



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 5357

BUENOS AIRES, 22 AGO 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013320-12-2 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 prospectos para el producto XANAX / ALPRAZOLAM, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 0,25 mg; 0,50 mg; 1,00 mg, autorizado por el 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 a fojas 217 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **5357**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 143 a 196, desglosando de fojas 143 a 160, para la Especialidad Medicinal denominada XANAX / ALPRAZOLAM, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 0,25 mg; 0,50 mg; 1,00 mg, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 43.503 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-013320-12-2

DISPOSICIÓN Nº **5357**

nc

MB


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

XANAX
ALPRAZOLAM
Comprimidos

Venta Bajo Receta Archivada (Lista IV)

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

XANAX 0,25 mg

Cada comprimido contiene:

Alprazolam	0,25 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	0,75 mg

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 Carmin Laca Alumínica	0,06 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Ansiolítico. Código ATC N05BA

INDICACIONES

Los comprimidos Xanax están indicados para el control de los desórdenes de ansiedad o para el alivio a corto plazo de los síntomas de ansiedad. Está indicado en el tratamiento de:

1. **Trastorno de Ansiedad (DSM IV):** Corresponde más cercanamente al diagnóstico del *estado de ansiedad generalizado* (de acuerdo con el Diagnóstico de la APA y el Manual Estadístico DSMIII-R) o para el tratamiento *a corto plazo de los síntomas de ansiedad*. Los estados de ansiedad o de tensión asociadas con el estrés de todos los días, usualmente no requieren tratamiento con un ansiolítico.

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

13



El estado de ansiedad generalizado se caracteriza por una excesiva preocupación o ansiedad en los cuales la persona se ha sentido afectada más de lo debido, por dos o más circunstancias de la vida, durante 6 meses o más.

Los síntomas que se manifiestan en estos pacientes son variados. Por lo menos, 6 de los siguientes síntomas deben estar presentes.

- *Tensión motora*: temblor, tensión muscular, dolores, pérdida de energía, agitación psicomotora, insomnio, sensaciones de culpa.
- *Hiperactividad autonómica*: agitación, palpitaciones, sudoración, sequedad de boca, escalofríos, dificultades en la deglución.
- *Vigilancia y Seguimiento*: perturbaciones cognitivas, dificultad para concentrarse, irritabilidad, sensación de "mente en blanco", excesiva preocupación por el trabajo, ineptitud por excesiva ansiedad, preocupación por caerse o quedarse dormido.

Todos estos síntomas no deben acompañarse secundariamente de otros trastornos psicóticos o ser causados por un factor orgánico.

2. **Ansiedad asociada a síndrome depresivo**: La ansiedad asociada a síndrome depresivo responde al Xanax.
3. **Trastorno de angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia (DSM IV)**: Xanax está indicado para el tratamiento de los estados de angustia (trastornos de pánico), con o sin agorafobia. Los trastornos de angustia (trastornos de pánico) se caracterizan por ataques de pánico recurrente. Estos ataques, por lo menos al principio, son inesperados. Luego, algunas situaciones como, manejar un auto o estar en lugares con mucha gente, pueden desencadenarlos. Los ataques de pánico se caracterizan por lo menos por 4 de los siguientes síntomas: disnea, mareos, sensación de desmayo, palpitaciones o taquicardia, sudoración, náuseas, diarrea, precordialgia, dolor de pecho, temor a la muerte, temor a enloquecer. Por lo menos algunos de los síntomas del ataque de pánico deben desarrollarse repentinamente y no debe atribuirse a algún factor orgánico. El ataque de pánico puede estar asociado a algún síntoma de agorafobia.

La demostración de la eficacia del Xanax mediante estudios clínicos sistemáticos se limita a 4 meses para el tratamiento de la ansiedad y de 4 a 10 semanas para los ataques de pánico. A pesar de ello, hay pacientes con estado de pánico que fueron tratados durante 8 meses sin pérdida aparente del beneficio. El médico debe confirmar periódicamente la utilidad del tratamiento en cada paciente individualmente.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Los agentes del grupo de las 1,4-benzodiazepinas presumiblemente ejercen su acción sobre el SNC al unirse a los receptores estereoespecíficos en los distintos sitios del SNC. Se desconoce el mecanismo exacto de acción.

Clínicamente, todas las benzodiazepinas producen una actividad depresora del SNC relacionada con la dosis, variando desde un leve deterioro del rendimiento en el trabajo hasta la hipnosis.

Farmacocinética

Absorción

El alprazolam se absorbe rápidamente luego de su administración oral. Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan en 1 a 2 horas después de la administración. Los niveles plasmáticos son proporcionales a la dosis administrada; en el rango de dosis de 0,5 a 3,0 mg, se observaron niveles pico de 8,0 a 37 ng/ml. Con una metodología de ensayo específica, la vida media promedio de eliminación del plasma del alprazolam fue de 11,2 horas aproximadamente (rango: 6,3-26,9 horas) en adultos sanos.

Distribución

In vitro, el alprazolam se une (80 por ciento) a las proteínas séricas humanas. La mayor parte se une a la seroalbúmina.

