



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-34309931-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-34309931-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada XANAX / ALPRAZOLAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ALPRAZOLAM 0,50 mg – 1 mg; aprobado por Certificado N° 43.503.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada XANAX / ALPRAZOLAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ALPRAZOLAM 0,50 mg

– 1 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-17206193-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N°43.503, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-34309931-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.03.07 18:19:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.07 18:19:10 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

XANAX ALPRAZOLAM Comprimidos

Venta Bajo Receta Archivada (Lista IV)

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

XANAX 0,50 mg

Cada comprimido contiene:

Alprazolam	0,50 mg
Lactosa	96,00 mg
Celulosa microcristalina	24,00 mg
Docusato sódico con benzoato de sodio	0,75 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,50 mg
Almidón de maíz	6,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Amarillo Ocaso Laca Alumínica	0,15 mg

XANAX 1 mg

Cada comprimido contiene:

Alprazolam	1,00 mg
Lactosa	96,00 mg
Celulosa microcristalina	24,00 mg
Docusato sódico con benzoato de sodio	0,75 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,50 mg
Almidón de maíz	6,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Indigo Carmín Laca Alumínica	0,06 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Ansiolítico. Código ATC N05BA

INDICACIONES

XANAX está indicado para el:

- Tratamiento agudo del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos
- Tratamiento del trastorno de angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia (DSM IV) en adultos

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Alprazolam es una 1,4-benzodiazepina. Alprazolam ejerce su efecto para el tratamiento de la ansiedad generalizada y trastorno de pánico mediante su unión al sitio de benzodiazepinas del receptor de ácido gamma-aminobutírico A (GABA_A) en el cerebro y mejora la inhibición sináptica mediada por GABA.

Farmacocinética

Los niveles plasmáticos de alprazolam se incrementan proporcionalmente a la dosis en el rango de 0,5 a 3,0 mg.

Absorción

Luego de la administración vía oral, el pico de concentración plasmática (C_{max}) ocurre en 1 a 2 hs luego de la dosis.

Distribución

Alprazolam se une en un 80% a las proteínas séricas humanas, y la albúmina representa la mayor parte de la unión.

Eliminación

La vida media de eliminación promedio ($T_{1/2}$) de alprazolam es aproximadamente 11,2 hs (rango: 6,3 a 26,9 hs) en adultos sanos.

Metabolismo

El alprazolam se metaboliza extensamente en seres humanos, principalmente a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), en dos metabolitos plasmáticos principales: el 4-hidroxi alprazolam y el α -hidroxi alprazolam. Las concentraciones plasmáticas de 4-hidroxi alprazolam y de α -hidroxi alprazolam en relación con la concentración de alprazolam intacto siempre fueron menores que el 4%. Las potencias relativas informadas en experimentos de unión al receptor de benzodiazepinas y en modelos animales de inhibición de convulsiones inducidas son de 0,20 y 0,66, para 4-hidroxi alprazolam y α -hidroxi alprazolam, respectivamente. Estas concentraciones y potencias tan bajas del 4-hidroxi alprazolam y el α -hidroxi alprazolam sugieren que es improbable que contribuyan en gran medida a los efectos farmacológicos del alprazolam. También se encuentra en humanos una benzofenona derivada del alprazolam. Sus vidas medias parecen ser similares a la del alprazolam.

Excreción

El alprazolam y sus metabolitos son excretados predominantemente por la orina.

Poblaciones especiales

Se informaron cambios en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de las benzodiazepinas en diversos estados patológicos, incluidos alcoholismo, disfunción hepática y disfunción renal. También se demostraron cambios en pacientes geriátricos.

Ancianos

Se observó una vida media promedio de 16,3 hs en sujetos ancianos sanos (rango: 9,0-26,9 hs) contra 11,0 horas (rango: 6,3-15,8 horas, n=16) en sujetos más jóvenes adultos sanos.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con hepatopatía alcohólica, la $T_{1/2}$ del alprazolam fue 19,7 hs (rango 5,8 a 65,3 hs)

Pacientes Obesos

La $T_{1/2}$ de alprazolam fue 21,8 hs (rango 9,9 a 40,4 horas) en un grupo de sujetos obesos.

Debido a la similitud con otras benzodiazepinas, se supone que el alprazolam atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche humana.

Raza

Las concentraciones máximas y la $T_{1/2}$ del alprazolam son aproximadamente entre 15% y 25% más elevadas en personas asiáticas que en las caucásicas.

Hábito de fumar

Las concentraciones de alprazolam pueden disminuir hasta un 50% en fumadores en comparación con no fumadores.

Interacciones medicamentosas

Estudios in vivo

La mayoría de las interacciones documentadas con alprazolam corresponden a fármacos que inhiben o inducen al CYP3A4.

Es de esperar que los compuestos que son inhibidores o inductores potentes del CYP3A aumenten o disminuyan las concentraciones plasmáticas de alprazolam, respectivamente. Los productos farmacológicos que han sido estudiados *in vivo*, junto con su efecto sobre el aumento del AUC del alprazolam, son los siguientes: ketoconazol, 3,98 veces; itraconazol, 2,66 veces; nefazodona, 1,98 veces; fluvoxamina, 1,96 veces y eritromicina, 1,61 veces (ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Es de esperar que los inductores de CYP3A disminuyan las concentraciones de alprazolam y este efecto ha sido

observado *in vivo*. La depuración oral de alprazolam (administrado en una dosis única de 0,8 mg) aumentó desde $0,90 \pm 0,21$ ml/min/kg a $2,13 \pm 0,54$ ml/min/kg y el $t_{1/2}$ de eliminación se redujo (de $17,1 \pm 4,9$ a $7,7 \pm 1,7$ h) después de la administración de 300 mg/día de carbamazepina durante 10 días (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). No obstante, la dosis de carbamazepina utilizada en este estudio fue bastante más baja que las dosis recomendadas (1000-1200 mg/día); se desconoce el efecto con las dosis habituales de carbamazepina.

Aún no se ha determinado la capacidad del alprazolam para inducir los sistemas enzimáticos hepáticos humanos. Sin embargo, esta no es una propiedad de las benzodiazepinas en general. Además, el alprazolam no afectó los niveles de protrombina o warfarina en plasma en voluntarios varones que recibieron warfarina sódica por vía oral.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Trastornos de ansiedad

XANAX se comparó con placebo en estudios clínicos doble ciego (dosis de hasta 4 mg/día) en pacientes con diagnóstico de ansiedad o de ansiedad con síntomas depresivos asociados. XANAX fue significativamente mejor que el placebo en cada uno de los períodos de evaluación de estos estudios de 4 semanas, de acuerdo con los resultados de los siguientes instrumentos psicométricos: Impresiones globales del médico, Escala de ansiedad de Hamilton, Síntomas Objetivo, Impresiones globales del paciente y Escala de autoevaluación de síntomas.

