIACEPINAS

- reacciones paradójicas tales como irritabilidad, excitación, enfado, comportamiento agresivo u hostil, incremento de la agitación, nervios, ansiedad o insomnio. En muchos de los reportes de casos espontáneos de efectos adversos de comportamiento, los pacientes estuvieron recibiendo concomitantemente otros fármacos del sistema nervioso central y/o se describió que tenían condiciones psiquiátricas subyacentes. Los pacientes quienes tengan un trastorno límite de la personalidad, un historial previo de comportamiento violento o agresivo, o abuso de alcohol o sustancias pueden estar en riesgo de tales eventos. Los casos de irritabilidad, hostilidad y pensamientos intrusivos han sido reportados durante la discontinuación del alprazolam en pacientes con trastornos de estrés postraumáticos.

- dependencia psíquica y física.

- síntomas de abstinencia:

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, un cese abrupto del tratamiento puede ser asociado con síntomas de abstinencia. Estos pueden variar desde cefaleas, dolores musculares, ansiedad extrema, tensión, agitación, confusión, irritabilidad a desrealización, despersonalización, discapacidad auditiva, rigidez y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones epilépticas.

Los fenómenos de rebote como el insomnio y la ansiedad pueden ocurrir cuando se interrumpe el tratamiento. Cambios de humor, ansiedad, trastornos del sueño y agitación también pueden ocurrir en estas circunstancias. El abuso de benzodiacepinas ha sido reportado.

Síntomas severos son observados más frecuentemente en pacientes con altas dosis durante un largo período. Estos síntomas de abstinencia han sido también observados cuando el tratamiento fue retirado rápidamente o discontinuado abruptamente. La reducción gradual de la dosis es por lo tanto aconsejable cuando el tratamiento es discontinuado. Es aconsejable reducir la dosis diaria de TAFIL tabletas con no más de 0,5 mg cada tres días. Algunos pacientes requieren una reducción de la dosis aún más gradual (ver también sección 4.2).

Notificación de reacciones adversas sospechadas

Es importante notificar las reacciones adversas sospechadas después de la autorización para la comercialización del medicamento. Esto permite un monitoreo constante del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se les solicita a los profesionales de la salud informar cualquier reacción adversa sospechada según los requisitos locales de su país.

4.9 Sobredosis

Los síntomas de sobredosis con TAFIL usualmente se manifiestan por grados de depresión del sistema nervioso central que van desde somnolencia hasta coma. En casos leves, los síntomas incluyen somnolencia, confusión mental, y letargia. En casos más serios, los síntomas pueden incluir ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, raramente coma y muy raramente la muerte.

Aunque una sobredosis con benzodiacepinas no es usualmente mortal, siempre es necesario tener en cuenta la posibilidad de que depresores del SNC tales como alcohol o barbitúricos hayan sido consumidos y la potencial patología subyacente debería ser considerada. En el manejo de cualquier sobredosis, debería tomarse en cuenta que otros agentes puedan haber sido consumidos simultáneamente. El tratamiento debe adaptarse en consecuencia y consiste principalmente en la inducción del vomito (dentro de una hora) si el paciente es consciente o lavado gástrico con la vía aérea protegida si el paciente está inconsciente. Si no hay ventaja en vaciar el estómago, se debe dar carbón activado para reducir la absorción. Posteriormente, puede administrarse un laxante osmótico. Debería prestarse atención especial para apoyar funciones respiratorias y cardiovasculares en cuidado intensivo. En caso de coma, el tratamiento es principalmente sintomático, evitando así complicaciones como la asfixia debida a ptosis de la lengua o aspiración de contenidos gástricos. Se requiere administración intravenosa de líquidos para prevenir la deshidratación. Cuando otros sedativos han sido administrados en combinación, es de importancia primordial para apoyar las funciones vitales. Es conocido que el efecto debido a la ingestión de una dosis muy grande puede persistir por un largo tiempo. La diuresis forzada o la hemodiálisis es de uso limitado.

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

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

- Uso de antidepresivos tricíclicos
- Uso concomitante de medicamentos que inducen convulsiones
- Anomalías en el ECG tales como un intervalo QRS o intervalo QT prolongado (sugestivo de uso concurrente de antidepresivos tricíclicos).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: derivados de benzodiacepinas, código ATC: N05BA12.

TAFIL contiene triazolobenzodiacepina. Todas las benzodiacepinas tienen propiedades cualitativamente similares: ansiolítica, hipnosedación, relajación muscular, anticonvulsivante. Sin embargo, existen diferencias farmacocinéticas cuantitativas, que han dado lugar a diversos campos de aplicación.