MB

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Metabolismo/Eliminación

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. En los seres humanos también se encuentra una benzofenona derivada del alprazolam. Sus vidas medias serían similares a las del alprazolam. Las concentraciones plasmáticas de 4-hidroxi alprazolam y de α -hidroxi alprazolam en relación con la concentración de alprazolam intacto siempre fueron menores a 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 tan bajas y las potencias menores del 4-hidroxi alprazolam y el α -hidroxi alprazolam sugieren que es improbable que contribuyan en gran medida a los efectos farmacológicos del alprazolam. El metabolito benzofenona, es esencialmente inactivo. 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. Se observó una vida media promedio de 16,3 horas en sujetos ancianos sanos (rango: 9,0-26,9 horas, n=16) contra 11,0 horas (rango: 6,3-15,8 horas, n=16) en sujetos adultos sanos. En pacientes con hepatopatía alcohólica, la vida media del alprazolam varió entre 5,8 y 65,3 horas (media: 19,7 horas, n=17) contra 6,3 a 26,9 horas (media= 11,4 horas, n=17) en sujetos sanos. En un grupo de sujetos obesos, la vida media del alprazolam varió entre 9,9 y 40,4 horas (media= 21,8 horas, n=12) contra 6,3 a 15,8 horas (media=10,6 horas, n=12) en sujetos sanos.

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

Raza: Las concentraciones máximas y la vida media del alprazolam son entre 15% y 25 % más elevadas en personas asiáticas que en las caucásicas.

Uso pediátrico: No se ha estudiado la farmacocinética del alprazolam en pacientes pediátricos.

Sexo: El sexo no tiene efectos sobre la farmacocinética del alprazolam.

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

Interacciones medicamentosas

El alprazolam se elimina en forma predominante por metabolización a través del citocromo P450 3A (CYP3A). 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 potentes del CYP3A aumenten las concentraciones plasmáticas de alprazolam. 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, 2,70 veces; nefazodona, 1,98 veces; fluvoxamina, 1,96 veces y eritromicina, 1,61 veces (ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES - INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS).

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 (desde $17,1 \pm 4,9$ a $7,7 \pm 1,7$ h) después de la administración de 300 mg/día de carbamazepina durante 10 días (ver PRECAUCIONES - Interacciones con otras drogas). 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.

MB

Aún no se ha determinado la capacidad del alprazolam para inducir los sistemas enzimáticos hepáticos humanos. No obstante, 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 Comprimidos 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 periodos de evaluación de estos estudios de 4 semanas, de acuerdo con los resultados de los siguientes instrumentos psicométricos: Impresión Global del Médico, Escala de Calificación de la Ansiedad de Hamilton, Escala de Síntomas Objetivo (Target Symptoms), Impresión Global del Paciente y Escala de Autocalificación de los Síntomas.

Trastorno de angustia (trastorno de pánico)

El apoyo para la eficacia de XANAX en el tratamiento del trastorno de angustia (trastorno de pánico) provino de tres estudios de 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 la evaluación 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 ADMINISTRACION

La dosis debe ser individualizada para el máximo efecto benéfico. Mientras que las dosis diarias habituales listadas a continuación serán las adecuadas para la mayoría de los pacientes, habrá algunos que requerirán dosis superiores.

En tales casos, las dosis deben ser incrementadas cuidadosamente para evitar efectos adversos. La dosis debe reducirse gradualmente al abandonar el tratamiento o al disminuir la dosis. Se sugiere disminuir la dosis diaria en no más de 0,5 mg cada 3 días.

Plan de dosis diarias:

La dosis inicial habitual es de 0,25 mg a 0,5 mg, tres veces al día. Esta dosis puede luego ser modificada de acuerdo a las necesidades del paciente hasta una dosis total máxima diaria, de 4 mg administrada en dosis separadas. En pacientes geriátricos, o en presencia de enfermedades debilitantes, la dosis inicial habitual es de 0,25 mg impartida dos o tres veces por día. Esta puede ser incrementada gradualmente si es necesario y si es tolerada. Si ocurrieran efectos adversos con la dosis recomendada para iniciar el tratamiento, se recomienda disminuirla.

Trastorno de ansiedad y síntomas transitorios de ansiedad

El tratamiento de pacientes con ansiedad debe iniciarse con una dosis de 0,25 a 0,5 mg administrados tres veces por día. La dosis puede aumentarse hasta alcanzar el efecto terapéutico máximo, cada 3 o 4 días, hasta una dosis máxima de 4 mg, administrados en dosis divididas. Se debe utilizar la menor dosis efectiva posible y se debe reevaluar frecuentemente la necesidad de continuar el tratamiento. La dependencia puede aumentar con la dosis y la duración del tratamiento.

PRIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

MS



En todos los pacientes, la dosis se debe disminuir gradualmente cuando se discontinúa el tratamiento o al reducir la dosificación diaria. Aunque no se han recogido datos en forma sistemática para apoyar un esquema de discontinuación específico, se sugiere disminuir la dosificación diaria en no más de 0,5 mg cada 3 días. Algunos pacientes pueden requerir una disminución aún más lenta.

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

El tratamiento exitoso de muchos pacientes con trastorno de angustia (trastorno de pánico) ha requerido el uso de XANAX en dosis mayores de 4 mg diarios. En estudios controlados realizados para demostrar la eficacia de XANAX en el trastorno de angustia (trastorno de pánico) se utilizaron dosis en el rango de 1 a 10 mg diarios. La dosificación media utilizada fue de 5 a 6 mg diarios. Entre aproximadamente 1700 pacientes que participaron en el programa de desarrollo para el trastorno de angustia (trastorno de pánico), alrededor de 300 recibieron XANAX en dosis mayores a 7 mg/día, incluyendo a 100 aproximadamente que recibieron dosis máximas superiores a 9 mg/día. Algunos pacientes ocasionales requirieron hasta 10 mg diarios para obtener una respuesta satisfactoria.