Trastorno de angustia (trastorno de pánico)

La efectividad de XANAX en el tratamiento del trastorno de angustia (trastorno de pánico) fue estudiada en tres estudios a corto plazo, controlados con placebo (de hasta 10 semanas de duración), realizados en pacientes con diagnósticos que correspondían a los criterios del DSM-III-R para el trastorno de angustia (trastorno de pánico).

La dosis promedio de XANAX fue de 5-6 mg/día en dos de los estudios y las dosis de XANAX se establecieron en 2 y 6 mg/día en el tercer estudio. En los tres estudios, XANAX fue superior al placebo en una variable definida como “la cantidad de pacientes con cero ataques de pánico” (rango, 37-83% cumplieron este criterio), así como sobre un puntaje de mejoría global. En dos de los tres estudios, XANAX fue superior al placebo en una variable definida como “el cambio desde el período basal en la cantidad de ataques de pánico por semana” (rango, 3,3-5,2) y también, sobre una escala de calificación de las fobias. Un subgrupo de pacientes que mejoraron con XANAX durante el tratamiento a corto plazo en uno de estos estudios continuó el tratamiento en forma abierta hasta por 8 meses, sin pérdida aparente del beneficio.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La duración total del tratamiento no deberá superar las 8-12 semanas, incluyendo la retirada gradual del mismo. En caso que el médico considere prolongar su uso deberá evaluar la relación riesgo beneficio.

Trastorno de ansiedad y síntomas transitorios de ansiedad

La dosis inicial recomendada por vía oral de XANAX para el tratamiento agudo del trastorno de ansiedad en pacientes es de 0,25 a 0,5 mg administrada tres veces por día. Dependiendo de la respuesta, la dosis puede ser ajustada a intervalos de cada 3 o 4 días. La máxima dosis recomendada es de 4 mg diarios (en dosis divididas). Utilice la menor dosis efectiva posible y evalúe frecuentemente la necesidad de continuar el tratamiento.

Trastorno de angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia

La dosis inicial oral recomendada de XANAX para el tratamiento del trastorno de pánico es 0,5 mg tres veces al día. Dependiendo de la respuesta, la dosis puede ser incrementada a intervalos de cada 3 a 4 días en incrementos de no más de 1 mg por día. Estudios controlados de XANAX en el tratamiento del el trastorno de angustia (trastorno de pánico) incluyeron dosis en el rango de 1 a 10 mg diarios. La posología media fue de aproximadamente 5 a 6 mg diarios. Algunos pacientes ocasionales requirieron hasta 10 mg diarios.

Para los pacientes que reciben dosis mayores a 4 mg/día, se recomienda la reevaluación y consideración periódicas de la posibilidad de disminuir la dosis. En un estudio controlado de respuesta a la dosis post-comercialización, los pacientes tratados con dosis de XANAX mayores que 4 mg/día durante 3 meses fueron capaces de reducir las gradualmente hasta un 50% de su dosis de mantenimiento total sin pérdida aparente del beneficio clínico. Se debe evitar la interrupción abrupta del tratamiento por el riesgo de abstinencia. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, ABUSO Y DEPENDENCIA).

Se desconoce la duración necesaria del tratamiento en pacientes con trastorno de angustia (trastorno de pánico) que responden a XANAX. Después de un período prolongado sin ataques, es posible intentar una interrupción cuidadosamente supervisada con disminución gradual de la dosis, pero existen evidencias que indican que a menudo ésta es difícil de lograr sin recurrencia de los síntomas y/o sin la manifestación de síntomas de abstinencia.

Suspensión o reducción de la dosis de XANAX

Para reducir el riesgo de reacciones de abstinencia, use una disminución gradual para suspender XANAX o para disminuir la dosis. Si un paciente desarrolla reacciones de abstinencia, considere pausar la disminución gradual o aumentar la dosis al nivel de la dosis anterior disminuida. Posteriormente, disminuya la dosis más lentamente (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y ABUSO Y DEPENDENCIA).

Reduzca la dosis en no más de 0,5 mg cada 3 días. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una discontinuación aún más gradual. Algunos pacientes pueden resultar resistentes a todos los regímenes de discontinuación.

En un estudio controlado de interrupción post-comercialización en pacientes con trastorno de angustia (trastorno de pánico) que comparó este esquema recomendado de disminución gradual con un esquema de disminución más lenta, no se observaron diferencias entre los grupos en la proporción de pacientes que disminuyeron la dosis hasta cero; no obstante, el esquema de disminución más lenta se asoció con disminución de los síntomas asociados con el síndrome de abstinencia.

Posología en poblaciones especiales

En pacientes ancianos, en personas con enfermedad hepática avanzada o con enfermedades debilitantes, la dosis inicial habitual es de 0,25 mg, administrada en dos o tres tomas diarias. Si es necesario, la dosis podrá aumentarse gradualmente si el paciente la tolera. Los ancianos pueden ser especialmente sensibles a los efectos de las benzodiazepinas. Si se producen efectos colaterales con la dosis inicial recomendada, esta podrá disminuirse.

Modificación de Dosis debido a Interacciones Medicamentosas

Se debe reducir a la mitad de la dosis recomendada cuando un paciente comience el tratamiento con ritonavir y XANAX juntos, o cuando se administre ritonavir a un paciente tratado con XANAX. Aumente la dosis de XANAX a la dosis objetivo después de 10 a 14 días de dosificación de ritonavir y XANAX juntos. No es necesario reducir la dosis de XANAX en pacientes que han estado tomando ritonavir durante más de 10 a 14 días.

XANAX está contraindicado con la administración concomitante de todos los inhibidores fuertes de CYP3A, excepto ritonavir (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, CONTRAINDICACIONES)

CONTRAINDICACIONES

- XANAX está contraindicado en pacientes con conocida sensibilidad a este medicamento, o a otras benzodiazepinas o cualquier otro componente del producto. Se ha reportado angioedema (ver Reacciones Adversas).
- Está contraindicada la co-administración de XANAX con inhibidores potentes del citocromo P450 3A (CYP3A) como el ketoconazol e itraconazol, a excepción del ritonavir (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Riesgos del uso concomitante con opioides

El uso concomitante de benzodiazepinas, incluido XANAX, y opioides puede provocar sedación profunda, depresión respiratoria, coma y la muerte. El uso concomitante de estos fármacos solo debe reservarse para pacientes cuyas opciones alternativas de tratamiento sean inadecuadas.