En general se acepta que la acción de las benzodiacepinas está basada según su potenciación de la inhibición neural, mediada por el ácido gamma-aminobutírico.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

TAFIL Tabletas

Los niveles plasmáticos máximos son alcanzados de una a dos horas después de la administración de TAFIL tabletas.

TAFIL AP Tabletas de liberación prolongada

Después de la ingesta de TAFIL AP Tabletas de liberación prolongada o TAFIL Tabletas, la biodisponibilidad de alprazolam es idéntica. Sin embargo, alprazolam se absorbe más lentamente con

las tabletas de TAFIL AP de liberación prolongada. Como resultado, la concentración plasmática máxima es aproximadamente la mitad en comparación con una dosis idéntica de TAFIL Tabletas. Los niveles plasmáticos máximos de alprazolam se alcanzan entre 5 y 11 horas después de la ingesta. Esto se debe al hecho de que la concentración plasmática de alprazolam es relativamente constante durante este periodo. La farmacocinética es lineal hasta una dosis de 10 mg. La vida media y la concentración de los metabolitos son aproximadamente las mismas para ambas tabletas, indicando que el metabolismo y eliminación de ambas tabletas son las mismas. Después de la ingesta de TAFIL AP de liberación prolongada cada 12 horas o la ingesta de la misma dosis de TAFIL Tabletas dividida en 4 administraciones diarias, las concentraciones máximas y mínimas durante el estado estacionario son las mismas.

ALPRAZOLAM

La vida media de alprazolam es de entre 12 y 15 horas y es de 16 horas en promedio en pacientes de edad avanzada.

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

El derivado de benzofenona es casi inactivo.

Alprazolam y sus metabolitos son eliminados principalmente a través de la orina.

In vitro, el 80% de alprazolam se une a proteínas séricas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagénesis, Carcinogénesis, Fertilidad y Efectos Oculares

Alprazolam no fue mutagénico en el test de Ames *in vitro*. Alprazolam no produjo aberraciones cromosómicas en el test *in vivo* del micronúcleo en ratas hasta con la dosis más alta evaluada de 100 mg/kg.

No se observó evidencia de potencial carcinogénico durante los estudios bioanalíticos de 2 años de duración con alprazolam en ratas a dosis de hasta 30 mg/kg (Dosis Equivalente en humanos de 4,8 mg/kg) y en ratones a dosis de hasta 10 mg/kg (Dosis Equivalente en humanos de 0,8 mg/kg), valores que son aproximadamente 28 veces y 5 veces, respectivamente, la exposición diaria máxima recomendada en humanos de 10 mg (0,17 mg/kg).

Alprazolam no alteró la fertilidad en ratas hasta con la dosis más alta evaluada de 5 mg/kg (Dosis Equivalente en humanos de 0,8 mg/kg), aproximadamente 5 veces la exposición diaria máxima recomendada en humanos.

Cuando se administró alprazolam por vía oral a ratas a dosis de 3, 10 y 30 mg/kg (rango de Dosis Equivalente en humanos de 0,5 mg/kg a 4,8 mg/kg) durante 2 años, lo cual es 3 a 28 veces la exposición diaria máxima en humanos, se observó una tendencia hacia un incremento, relacionado con la dosis, en el número de cataratas (en hembras) y de vascularización corneal (en machos). Estas lesiones no aparecieron hasta después de 11 meses de tratamiento.

Durante estudios de toxicidad con dosis repetidas por 12 meses en perros, aparecieron convulsiones con dosis de 3 mg/kg (Dosis Equivalente en humanos de 1,7 mg/kg) o más, que corresponde a aproximadamente 10 veces la exposición diaria máxima en humanos. La duración e incidencia de los episodios convulsivos fueron dosis-dependientes y algunos de ellos fueron fatales. El significado para humanos no es evidente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Incompatibilidades

No procede.

6.2. Precauciones especiales de conservación

No dejar a la vista y alcance de los niños.

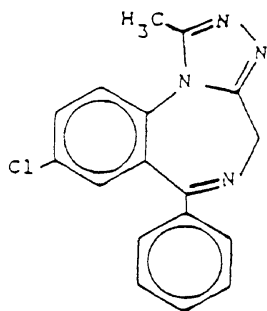
Almacenar a temperatura inferior a 30 °C.

6.3. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

6.4 Estructura y nombre químico

El nombre químico de alprazolam es 8-cloro-1-metil-6-fenil-4*H*-s-triazolo [4,3- α] [1,4] benzodiazepina. La fórmula molecular es C₁₇H₁₃ClN₄, la cual corresponde a un peso molecular de 308.76.



7. REFERENCIAS

1. BEL XANA SmPC 12C16; 28Apr2012
2. BEL XANA SmPC 14D25; 20Jun2014
3. BEL XANA SmPC 16D12; 03May2016