Titulación de la dosis

El tratamiento puede iniciarse con una dosis de 0,5 mg tres veces por día. Según la respuesta, la dosis puede aumentarse cada 3 o 4 días en incrementos no mayores de 1 mg por día. Puede ser aconsejable la titulación más lenta para niveles de dosis superiores a 4 mg/día para permitir la expresión plena del efecto farmacodinámico de XANAX. Para disminuir la posibilidad de síntomas entre las dosis, los momentos de administración deben distribuirse de la manera más pareja posible durante las horas de vigilia, es decir, con un esquema de tres o cuatro administraciones diarias.

En general, el tratamiento se debe iniciar con una dosis baja para minimizar el riesgo de efectos adversos en pacientes especialmente sensibles al fármaco. La dosis debe aumentarse hasta obtener una respuesta terapéutica aceptable (es decir, hasta la disminución sustancial o la eliminación completa de los ataques de pánico), hasta que se produzca intolerancia o hasta alcanzar la dosis máxima recomendada.

Mantenimiento de la dosis

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

Disminución de la dosis

Se debe evitar la discontinuación abrupta del tratamiento por el riesgo de abstinencia (ver ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES, ABUSO Y DEPENDENCIA).

En todos los pacientes, la dosis se debe disminuir gradualmente cuando se discontinúa el tratamiento o al reducir la dosificación diaria. Aunque no se han recogido datos en forma sistemática para apoyar un esquema de discontinuación específico, se sugiere disminuir la dosificación diaria en no más de 0,5 mg cada 3 días. Algunos pacientes pueden requerir una disminución aún más lenta.

As

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



En todo caso, la disminución de la dosis se debe llevar a cabo bajo supervisión atenta y en forma gradual. Si se producen síntomas de abstinencia significativos debe retornarse al esquema de dosificación previo e intentar, únicamente después de la estabilización, un esquema de discontinuación más lento. En un estudio controlado de discontinuación 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. Se sugiere disminuir la dosis en no más de 0,5 mg cada 3 días, teniendo en cuenta que algunos pacientes pueden beneficiarse con una discontinuación aún más gradual. Algunos pacientes pueden ser resistentes a todos los regímenes de discontinuación.

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 fuera 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, ésta podrá disminuirse.

CONTRAINDICACIONES

Los comprimidos de Xanax están contraindicados en pacientes con conocida sensibilidad a esta droga u a otras benzodiazepinas, o cualquier otro componente del producto.

Xanax puede ser administrado en pacientes con glaucoma de ángulo abierto que estén recibiendo apropiado tratamiento, pero está contraindicado en pacientes con glaucoma agudo de ángulo estrecho.

Está contraindicada la co-administración de Xanax con ketoconazol e itraconazol, ya que dichas medicaciones alteran el metabolismo oxidativo mediado por el citocromo P450 (CYP 3 A) (ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES - INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS).

ADVERTENCIAS

Reacciones de dependencia y abstinencia, incluyendo convulsiones

Ciertos eventos adversos clínicos, algunos potencialmente mortales, son una consecuencia directa de la dependencia física al tratamiento con Xanax. Entre éstos 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 recomendadas para el tratamiento de cuadros transitorios de ansiedad y trastornos de ansiedad (0,75 a 4 mg/día) existe cierto riesgo de dependencia. Los datos del sistema de notificación espontánea sugieren que el riesgo de dependencia y su severidad serían mayores en pacientes tratados con dosis mayores de 4 mg/día y por períodos prolongados (más de 12 semanas). Sin embargo, en un estudio controlado post-comercialización de discontinuación en pacientes con trastorno de angustia (trastorno de pánico), 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 en disminuir gradualmente su dosis hasta cero que los tratados con menos de 4 mg/día.

Importancia de la dosis y riesgos de XANAX como tratamiento del trastorno de angustia (trastorno de pánico): Debido a que el manejo del trastorno de angustia (trastorno de pánico) a menudo requiere la utilización de dosis diarias promedio de XANAX superiores a 4 mg, el riesgo de dependencia entre los pacientes con trastorno de angustia (trastorno de pánico) podría ser mayor que en aquellos tratados por ansiedad de menor severidad. La experiencia en estudios de discontinuación aleatorizados, controlados con placebo, en pacientes con trastorno de angustia (trastorno de pánico) mostró una elevada tasa de rebote y síntomas de abstinencia en pacientes tratados con XANAX en comparación con aquellos tratados con placebo.

MB

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



La recidiva o retorno de la enfermedad se definió como el retorno de los síntomas característicos de trastorno de angustia (trastorno de pánico) (principalmente ataques de pánico) hasta niveles aproximadamente iguales a los observados en la evaluación basal previa al tratamiento activo. Por rebote se entiende un retorno de los síntomas de trastorno de angustia (trastorno de pánico) hasta un nivel de frecuencia sustancialmente mayor o de mayor intensidad que la observada en la evaluación basal. Los síntomas de abstinencia se identificaron como aquellos que en general no son característicos del trastorno de angustia (trastorno de pánico) y que se produjeron por primera vez con mayor frecuencia durante la discontinuación que durante la evaluación basal.

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, sensorio deprimido, parestesias, calambres musculares, contracciones musculares, diarrea, visión borrosa, disminución del apetito y descenso de peso. Otros síntomas, como ansiedad e insomnio, se observaron con frecuencia durante la discontinuación, pero no fue posible determinar si se debían al retorno de la enfermedad, a rebote ó a abstinencia.

En dos estudios controlados de 6 a 8 semanas de duración, en los que se midió la capacidad de los pacientes para discontinuar la medicación, 71%-93% de los pacientes tratados con XANAX disminuyeron gradualmente su tratamiento hasta la discontinuación, en comparación con 89%-96% de los tratados con placebo. En un estudio controlado de discontinuación post-comercialización en pacientes con trastorno de angustia (trastorno de pánico), la duración del tratamiento (3 meses contra 6 meses) no tuvo efectos sobre la capacidad para disminuir la dosis hasta cero.