Estudios de observación demostraron que el uso concomitante de analgésicos opioides y benzodiazepinas aumenta el riesgo de mortalidad relacionada con el fármaco en comparación con el uso de opioides como monoterapia. Si se toma la decisión de recetar XANAX de forma concomitante con opioides, recetar las dosis eficaces más bajas y reducir al mínimo la duración del tratamiento concomitante y seguir atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Para los pacientes que ya reciben un analgésico opioide, recetar una dosis inicial de XANAX más baja que la indicada ante la ausencia de un opioide y ajustar la dosis en función de la respuesta clínica. Si

se inicia la administración de un opioide en un paciente que ya está recibiendo XANAX, recetar una dosis inicial del opioide más baja y ajustar la dosis en función de la respuesta clínica.

Advertir a los pacientes y los cuidadores sobre los riesgos de depresión respiratoria y sedación cuando se administra XANAX con opioides. Aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria pesada hasta que se hayan determinado los efectos del uso concomitante con opioides (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Abuso, uso indebido y adicción

El uso de benzodiazepinas, incluido XANAX, expone a los usuarios a los riesgos de abuso, uso indebido y adicción, que pueden provocar una sobredosis o la muerte. El abuso y el uso indebido de benzodiazepinas a menudo (pero no siempre) implican el uso de dosis mayores que la dosis máxima recomendada y comúnmente implican el uso concomitante de otros medicamentos, alcohol y/o sustancias ilícitas, que se asocia con una mayor frecuencia de resultados adversos graves, incluyendo depresión respiratoria, sobredosis o muerte (ver ABUSO Y DEPENDENCIA).

Antes de recetar XANAX y durante todo el tratamiento, evalúe el riesgo de abuso, uso indebido y adicción de cada paciente (por ejemplo, utilizando una herramienta de detección estandarizada). El uso de XANAX, particularmente en pacientes con riesgo elevado, requiere asesoramiento sobre los riesgos y el uso adecuado de XANAX, junto con el monitoreo de signos y síntomas de abuso, uso indebido y adicción. Se debe recetar la dosis efectiva más baja; evitar o minimizar el uso concomitante con depresores del SNC y otras sustancias asociadas con el abuso, uso indebido y adicción (por ejemplo, analgésicos opioides, estimulantes); y asesorar a los pacientes sobre la correcta eliminación del medicamento no utilizado. Si se sospecha un trastorno por uso de sustancias, evaluar al paciente e instituir (o derivarlo para) un tratamiento temprano, según corresponda.

Reacciones de dependencia y abstinencia

Para reducir el riesgo de reacciones de abstinencia, use una disminución gradual para suspender XANAX o reducir la dosis (se debe utilizar un plan específico para el paciente para reducir la dosis) (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Los pacientes con un mayor riesgo de reacciones adversas por abstinencia después de la interrupción de las benzodiazepinas o la disminución rápida de la dosis incluyen aquellos que toman dosis más altas y aquellos que han tenido una mayor duración de uso.

Reacciones agudas de abstinencia

El uso continuado de benzodiazepinas, incluido XANAX, puede provocar una dependencia física clínicamente significativa. La interrupción abrupta o la disminución rápida de la dosis de XANAX después del uso continuado o la administración de flumazenil (un antagonista de las benzodiazepinas) pueden precipitar reacciones de abstinencia aguda, que pueden ser potencialmente mortales (por ejemplo, convulsiones) (ver ABUSO Y DEPENDENCIA).

Síndrome de abstinencia prolongada

En algunos casos, los usuarios de benzodiazepinas han desarrollado un síndrome de abstinencia prolongado con síntomas de abstinencia que duran desde semanas hasta más de 12 meses (ver ABUSO Y DEPENDENCIA).

Ciertos eventos adversos clínicos, algunos potencialmente mortales, son una consecuencia directa de la dependencia física al tratamiento con XANAX. Entre estos, se incluye un espectro de síntomas de abstinencia; las convulsiones son los más importantes (ver ABUSO Y DEPENDENCIA). Incluso después de su utilización por períodos relativamente breves a las dosis de ≤ 4 mg/día, existe cierto riesgo de dependencia. Los datos del sistema de notificación espontánea sugieren que el riesgo de dependencia y su gravedad serían mayores en pacientes tratados con dosis mayores que 4 mg/día y por períodos prolongados (más de 12 semanas). Sin embargo, en un estudio controlado post-comercialización de interrupción en pacientes con trastorno de angustia (trastorno de pánico) que recibieron XANAX, la duración del tratamiento (3 meses en comparación con 6 meses) no tuvo efectos sobre la capacidad de los pacientes para disminuir gradualmente la dosis hasta cero. Por el contrario, los pacientes tratados con dosis de XANAX mayores de 4 mg/día mostraron mayor dificultad para disminuir gradualmente su dosis hasta cero que los tratados con menos de 4 mg/día.

En un estudio clínico controlado en el cual 63 pacientes se aleatorizaron al tratamiento con XANAX y en el que se buscaron específicamente síntomas de abstinencia, los siguientes se identificaron como tales: percepción sensitiva aumentada, alteración de la concentración, disosmia, deterioro del sensorio, parestesias, calambres musculares, contracciones musculares, diarrea, visión borrosa, disminución del apetito y pérdida de peso. Otros síntomas, como ansiedad e insomnio, se observaron con frecuencia durante la interrupción, pero no fue posible determinar si se debían al retorno de la enfermedad, al rebote o a la abstinencia.

Síntomas entre las dosis

Se informó ansiedad en las primeras horas de la mañana y aparición de síntomas de ansiedad entre las dosis de XANAX en pacientes con trastorno de angustia (trastorno de pánico) que tomaban dosis de mantenimiento recetadas de XANAX. Estos síntomas pueden reflejar el desarrollo de tolerancia o un intervalo de tiempo entre dosis más prolongado que la duración de la acción clínica de la dosis administrada. En cualquier caso, se presume que la dosis prescrita no es suficiente para mantener los niveles plasmáticos por encima de los necesarios para prevenir la recidiva, el rebote o los síntomas de abstinencia a lo largo de todo el intervalo entre dosis.

Efectos en la habilidad para conducir y operar maquinaria

Debido a sus efectos depresores sobre el SNC, se debe advertir a los pacientes que reciben XANAX que no intervengan en ocupaciones peligrosas o actividades que requieran un estado de alerta mental pleno, como operar maquinarias o conducir automotores. Por la misma razón, se debe advertir a los pacientes sobre la ingestión simultánea de alcohol y otros medicamentos depresores del SNC durante el tratamiento con XANAX.

Síndrome de abstinencia y sedación neonatal

El uso de XANAX durante las últimas etapas del embarazo puede provocar sedación (depresión respiratoria, letargo, hipotonía) y síntomas de abstinencia (hiperreflexia, irritabilidad, inquietud, temblores, llanto inconsolable y dificultades para alimentarse) en el recién nacido. Observe a los recién nacidos en busca de signos de sedación y síndrome de abstinencia neonatal y trátelos en consecuencia (ver Uso en poblaciones Específicas).

Riesgo de daño fetal

Las benzodiazepinas potencialmente pueden causar daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas. Si se utiliza XANAX durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, se le debe informar sobre el riesgo potencial para el feto. Debido a la experiencia con otros miembros de la clase de las benzodiazepinas, se presume que XANAX puede tener un mayor riesgo de provocar anomalías congénitas cuando se administra a una mujer embarazada durante el primer trimestre. Como el uso de estos medicamentos rara vez es una urgencia, casi siempre debe evitarse su utilización en el primer trimestre de gestación. Se debe considerar la posibilidad de que una mujer en edad fértil esté embarazada cuando se instituye el tratamiento. Se debe aconsejar a las pacientes que si quedan embarazadas durante el tratamiento o si están planeando un embarazo deben comunicarse con su médico acerca de la conveniencia de interrumpir el tratamiento.

Interacción del alprazolam con fármacos que inhiben el metabolismo a través del citocromo P450 3A

El paso inicial en el metabolismo del alprazolam es la hidroxilación catalizada por el citocromo P450 3A (CYP3A). Los fármacos que inhiben esta vía metabólica pueden tener un profundo efecto sobre la depuración del alprazolam. Con los fármacos que inhiben al CYP3A con menor potencia pero aún en grado significativo, el alprazolam debe utilizarse con precaución y considerando una disminución apropiada de la dosis. Para algunos fármacos se ha cuantificado la interacción con alprazolam con datos clínicos; para otros, las interacciones se predicen a partir de datos *in vitro* y/o de la experiencia con fármacos similares de la misma clase farmacológica.

Los siguientes son ejemplos de fármacos conocidos que inhiben el metabolismo del alprazolam y/o de benzodiazepinas relacionadas, presumiblemente mediante la inhibición de CYP3A.

Inhibidores potentes de CYP3A

XANAX está contraindicado en pacientes que reciben inhibidores fuertes de CYP3A (tales como los agentes antifúngicos azólicos), excepto ritonavir. Antimicóticos azólicos: el ketoconazol y el itraconazol son inhibidores potentes de CYP3A y se demostró *in vivo* que aumentan las concentraciones plasmáticas del alprazolam 3,98 y 2,70 veces, respectivamente. El ajuste de la dosis es necesario cuando XANAX y ritonavir se inician concomitantemente o cuando se agrega ritonavir a una dosis estable de XANAX (Posología y Modo de Administración, Interacciones Medicamentosas).

Medicamentos que han demostrado ser inhibidores de CYP3A en base a estudios clínicos involucrando alprazolam: nefazodona, fluvoxamina, y cimetidina (ver Interacciones Medicamentosas y Propiedades Farmacológicas). Tenga cuidado y considere la reducción de la dosis de XANAX en forma apropiada durante la administración conjunta con estos fármacos.

Pacientes con depresión

Las benzodicepinas pueden empeorar la depresión. El trastorno de angustia (trastorno de pánico) se ha asociado con trastornos depresivos primarios y mayores y con aumento de los informes de suicidio en pacientes no tratados. En consecuencia, se deben considerar las precauciones adecuadas (por ejemplo, limitar el tamaño total de la receta y aumentar el control de la ideación suicida) en pacientes con depresión.

Manía

Se han informado episodios de hipomanía y manía asociados a la administración de XANAX en pacientes con depresión (ver Reacciones Adversas).

Riesgo en pacientes con insuficiencia respiratoria

Se han notificado casos de muerte en pacientes con enfermedad pulmonar grave poco después del inicio del tratamiento con XANAX. Vigile de cerca a los pacientes con insuficiencia respiratoria. Si se presentan signos y síntomas de depresión respiratoria, hipoventilación o apnea, suspenda XANAX.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Riesgos sobre el uso concomitante con opioides

Informar a los pacientes y los cuidadores sobre los riesgos de sedación y depresión respiratoria potencialmente mortal cuando se administra XANAX junto con opioides y que no deben usar dichos fármacos de forma concomitante a menos que estén supervisados por un profesional médico.

Aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria pesada hasta que se hayan determinado los efectos del uso concomitante con opioides [ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS].

Abuso, uso indebido y adicción

Informe a los pacientes que el uso de XANAX, incluso en las dosis recomendadas, expone a los usuarios a riesgos de abuso, uso indebido y adicción, lo que puede provocar una sobredosis y la muerte, especialmente cuando se usa en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, analgésicos opioides), alcohol y/o sustancias ilícitas. Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas del abuso, uso indebido y adicción de las benzodiazepinas; buscar ayuda médica si desarrollan estos signos y/o síntomas y sobre la eliminación adecuada de la droga no utilizada (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y ABUSO Y DEPENDENCIA).

Reacciones de abstinencia

Informe a los pacientes que el uso continuado de XANAX puede conducir a una dependencia física clínicamente significativa y que la interrupción abrupta o la disminución rápida de la dosis de XANAX pueden precipitar reacciones agudas de abstinencia, que pueden ser potencialmente mortales. Informe a los pacientes que, en algunos casos, los pacientes que toman benzodiazepinas han desarrollado un síndrome de abstinencia prolongado con síntomas de abstinencia que duran desde semanas hasta más de 12 meses. Indique a los pacientes que la interrupción o disminución de la dosis de XANAX puede requerir una disminución gradual (consulte ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y ABUSO Y DEPENDENCIA).

Informar al médico sobre consumo de alcohol o medicamentos que esté tomando actualmente, incluso los medicamentos de venta sin prescripción. Generalmente, no se debe beber alcohol durante el tratamiento con benzodicepinas.