Se observaron convulsiones atribuibles a XANAX después de la discontinuación del medicamento o de la reducción de la dosis en 8 de 1980 pacientes con trastorno de angustia (trastorno de pánico) o en sujetos que participaron en estudios clínicos en los que se permitieron dosis de XANAX mayores de 4 mg/día durante más de 3 meses. Cinco de estos casos se produjeron claramente durante la disminución abrupta de la dosis o tras la discontinuación de dosis diarias de 2 a 10 mg. Tres casos se produjeron en situaciones en las cuales no se demostró una relación clara con la disminución abrupta de la dosis o la discontinuación. En un caso se produjeron convulsiones después de la discontinuación de una dosis única de 1 mg tras la disminución a razón de 1 mg cada 3 días a partir de una dosis de 6 mg diarios. En otros dos casos, la relación con la disminución de la dosis fue indeterminada; en ambos, los pacientes habían estado recibiendo dosis de 3 mg diarios antes de la convulsión. La duración del uso en los 8 casos mencionados varió entre 4 y 22 semanas. Ocasionalmente se recibieron informes voluntarios de pacientes que presentaron convulsiones mientras realizaban, aparentemente, la disminución gradual de la dosis de XANAX. El riesgo de convulsiones sería mayor 24-72 horas después de la discontinuación (ver el esquema recomendado de disminución gradual y discontinuación en POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Estado epiléptico y su tratamiento

El sistema de notificación voluntaria de eventos adversos muestra que se informaron convulsiones por abstinencia asociadas con la discontinuación de XANAX. En la mayoría de los casos sólo se informó una convulsión; no obstante, también se informaron múltiples convulsiones y estado epiléptico.

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 100 ng/ml.

ms

PRIZBA
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



necesarios para prevenir la recidiva, el rebote o los síntomas de abstinencia a lo largo de todo el intervalo de dosificación. En estos casos, se recomienda administrar la misma dosis total dividida en administraciones más frecuentes (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Riesgo de la disminución de la dosis

Pueden producirse reacciones de abstinencia cuando se disminuye la dosis por cualquier motivo. Éstos incluyen disminución intencional, pero también disminución inadvertida de la dosis (por ejemplo, olvido, internación del paciente). Por lo tanto, la dosis de XANAX debe disminuirse o discontinuarse en forma gradual (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Depresión del SNC y alteración del desempeño

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 u otros fármacos depresores del SNC durante el tratamiento con XANAX.

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 quedara embarazada durante el tratamiento con este fármaco, 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 fármacos 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 con potencial fértil esté embarazada cuando se instituye el tratamiento. Se debe aconsejar a las pacientes que si quedaran embarazadas durante el tratamiento o si están planeando un embarazo deben comunicarse con su médico acerca de la conveniencia de discontinuar el tratamiento.

Interacción del alprazolam con fármacos que inhiben el metabolismo a través del citocromo P4503A

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 (ver CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES - INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS)

PRECAUCIONES

General

Suicidio

Como ocurre con otros medicamentos psicotrópicos, se debe tener especial cuidado en lo que respecta a la administración del fármaco y el tamaño de la prescripción para aquellos pacientes severamente deprimidos o a aquellos en quienes existen razones para esperar ideas o planes suicidas. El trastorno de angustia (trastorno de pánico) se ha asociado con trastornos depresivos primarios y mayores, y aumento de los informes de suicidio en pacientes no tratados.

Manía

Se han informado episodios de hipomanía y manía asociados a la administración de Xanax en pacientes con depresión.

Efecto uricosúrico

El alprazolam tiene un efecto uricosúrico débil. Aunque se informó que otras medicaciones con efecto uricosúrico débil pueden causar insuficiencia renal aguda, no se informaron casos de insuficiencia renal aguda atribuibles al tratamiento con XANAX.

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

M



Uso en pacientes con enfermedades concomitantes

Se recomienda limitar la dosis a la menor dosis efectiva posible para impedir el desarrollo de ataxia o sedación excesiva, que podrían ser problemas particulares en ancianos o pacientes debilitados. (Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). Deben observarse las precauciones habituales en el tratamiento de pacientes con disfunción renal, hepática o pulmonar. Se informaron casos fatales en pacientes con enfermedad pulmonar severa poco tiempo después del inicio del tratamiento con XANAX. Se observó una disminución de la velocidad de eliminación sistémica de alprazolam (es decir, vida media plasmática aumentada) en pacientes con hepatopatía alcohólica y obesos que recibieron XANAX (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Para garantizar la segura y efectiva administración de benzodiazepinas, la información e instrucciones siguientes deben ser dadas a los pacientes:

1. Informar al médico sobre consumo de alcohol y/o medicinas que esté tomando en ese momento, incluyendo fármacos que pueda comprar sin prescripción. No debe ingerirse alcohol durante el tratamiento con benzodiazepinas.
2. 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 de la medicación.
3. Informar al médico si está amamantando.
4. No manejar un automóvil u operar maquinarias potencialmente peligrosas, hasta no asegurarse cómo se comporta con la medicación.
5. No aumentar la dosis aunque se piense que la droga no produce efecto, sin antes consultar al médico. Las benzodiazepinas, incluso cuando su uso está recomendado, pueden producir dependencia emocional y física.
6. No discontinuar abruptamente o disminuir la dosis del medicamento, sin consultar al médico, ya que pueden manifestarse síntomas de abstinencia de la droga.