No se recomienda su uso durante el embarazo. Por ello, informar al médico si está embarazada, o si planea tener un hijo, o si queda embarazada durante la administración del medicamento.

Informar al médico si está amamantando.

No manejar un automóvil ni operar maquinarias potencialmente peligrosas, hasta no asegurarse de cómo se comporta con la medicación.

Pruebas de laboratorio

Habitualmente, no se requieren pruebas de laboratorio en pacientes sanos en otros aspectos. No obstante, cuando el tratamiento es prolongado, se recomienda realizar recuentos hematológicos periódicos, análisis de orina y análisis bioquímicos de sangre de acuerdo con las buenas prácticas médicas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La siguiente tabla incluye interacciones farmacológicas clínicamente significativas con XANAX

Opioides	
<u>Implicaciones Clínicas</u>	El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides aumenta los riesgos de depresión respiratoria debido a acciones en distintos sitios de receptores en el SNC que controlan la respiración. Las benzodiazepinas interactúan en sitios del ácido gamma-aminobutírico (GABA _A) y los opioides interactúan principalmente con los receptores mu. Cuando las benzodiazepinas y los opioides se combinan, existe la posibilidad de que las benzodiazepinas empeoren significativamente la depresión respiratoria relacionada con los opioides.
<u>Prevención o Manejo</u>	Limitar la dosis y la duración del uso concomitante de XANAX y opioides y monitorear atentamente a los pacientes para detectar signos de depresión respiratoria y sedación (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
<u>Ejemplos</u>	Morfina, buprenorfina, hidromorfona, oximorfona, oxicodona, fentanilo, metadona, alfentanilo, butorpenol, codeína, dihidrocodeína, meperidina, pentazocina, remifentanilo, sufentanilo, tapentadol, tramadol.
Depresores del SNC	
<u>Implicaciones Clínicas</u>	Las benzodiazepinas, incluido el alprazolam, producen efectos depresores aditivos sobre el SNC cuando se administran en forma concomitante con otros medicamentos con acciones depresoras sobre el SNC.
<u>Prevención o Manejo</u>	Limite la dosis y la duración de XANAX durante el uso concomitante con depresores del SNC (consulte ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
<u>Ejemplos</u>	Medicamentos psicotrópicos, anticonvulsivos, antihistamínicos, etanol y otros fármacos que por sí mismos producen depresión del SNC.
Inhibidores potentes de CYP3A (excepto ritonavir)	
<u>Implicaciones Clínicas</u>	El uso concomitante de XANAX con inhibidores potentes de CYP3A tiene un efecto profundo en el clearance del alprazolam, lo que resulta en un aumento de las concentraciones de alprazolam y un mayor riesgo de reacciones adversas (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).
<u>Prevención o Manejo</u>	El uso concomitante de XANAX con un inhibidor potente de CYP3A4 (excepto ritonavir) está contraindicado (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
<u>Ejemplos</u>	Ketoconazol, itraconazol, claritromicina
Inhibidores débiles y moderados de CYP3A	
<u>Implicaciones Clínicas</u>	El uso concomitante de XANAX con inhibidores de CYP3A puede aumentar las concentraciones de XANAX, lo que aumenta el riesgo de reacciones adversas de alprazolam (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).
<u>Prevención o Manejo</u>	Evite el uso y considere la reducción apropiada de la dosis cuando XANAX se coadministra con un inhibidor de CYP3A moderado o débil (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
<u>Ejemplos</u>	Nefazodona, fluvoxamina, cimetidina, eritromicina
Inductores del CYP3A	
<u>Implicaciones Clínicas</u>	El uso concomitante de inductores de CYP3A puede aumentar el metabolismo del alprazolam y, por lo tanto, puede disminuir los niveles plasmáticos de alprazolam (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS)
<u>Prevención o Manejo</u>	Se recomienda precaución durante la coadministración con XANAX
<u>Ejemplos</u>	Carbamacepina, fenitoína

Ritonavir	
<u>Implicaciones Clínicas</u>	Las interacciones entre ritonavir y alprazolam son complejas y dependientes del tiempo. La administración a corto plazo de ritonavir aumentó la exposición al alprazolam debido a la inhibición del CYP3A4. Después del tratamiento a largo plazo con ritonavir (>10 a 14 días), la inducción de CYP3A4 compensa esta inhibición. La exposición al alprazolam no se vio afectada significativamente en presencia de ritonavir.
<u>Prevención o Manejo</u>	<p>Reduzca la dosis de XANAX cuando se inicien ritonavir y XANAX de forma concomitante, o cuando se agregue ritonavir a un régimen en el que XANAX esté estabilizado.</p> <p>Aumente la dosis de XANAX a la dosis objetivo después de 10 a 14 días de dosificación concomitante de ritonavir y XANAX. No es necesario ajustar la dosis de XANAX en pacientes que reciben ritonavir durante más de 10 a 14 días (ver Posología y Modo de Administración).</p> <p>El uso concomitante de XANAX con un inhibidor potente de CYP3A, excepto ritonavir, está contraindicado (ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).</p>
Digoxina	
<u>Implicaciones Clínicas</u>	Se informó un aumento en las concentraciones de digoxina con la administración de alprazolam, especialmente en personas de edad avanzada (>65 años).
<u>Prevención o Manejo</u>	En pacientes en tratamiento con digoxina, se debe medir las concentraciones séricas de digoxina antes de iniciar XANAX. Continúe vigilando la concentración sérica de digoxina y la toxicidad con frecuencia. Reducir la dosis de digoxina si es necesario.

Interacciones con pruebas de laboratorio

Aunque ocasionalmente se informaran interacciones entre las benzodiazepinas y las pruebas de laboratorio clínico utilizadas frecuentemente, no se ha observado un patrón constante para un fármaco o prueba específicos.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

Carcinogénesis

No se observó evidencia de potencial carcinogénico en ratas o ratones, a los cuales se les administró alprazolam por 2 años a dosis de hasta 30 y 10 mg/kg al día respectivamente. Estas dosis correspondían a 29 veces y 4,8 veces la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos de 10 mg/kg/día en base a mg/m² de superficie corporal, respectivamente.

Mutagénesis

El alprazolam no fue mutagénico *in vitro* en el Ensayo de Daño del ADN/Separación Alcalina y la Prueba de Ames e *in vivo*, a los ensayos toxicológicos en micronúcleos en ratas.