Información adicional para los trastornos de angustia (trastornos de pánico):

El uso de XANAX en dosis mayores de 4 mg/día, a menudo necesario para tratar el trastorno de angustia (trastorno de pánico), se acompaña de riesgos que se deben considerar cuidadosamente. Cuando se utiliza en dosis mayores a 4 mg/día, que podrían requerirse para el tratamiento o no, Xanax tiene el potencial de provocar severa dependencia emocional y física en algunos pacientes y éstos pueden tener muchas dificultades para discontinuar el tratamiento. En dos estudios controlados de 6 a 8 semanas de duración, en los que se midió la capacidad de los pacientes para discontinuar la medicación, 7 a 29% de los tratados con XANAX no discontinuaron completamente el tratamiento. En un estudio controlado de discontinuación post-comercialización en pacientes con trastorno de angustia (trastorno de pánico), los tratados con dosis de XANAX superiores a 4 mg/día tuvieron mayores dificultades para disminuir gradualmente la dosis hasta cero que aquellos tratados con menos de 4 mg/día. En todos los casos es importante que su médico la ayude a discontinuar la medicación en forma cuidadosa y segura para evitar el uso excesivamente prolongado de Xanax.

Además, con la utilización del medicamento durante períodos más largos y con dosis más altas de 4 mg/día se incrementarían los síntomas de abstinencia cuando se discontinúa la medicación. Estos son generalmente menores, pero pueden aparecer convulsiones, especialmente si la dosis se reduce muy rápidamente o si se discontinúa la medicación muy abruptamente. Las convulsiones pueden poner en peligro su vida.

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 la buena práctica médica.

INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS

Utilización con otros depresores del SNC

MS

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Si los comprimidos de XANAX se combinan con otros agentes psicotrópicos o fármacos anticonvulsivos, se debe considerar cuidadosamente la farmacología de los agentes a utilizar, particularmente con compuestos que podrían potenciar la acción de las benzodiazepinas. Los fármacos de esta clase, incluido el alprazolam, producen efectos depresores aditivos sobre el SNC cuando se administran en forma concomitante con otras medicaciones psicotrópicas, anticonvulsivas, antihistamínicos, etanol y otros fármacos con acciones depresoras sobre el SNC.

Utilización con imipramina y desipramina

Se informó que las concentraciones plasmáticas de imipramina y desipramina en estado de equilibrio aumentan en promedio un 31% y un 20%, respectivamente, con la administración concomitante de XANAX Comprimidos en dosis de hasta 4 mg/día. Se desconoce la significación clínica de estos cambios.

Fármacos que inhiben el metabolismo de alprazolam 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 (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS). En consecuencia, debe evitarse la administración de alprazolam en pacientes que reciben inhibidores muy potentes del CYP3A. 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 del CYP3A.

Inhibidores potentes de CYP3A

Antifúngicos azólicos: El ketoconazol y el itraconazol son inhibidores potentes de CYP3A y se demostró *in vivo* que aumentan las concentraciones plasmáticas de alprazolam 3,98 y 2,70 veces, respectivamente. No se recomienda la administración concomitante de alprazolam con estos agentes. Otros agentes antifúngicos azólicos también se deben considerar inhibidores potentes del CYP3A y no se recomienda su administración concomitante con alprazolam (ver CONTRAINDICACIONES).

Fármacos con actividad inhibidora del CYP 3A demostrada en estudios clínicos que incluían alprazolam (se recomienda proceder con precaución y la debida consideración de la disminución apropiada de la dosis de alprazolam durante la administración concomitante con los siguientes fármacos):

- Nefazodona: La coadministración con nefazodona aumentó dos veces la concentración de alprazolam.
- Fluvoxamina: La coadministración con fluvoxamina duplicó aproximadamente la concentración plasmática máxima de alprazolam, disminuyó la depuración un 49%, aumentó la vida media un 71% y disminuyó el desempeño psicomotor medido.
- Cimetidina: La coadministración de cimetidina aumentó la concentración plasmática máxima de alprazolam un 86%, disminuyó la depuración un 42% y aumentó la vida media un 16%.

Fármacos con actividad inhibidora del CYP 3A de posible significación clínica demostrada en estudios clínicos que incluían alprazolam (se recomienda proceder con precaución durante la administración concomitante con alprazolam):

MS

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



- **Fluoxetina:** La administración conjunta de fluoxetina y alprazolam aumenta las concentraciones plasmáticas máximas del alprazolam en un 46%, disminuye el clearance en un 21%, incrementa la vida media en un 17% y disminuye el rendimiento psicomotor.
- **Propoxifeno:** La administración conjunta de propoxifeno y alprazolam disminuye la concentración plasmática de alprazolam en alrededor del 6%, retarda la eliminación en un 38% e incrementa la vida media del mismo en un 58%.
- **Anticonceptivos orales:** La administración conjunta de anticonceptivos con alprazolam aumenta la concentración plasmática máxima de alprazolam en un 18%, disminuye la eliminación en alrededor de un 22% e incrementa la vida media en un 29%.

Fármacos y otras sustancias inhibitoras con actividad inhibitora de CYP 3A demostrada en estudios clínicos que incluyeron benzodiazepinas metabolizadas en forma similar al alprazolam o en estudios in vitro con alprazolam u otras benzodiazepinas (se recomienda proceder con precaución durante la administración concomitante con alprazolam):

Los datos disponibles de estudios clínicos de benzodiazepinas diferentes al alprazolam sugieren una posible interacción medicamentosa con alprazolam para los siguientes fármacos: diltiazem, isoniazida, antibióticos macrólidos del tipo de la eritromicina y claritromicina y con jugo de frutas.

Los datos extraídos de estudios *in-vitro* con alprazolam sugirieron una posible interacción con sertralina y paroxetina. No obstante, los datos de un estudio de interacción medicamentosa *in vivo* que incluyó una dosis única de 1 mg de alprazolam y una dosis en estado de equilibrio de sertralina (50 a 150 mg/día) no revelaron ningún cambio clínicamente significativo en la farmacocinética de alprazolam.

Los datos extraídos de estudios *in vitro* con otras benzodiazepinas sugirieron una posible interacción con: ergotamina, ciclosporina, amiodarona, nicardipina y nifedipina. Se recomienda proceder con precaución durante la coadministración de cualquiera de estos fármacos con alprazolam (ver ADVERTENCIAS).

Fármacos con actividad inductora de CYP 3A demostrada

La carbamazepina puede aumentar el metabolismo de alprazolam y, por lo tanto, disminuir sus niveles plasmáticos.

Interacciones con pruebas de laboratorio

Aunque ocasionalmente se informaron 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

No fueron observadas evidencias sobre el potencial carcinogénico en ratas durante estudios de bioensayos durante 2 años con alprazolam en dosis de hasta 30 mg/kg/día (150 veces la dosis diaria recomendada en seres humanos de 10 mg/día) y en ratones con dosis de hasta 10 mg/kg/día (50 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos).

El alprazolam no fue mutagénico, en la prueba de micronúcleo de rata en dosis de hasta 100 mg/kg, 500 veces mayor que la dosis diaria recomendada en seres humanos de 10 mg/día. El alprazolam tampoco fue mutagénico *in vitro* en el Ensayo de Daño del ADN/Separación Alcalina o la Prueba de Ames.

El alprazolam no produjo alteración de la fertilidad en ratas en dosis de hasta 5 mg/kg/día, 25 veces mayor que la dosis diaria recomendada en seres humanos de 10 mg/día.

Embarazo

Efectos teratogénicos: Categoría D para el embarazo: (ver ADVERTENCIAS).

Efectos no teratogénicos: Debe tenerse en cuenta que el niño nacido de una madre que estaba recibiendo benzodiazepinas podría tener algún riesgo de síntomas de abstinencia del fármaco durante el período posnatal. También se informaron hipotonía y problemas respiratorios neonatales en hijos de madres que habían recibido benzodiazepinas.

PRIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

10

Trabajo de parto y parto

XANAX no tiene una indicación establecida para el trabajo de parto y el parto.

Lactancia

Las benzodicepinas se excretan en la leche humana. Se presume que el alprazolam también. Se informó que la administración crónica de diazepam en madres que amamantan produce letargo y descenso de peso en sus hijos. Como regla general, las madres tratadas con Xanax no deben amamantar.

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

Los ancianos pueden ser más sensibles a los efectos de las benzodicepinas. Este grupo presenta concentraciones plasmáticas más elevadas de alprazolam debido a la disminución de la depuración del fármaco en comparación con poblaciones más jóvenes que recibieron las mismas dosis. Debe utilizarse la menor dosis efectiva de XANAX en ancianos para impedir el desarrollo de ataxia o sedación excesiva (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Precauciones para manejar y trabajar con maquinaria.

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

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos secundarios de Xanax (Alprazolam) se observan al comienzo del tratamiento y habitualmente desaparecen con la continuidad del mismo. En el paciente tratado habitualmente, los efectos secundarios más comunes son debidos a una extensión de la actividad farmacológica del alprazolam, por ejemplo, somnolencia y aturdimiento.

Los datos que se mencionan en las dos tablas que se presentan a continuación son estimaciones de la incidencia de eventos clínicos indeseables en pacientes que participaron en las siguientes condiciones clínicas: estudios clínicos controlados con placebo de duración relativamente breve (es decir, cuatro semanas) con dosis de hasta 4 mg/día de XANAX (para el manejo de trastornos de ansiedad o el alivio a corto plazo de los síntomas de ansiedad) y estudios clínicos controlados con placebo de corto plazo (hasta diez semanas) con dosis de hasta 10 mg/día de XANAX en pacientes con trastorno de angustia (trastorno de pánico), con agorafobia o sin ella.

Estos datos no se pueden utilizar para predecir con exactitud la incidencia de eventos indeseables durante la práctica clínica habitual, donde las características de los pacientes y otros factores a menudo difieren de los observados en los estudios clínicos. Estas cifras no pueden compararse con las obtenidas de otros estudios clínicos que involucraron productos relacionados y placebo debido a que cada ensayo farmacológico se lleva a cabo bajo un conjunto de condiciones diferentes.

No obstante, la comparación de las cifras citadas puede brindar al médico que prescribe cierta base para calcular las contribuciones relativas del fármaco y de factores no farmacológicos a la incidencia de eventos indeseables en la población estudiada. Incluso este uso debe encararse con precaución, debido a que un fármaco puede aliviar un síntoma en un paciente pero inducirlo en otros. (Por ejemplo, un ansiolítico puede aliviar la sequedad de boca [un síntoma de ansiedad] en algunos sujetos, pero inducirla [un evento indeseable] en otros.)

M



Además, para los trastornos de ansiedad, las cifras mencionadas pueden brindar al médico que prescribe una indicación de la frecuencia con la cual sería necesaria una intervención médica (por ejemplo, mayor vigilancia, disminución de la dosis o discontinuación del tratamiento farmacológico debido al evento clínico indeseable).