Deterioro de la fertilidad

El alprazolam no produjo alteración de la fertilidad en ratas en dosis de hasta 5 mg/kg/día, que es aproximadamente 5 veces mayor que la dosis diaria recomendada en seres humanos de 10 mg/día en base a mg/m² de superficie corporal.

Toxicología y/o farmacología animal

Cuando se trató a ratas con alprazolam en dosis orales de 3 mg, 10 mg y 30 mg/kg/día (de 3 a 29 veces la dosis máxima recomendada en humanos basada en mg/m² de superficie corporal) durante 2 años, se observó un aumento relacionado con la dosis en el número de cataratas en las mujeres y se observó una tendencia al aumento relacionado con la dosis en la vascularización corneal en los hombres. Estas lesiones no aparecieron hasta después de 11 meses de tratamiento.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgo

Se ha informado que los recién nacidos de madres que usan benzodiazepinas durante las últimas etapas del embarazo experimentan síntomas de sedación y abstinencia neonatal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y Consideraciones Clínicas). Los datos generales disponibles de los estudios observacionales publicados en mujeres embarazadas expuestas al alprazolam no han establecido un riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales (ver Datos).

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de malformaciones congénitas, pérdida u otros resultados adversos.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

Las benzodiazepinas atraviesan la placenta y pueden producir depresión respiratoria y sedación en los recién nacidos. Controle a los recién nacidos expuestos a las benzodiazepinas durante el embarazo y el trabajo de parto para detectar signos de sedación, depresión respiratoria, abstinencia y problemas de alimentación e inicie tratamiento en consecuencia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Datos

Datos en humanos

Los datos publicados de estudios observacionales sobre el uso de benzodiazepinas durante el embarazo no informan una asociación clara con las benzodiazepinas y defectos de nacimiento importantes. Aunque los primeros estudios informaron un mayor riesgo de malformaciones congénitas con diazepam y clordiazepóxido, no se observó un patrón consistente. Además, la mayoría de los estudios de cohortes y de casos y controles recientes sobre el uso de benzodiazepinas durante el embarazo, que se ajustaron para determinar la exposición al alcohol, el tabaco y otros medicamentos, no han confirmado estos hallazgos. En este momento, no hay evidencia clara de que la exposición al alprazolam al comienzo del embarazo pueda causar defectos de nacimiento importantes. Se ha informado que los recién nacidos expuestos a las benzodiazepinas durante el tercer trimestre del embarazo o durante el trabajo de parto presentan sedación y síntomas de abstinencia neonatal.

Lactancia

Resumen de riesgo

Los datos limitados de la literatura publicada informan la presencia de alprazolam en la leche materna humana. Hay informes de sedación y síntomas de abstinencia en recién nacidos amamantados y lactantes expuestos al alprazolam. Se desconocen los efectos del alprazolam sobre la lactancia.

Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves, que incluyen sedación y síntomas de abstinencia en recién nacidos y lactantes amamantados, advierta a los pacientes que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con XANAX.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de XANAX en niños y menores de 18 años no ha sido establecida.

Uso geriátrico

Los pacientes geriátricos tratados con XANAX tuvieron concentraciones plasmáticas más elevadas de alprazolam debido a la disminución de la depuración (clearance) en comparación con pacientes adultos más jóvenes que recibieron las mismas dosis. Por ende se recomienda una reducción de la dosis de XANAX en los pacientes geriátricos (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Insuficiencia hepática

Los pacientes con enfermedad hepática alcohólica presentan una vida media de eliminación más prolongada (19,7 horas), en comparación con los sujetos sanos (11,4 horas). Esto puede deberse a una disminución del clearance de alprazolam en pacientes con enfermedad hepática alcohólica. Se recomienda la reducción de la dosis de XANAX en pacientes con insuficiencia hepática (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del prospecto

- Riesgos del uso concomitante con opioides (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Abuso, uso indebido y adicción (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Reacciones de dependencia y abstinencia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Efectos sobre la habilidad de conducir y operar maquinaria (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Síndrome de abstinencia y sedación neonatal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Pacientes con depresión (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Riesgos en pacientes con insuficiencia respiratoria (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Experiencia en estudio Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos en las dos tablas siguientes son estimaciones de la incidencia de reacciones adversas entre pacientes adultos que participaron en:

- estudios clínicos controlados con placebo de 4 semanas de duración con dosis de XANAX de hasta 4 mg por día de para el tratamiento agudo del trastorno de ansiedad generalizado (Tabla 1)-
- estudios clínicos controlados con placebo a corto plazo (hasta 10 semanas) con dosis de XANAX de hasta 10 mg por día para trastorno de pánico, con o sin agorafobia (Tabla 2).

Tabla 1: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 1\%$ en pacientes tratados con XANAX y más que en pacientes tratados con placebo en ensayos controlados con placebo para ansiedad generalizado

	XANAX n=565	Placebo n=505
Trastornos del Sistema nervioso		
Somnolencia	41%	22%
Aturdimiento	21%	19%
Mareos	2%	1%
Acatisia	2%	1%
Trastornos Gastrointestinales		
Sequedad de la boca	15%	13%
Aumento de la salivación	4%	2%
Trastornos cardiovasculares		
Hipotensión	5%	2%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Dermatitis/alergia	4%	3%

Además de las reacciones adversas (es decir, con una frecuencia mayor que 1%) que se enumeran en la tabla para los pacientes con Trastorno de ansiedad generalizado, se informaron las siguientes reacciones adversas en asociación con el uso de benzodicepinas: distonía, irritabilidad, dificultades en la concentración, anorexia, amnesia transitoria o alteración de la memoria, pérdida de la coordinación, fatiga, convulsiones, sedación, dificultad para hablar, ictericia, debilidad musculoesquelética, prurito, diplopía, disartria, cambios en la libido, irregularidades menstruales, incontinencia y retención urinaria.