Eventos adversos emergentes del tratamiento informados en estudios controlados con placebo de trastornos de ansiedad

TRASTORNOS DE ANSIEDAD

	Incidencia de síntomas emergentes del tratamiento†		Incidencia de intervenciones debidas a lo síntomas
	<u>XANAX</u> 565	<u>PLACEBO</u> 505	<u>XANAX</u> 565
Número de pacientes			
% de pacientes que informaron:			
<u>Sistema nervioso central</u>			
Somnolencia	41,0	21,6	15,1
Sensación de vacío en la cabeza	20,8	19,3	1,2
Depresión	13,9	18,1	2,4
Cefalea	12,9	19,6	1,1
Confusión	9,9	10,0	0,9
Insomnio	8,9	18,4	1,3
Nerviosismo	4,1	10,3	1,1
Síncope	3,1	4,0	*
Mareos	1,8	0,8	2,5
Acatisia	1,6	1,2	*
Cansancio/Somnolencia	*	*	1,8
<u>Aparato gastrointestinal</u>			
Sequedad de boca	14,7	13,3	0,7
Constipación	10,4	11,4	0,9
Diarrea	10,1	10,3	1,2
Náuseas/vómitos	9,6	12,8	1,7
Aumento de la salivación	4,2	2,4	*
<u>Sistema cardiovascular</u>			
Taquicardia/palpitaciones	7,7	15,6	0,4
Hipotensión	4,7	2,2	*
<u>Síntomas sensoriales</u>			
Visión borrosa	6,2	6,2	0,4
<u>Sistema musculoesquelético</u>			
Rigidez	4,2	5,3	*
Temblor	4,0	8,8	0,4
<u>Síntomas cutáneos</u>			
Dermatitis/alergia	3,8	3,1	0,6
<u>Otros</u>			
Congestión nasal	7,3	9,3	*
Aumento de peso	2,7	2,7	*
Descenso de peso	2,3	3,0	*

*Ninguno informado.

†Se incluyen eventos informados por 1% o más de los pacientes tratados con XANAX

Además de los eventos indeseables relativamente frecuentes (es decir, con una frecuencia mayor de 1%) que se enumeran en la tabla, se informaron los siguientes eventos adversos en asociación con el uso de benzodiazepinas: distonía, irritabilidad, dificultades en la concentración, anorexia, amnesia transitoria o alteración de la memoria, pérdida de la coordinación, fatiga, convulsiones, sedación, dificultad para hablar.

PRIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



ictericia, debilidad musculoesquelética, prurito, diplopía, disartria, cambios en la libido, irregularidades menstruales, incontinencia y retención urinaria.

Eventos adversos emergentes del tratamiento informados en estudios controlados con placebo de trastorno de angustia (trastorno de pánico)

TRASTORNO DE ANGUSTIA (TRASTORNO DE PÁNICO)

Incidencia de síntomas emergentes del tratamiento*

	<u>XANAX</u>	<u>PLACEBO</u>
Número de pacientes	1388	1231
% de pacientes que informaron:		
<u>Sistema nervioso central</u>		
Somnolencia	76,8	42,7
Fatiga y cansancio	48,6	42,3
Alteración de la coordinación	40,1	17,9
Irritabilidad	33,1	30,1
Alteración de la memoria	33,1	22,1
Sensación de vacío en la cabeza/Mareos	29,8	36,9
Insomnio	29,4	41,8
Cefalea	29,2	35,6
Trastornos cognitivos	28,8	20,5
Disartria	23,3	6,3
Ansiedad	16,6	24,9
Movimientos involuntarios anormales	14,8	21,0
Disminución de la libido	14,4	8,0
Depresión	13,8	14,0
Estado de confusión	10,4	8,2
Contracciones musculares	7,9	11,8
Libido aumentada	7,7	4,1
Cambio en la libido (no especificado)	7,1	5,6
Debilidad	7,1	8,4
Trastornos del tono muscular	6,3	7,5
Síncope	3,8	4,8
Acatisia	3,0	4,3
Agitación	2,9	2,6
Desinhibición	2,7	1,5
Parestesia	2,4	3,2
Locuacidad	2,2	1,0
Alteraciones vasomotoras	2,0	2,6
Desrealización	1,9	1,2
Sueños anormales	1,8	1,5
Temor	1,4	1,0
Sensación de calor	1,3	0,5
<u>Aparato gastrointestinal</u>		
Disminución de la salivación	32,8	34,2
Constipación/Estreñimiento	26,2	15,4
Náuseas/Vómitos	22,0	31,8
Diarrea	20,6	22,8
Molestias abdominales	18,3	21,5
Aumento de la salivación	5,6	4,4
<u>Síntomas cardiorrespiratorios</u>		
Congestión nasal	17,4	16,5
Taquicardia	15,4	26,8
Dolor torácico	10,6	18,1
Hiperventilación	9,7	14,5
Infección del tracto respiratorio superior	4,3	3,7
<u>Síntomas sensoriales</u>		
Visión borrosa	21,0	21,4

M

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



Tinnitus	6,6	10,4
<u>Sistema musculoesquelético</u>		
Calambres musculares	2,4	2,4
Rigidez muscular	2,2	3,3
<u>Síntomas cutáneos</u>		
Sudoración	15,1	23,5
Erupción	10,8	8,1
<u>Otros</u>		
Aumento del apetito	32,7	22,8
Disminución del apetito	27,8	24,1
Aumento de peso	27,2	17,9
Descenso de peso	22,6	16,5
Dificultades en la micción	12,2	8,6
Trastornos menstruales	10,4	8,7
Disfunción sexual	7,4	3,7
Edema	4,9	5,6
Incontinencia	1,5	0,6
Infección	1,3	1,7

*Se incluyen eventos informados por 1% de los pacientes tratados con XANAX.