Tabla 2: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 1\%$ en pacientes tratados con XANAX y más que en pacientes tratados con placebo en ensayos controlados con placebo (hasta 10 semanas) para el trastorno de pánico

	XANAX n=1388	Placebo n=1231
Somnolencia	77%	43%
Fatiga y cansancio	49%	42%
Pérdida de la coordinación	40%	18%
Irritabilidad	33%	30%
Perdida de la memoria	33%	22%
Trastorno cognitivo	29%	21%
Disminución de la libido	14%	8%
Disartria	23%	6%
Estado de confusión	10%	8%
Aumento de la libido	8%	4%
Cambios en la libido (no especificado)	7%	6%
Deshinibición	3%	2%
Fluidez en el habla	2%	1%
Desrealización	2%	1%
Trastornos gastrointestinales		
Constipación	26%	15%
Aumento de la salivación	6%	4%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	11%	8%
Otros		
Aumento del apetito	33%	23%
Disminución del apetito	28%	24%
Ganancia de peso	27%	18%
Pérdida de peso	23%	17%
Dificultad de micción	12%	9%
Trastornos menstruales	11%	9%
Disfunción sexual	7%	4%
Incontinencia	2%	1%

Además de las reacciones adversas (es decir, con una frecuencia mayor que 1%) que se enumeran en la tabla anterior para pacientes con trastornos de pánico, se informaron las siguientes reacciones adversas en asociación con el uso de XANAX: convulsiones, alucinaciones, despersonalización, alteraciones del gusto, diplopía, bilirrubina elevada, enzimas hepáticas elevadas e ictericia.

Reacciones adversas informadas como motivos de interrupción durante el tratamiento del trastorno de angustia (trastorno de pánico) en estudios controlados con placebo

En una base de datos más grande constituida por estudios controlados y no controlados en los cuales 641 pacientes recibieron XANAX, los síntomas emergentes de las interrupciones que se produjeron con una frecuencia mayor que 5% en pacientes tratados con XANAX y mayor que en los grupos tratados con placebo fueron las siguientes:

Tabla 3: Incidencia de síntomas emergentes de discontinuación informada en ≥5% de los pacientes tratados con XANAX y > pacientes tratados con placebo

	Pacientes tratados con XANAX n=641
Neurológicos	
Insomnio	29,5%
Aturdimiento	19,3%
Movimientos involuntarios anormales	17,3%
Cefalea	17,0%
Contracciones musculares	6,9%
Alteración de la coordinación	6,6%

Trastornos del tono muscular	5,9%
Debilidad	5,8%
Psiquiátricos	
Ansiedad	19,2%
Fatiga y cansancio	18,4%
Irritabilidad	10,5%
Trastorno cognitivo	10,3%
Alteración de la memoria	5,5%
Depresión	5,1%
Estado de confusión	5,0%
Gastrointestinales	
Náuseas/vómitos	16,5%
Diarrea	13,6%
Disminución de la salivación	10,6%
Metabólicos y Nutricionales	
Descenso de peso	13,3%
Disminución del apetito	12,8%
Dermatológicos	
Sudoración	14,4%
Cardiovasculares	
Taquicardia	12,2%
Órganos de los sentidos	
Visión borrosa	10,0%

n= Número de pacientes

También se informaron convulsiones por abstinencia tras la disminución rápida o la interrupción abrupta de XANAX (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Para interrumpir el tratamiento en pacientes que reciben XANAX, la dosis debe reducirse lentamente, de acuerdo con la buena práctica clínica. Se sugiere que la dosis diaria de XANAX debe disminuirse en no más de 0,5 mg cada tres días (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). Algunos pacientes pueden beneficiarse con una disminución aún menor de la dosis. En un estudio controlado de interrupción post-comercialización en pacientes con trastorno de angustia (trastorno de pánico) que comparó este esquema recomendado de disminución gradual con un esquema de disminución más lenta, no se observaron diferencias entre los grupos en la proporción de pacientes que disminuyeron la dosis hasta cero; no obstante, el esquema de disminución más lenta se asoció con disminución de los síntomas asociados con el síndrome de abstinencia.

Raras veces se informaron reacciones paradójales como estimulación, aumento de la espasticidad muscular, alteraciones del sueño, alucinaciones y otros efectos adversos sobre el comportamiento, como agitación, ira, irritabilidad y conducta agresiva u hostil. En muchos de los informes espontáneos de casos de efectos adversos sobre el comportamiento, los pacientes estaban recibiendo en forma concomitante otros medicamentos con acción sobre el SNC o fueron descritos como sujetos con afecciones psiquiátricas subyacentes. Si se produce alguno de estos eventos, debe interrumpirse el alprazolam. Informes aislados publicados, que involucraron a pequeños números de pacientes, sugirieron que los pacientes con trastorno de personalidad borderline, antecedentes de comportamiento violento o agresivo, o abuso de alcohol o sustancias podrían tener riesgo de padecer estos eventos. Se informaron casos de irritabilidad, hostilidad y pensamientos intrusivos durante la interrupción del alprazolam en pacientes con trastorno de estrés postraumático.

Informes posteriores a la comercialización

Se informaron diversas reacciones adversas en asociación con el uso de XANAX desde su lanzamiento al mercado. La mayoría de estas reacciones se informaron a través del sistema de notificación voluntaria de eventos adversos. Debido a la naturaleza espontánea de la notificación de eventos adversos y a la ausencia de controles, no siempre es posible determinar fácilmente una relación causal con el uso de XANAX.

Trastornos endocrinos: hiperprolactinemia.

Trastornos generales y del sitio de administración: edema periférico.

Trastornos hepatobiliares: hepatitis, insuficiencia hepática.

Investigaciones: elevaciones de las enzimas hepáticas

Trastornos psiquiátricos: hipomanía, manía

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: ginecomastia, galactorrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: reacción de fotosensibilidad, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson

ABUSO Y DEPENDENCIA

Abuso

XANAX es una benzodiazepina y un depresor del SNC con potencial de abuso y adicción. El abuso es el uso intencional y no terapéutico de una droga, incluso una vez, por sus efectos psicológicos o fisiológicos deseables. El uso indebido es el uso intencional, con fines terapéuticos, de un medicamento por parte de un individuo de una manera diferente a la recetada por un proveedor de atención médica o para quien no fue recetado. La adicción a las drogas es un conjunto de fenómenos conductuales, cognitivos y fisiológicos que pueden incluir un fuerte deseo de tomar la droga, dificultades para controlar el uso de drogas (por ejemplo, continuar el uso de drogas a pesar de las consecuencias dañinas, dar una mayor prioridad al uso de drogas que a otras actividades y obligaciones), y posible tolerancia o dependencia física. Incluso tomar benzodiazepinas según las prescripciones puede poner a los pacientes en riesgo de abuso y uso indebido de sus medicamentos. Tanto el abuso como el uso indebido de las benzodiazepinas pueden provocar adicción.

El abuso y el uso indebido de benzodiazepinas a menudo (pero no siempre) implica el uso de dosis mayores que la dosis máxima recomendada y comúnmente implica el uso concomitante de otros medicamentos, alcohol y/o sustancias ilícitas, que se asocia con una mayor frecuencia de resultados adversos graves, incluyendo depresión respiratoria, sobredosis o muerte. Las benzodiazepinas a menudo son buscadas por personas que abusan de las drogas y otras sustancias y por personas con trastornos adictivos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Se han producido las siguientes reacciones adversas con el abuso y/o uso indebido de benzodiazepinas: dolor abdominal, amnesia, anorexia, ansiedad, agresión, ataxia, visión borrosa, confusión, depresión, desinhibición, desorientación, mareos, euforia, alteración de la concentración y la memoria, indigestión, irritabilidad, dolor muscular, dificultad para hablar, temblores y vértigo.

Se han producido las siguientes reacciones adversas graves con el abuso y/o uso indebido de benzodiazepinas: delirio, paranoia, ideación y comportamiento suicida, convulsiones, coma, dificultad para respirar y muerte. La muerte se asocia más a menudo con el uso de múltiples sustancias (especialmente benzodiazepinas con otros depresores del SNC como los opioides y el alcohol).

Dependencia física

XANAX puede producir dependencia física a causa de la terapia continua. La dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de la adaptación fisiológica en respuesta al uso repetido de drogas, que se manifiesta por signos y síntomas de abstinencia después de una interrupción abrupta o una disminución significativa de la dosis de una droga. La interrupción brusca o la disminución rápida de la dosis de benzodiazepinas o la administración de flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas, pueden precipitar reacciones de abstinencia aguda, incluidas convulsiones, que pueden ser potencialmente mortales. Los pacientes con mayor riesgo de reacciones adversas de abstinencia después de la interrupción de las benzodiazepinas o de la disminución rápida de la dosis incluyen aquellos que toman dosis más altas (es decir, dosis más altas y/o más frecuentes) y aquellos que han tenido períodos de uso más prolongados (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Para reducir el riesgo de reacciones de abstinencia, use una disminución gradual para suspender XANAX o para disminuir la dosis (consulte DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Signos y síntomas de abstinencia aguda

Los signos y síntomas de abstinencia aguda asociados con las benzodiazepinas incluyen: movimientos involuntarios anormales, ansiedad, visión borrosa, trastorno cognitivo, despersonalización, depresión, desrealización, mareos, fatiga, reacciones adversas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso, disminución de apetito), dolor de cabeza, hiperacusia, hipertensión, irritabilidad, insomnio, deterioro de la memoria, dolor muscular y

rigidez, ataques de pánico, fotofobia, inquietud, taquicardia y temblor. Los signos y síntomas agudos de abstinencia más graves, incluidas reacciones potencialmente mortales, han incluido catatonía, convulsiones, delirium tremens, depresión, alucinaciones, manía, psicosis, convulsiones y tendencias suicidas.

Síndrome de abstinencia prolongada

El síndrome de abstinencia prolongada asociado con las benzodiazepinas se caracteriza por ansiedad, deterioro cognitivo, depresión, insomnio, hormigueo, síntomas motores (por ejemplo, debilidad, temblor, espasmos musculares), parestesia y tinnitus que persiste más allá de 4 a 6 semanas después de la abstinencia inicial de benzodiazepinas. Los síntomas de abstinencia prolongados pueden durar desde semanas hasta más de 12 meses. Como resultado, puede haber dificultad para diferenciar los síntomas de abstinencia de la posible reaparición o continuación de los síntomas para los que se estaba usando la benzodiazepina.

Tolerancia

Se puede desarrollar tolerancia a XANAX a partir de la terapia continua. La tolerancia es un estado fisiológico caracterizado por una respuesta reducida a una droga después de la administración repetida (es decir, se requiere una dosis más alta de una droga para producir el mismo efecto que una vez se obtuvo con una dosis más baja). La tolerancia al efecto terapéutico del XANAX puede desarrollarse; sin embargo, se desarrolla poca tolerancia a las reacciones amnésicas y otros deterioros cognitivos causados por las benzodiazepinas.

SOBREDOSIFICACIÓN

Experiencia clínica

Las manifestaciones por sobredosis de alprazolam incluyen somnolencia, confusión, alteración en la coordinación, disminución de los reflejos y coma. Se informaron casos fatales en asociación con sobredosis de alprazolam, así como con otras benzodiazepinas. Además, se informaron casos fatales en pacientes con sobredosis de una benzodiazepina, incluido alprazolam y alcohol; los niveles de alcohol observados en algunos de estos pacientes fueron menores que los asociados habitualmente con los casos fatales inducidos por alcohol.

Tratamiento general de la sobredosis

Como en todos los casos de sobredosificación farmacológica, deben controlarse la respiración, la frecuencia del pulso y la presión arterial. Se deben utilizar medidas generales de sostén, junto con lavado gástrico inmediato. Se deben administrar líquidos intravenosos y mantener una vía aérea adecuada. Como sucede con el manejo de la sobredosis intencional de cualquier medicamento, se debe tener en cuenta que es posible la ingestión de múltiples agentes.

El flumazenil, un antagonista específico de los receptores para benzodiazepinas está indicado para la reversión total o parcial de los efectos sedantes de las benzodiazepinas y podría utilizarse en situaciones en las que se sospecha o se diagnostica una sobredosis de benzodiazepina. Antes de administrar el flumazenil, es necesario instituir medidas para mantener la vía aérea permeable, ventilación y un acceso endovenoso. El tratamiento con flumazenil es adyuvante pero no un sustituto del tratamiento apropiado de la sobredosis de benzodiazepinas. En los pacientes tratados con flumazenil debe controlarse la reaparición de sedación, depresión respiratoria y otros efectos residuales de las benzodiazepinas por un período adecuado después del tratamiento. **El médico que prescribe debe conocer el riesgo de convulsiones asociadas con el tratamiento con flumazenil, particularmente en personas que han utilizado benzodiazepinas por períodos prolongados y en la sobredosis de antidepresivos tricíclicos.** Se debe consultar el prospecto completo de flumazenil antes de su utilización.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN

Los comprimidos deben conservarse en el envase original a temperatura ambiente controlada entre 20 °C y 25 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN

XANAX 0,50 mg: Envases con 30 y 60 comprimidos.

XANAX 1 mg: Envases con 30 y 60 comprimidos.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 43.503

Pfizer S.R.L, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farmacéutica Sandra B. Maza

Fecha de última revisión: .../.../...

LPD: 18 de Marzo de 2021



SIMUNIC Veronica Paula
CUIL 27232572138



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-34309931- PFIZER - Prospectos - Certificado N43.503

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.15 09:04:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.15 09:04:32 -03:00