Además de los eventos indeseables relativamente frecuentes (es decir, con una frecuencia mayor de 1%) que se enumeran en la tabla, se informaron los siguientes eventos adversos en asociación con el uso de XANAX: convulsiones, alucinaciones, despersonalización, alteraciones del gusto, diplopía, bilirrubina elevada, enzimas hepáticas elevadas e ictericia.

El trastorno de angustia (trastorno de pánico) se ha asociado con trastornos depresivos mayores primarios y secundarios y con aumento de los informes de suicidio en los pacientes no tratados (ver PRECAUCIONES, General).

Eventos adversos informados como motivos de discontinuación durante el tratamiento del trastorno de angustia (trastorno de pánico) en estudios controlados con placebo

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

INCIDENCIA DE SÍNTOMAS EMERGENTES DE DISCONTINUACIONES Porcentaje de 641 pacientes con trastorno de angustia (trastorno de pánico) tratados con XANAX que informaron eventos

<u>Sistema corporal/Evento</u>			
Neurológicos		Gastrointestinales	
Insomnio	29,5	Náuseas/Vómitos	16,5
Sensación de vacío en la cabeza	19,3	Diarrea	13,6
Movimientos involuntarios anormales	17,3	Disminución de la salivación	10,6
Cefalea	17,0	Metabólicos-Nutricionales	
Contracciones musculares	6,9	Descenso de peso	13,3
Alteración de la coordinación	6,6	Disminución del apetito	12,8
Trastornos del tono muscular	5,9		
Debilidad	5,8	Dermatológicos	
Psiquiátricos		Sudoración	14,4
Ansiedad	19,2		
Fatiga y cansancio	18,4	Cardiovasculares	
Irritabilidad	10,5	Taquicardia	12,2
Trastorno cognitivo	10,3		
Alteración de la memoria	5,5	Órganos de los sentidos	

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO DIRECTORA TÉCNICA
AUTORIZADA LEGAL



Depresión
Estado de confusión

5,1
5,0

Visión borrosa

10,0

A partir de los estudios citados no ha sido posible determinar si estos síntomas están claramente relacionados con la dosis y la duración del tratamiento con XANAX en pacientes con trastorno de angustia (trastorno de pánico). También se informaron convulsiones por abstinencia tras la disminución rápida o la discontinuación abrupta de los comprimidos de XANAX (ver ADVERTENCIAS).

Para discontinuar 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 discontinuación 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.

Como con todas las benzodiazepinas, raras veces se informaron reacciones paradójicas 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 fármacos con acción sobre el SNC y/o fueron descritos como sujetos con afecciones psiquiátricas subyacentes. Si se produjera alguno de estos eventos debe discontinuarse el alprazolam. Informes aislados publicados, que involucraron a pequeños números de pacientes, sugirieron que los pacientes con trastorno borderline de la personalidad, 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 discontinuación 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 es posible determinar fácilmente una relación causal con el uso de XANAX. Los eventos informados incluyen: trastorno gastrointestinal, hipomanía, manía, elevaciones de las enzimas hepáticas, hepatitis, insuficiencia hepática, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, edema periférico, hiperprolactinemia, ginecomastia y galactorrea (ver PRECAUCIONES).

ABUSO Y DEPENDENCIA

Dependencia física y psicológica: Se han presentado síntomas de abstinencia similares a aquellos manifestados con sedantes/hipnóticos y alcohol, luego de la discontinuación de las benzodiazepinas, incluido Xanax. Los síntomas pueden variar desde leve disforia e insomnio hasta un síndrome mayor que puede incluir calambres abdominales y musculares, vómitos, sudor, temblor y convulsiones. A menudo es difícil distinguir entre signos y síntomas por abstinencia y la recurrencia de la enfermedad en pacientes en quienes se disminuye la dosis. La estrategia a largo plazo para el tratamiento de estos fenómenos variará con su causa y el objetivo terapéutico. Cuando sea necesario, el manejo inmediato de los síntomas de abstinencia requiere la reinstauración del tratamiento en dosis de XANAX suficientes para suprimir los síntomas. Se informó el fracaso de otras benzodiazepinas para suprimir por completo esos síntomas de abstinencia. Estos fracasos se atribuyeron a tolerancia cruzada incompleta pero también podrían reflejar el uso de un régimen posológico

M3

PRIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



inadecuado de la benzodiacepina de reemplazo o los efectos de medicaciones concomitantes.

Aunque es difícil distinguir entre abstinencia y recurrencia en ciertos pacientes, pueden ser útiles para el diagnóstico la evolución en el tiempo y la naturaleza de los síntomas. Un síndrome de abstinencia típicamente incluye la aparición de nuevos síntomas, tiende a manifestarse hacia el final del período de disminución gradual o poco tiempo después de la discontinuación y disminuirá con el tiempo. En el trastorno de angustia (trastorno de pánico) recurrente, los síntomas similares a los observados antes del tratamiento pueden recidivar en forma temprana o tardía y persistirán.

Si bien la severidad y la incidencia de los fenómenos de abstinencia estarían relacionadas con la dosis y con la duración del tratamiento, se informaron síntomas de abstinencia, incluidas convulsiones, después de tratamientos breves con XANAX en dosis correspondientes al rango recomendado para el tratamiento de la ansiedad (por ejemplo, 0,75 a 4 mg/día). Los signos y síntomas de abstinencia a menudo son más prominentes después de la disminución rápida o la discontinuación abrupta de la dosis. El riesgo de convulsiones por abstinencia podría ser mayor con dosis superiores a 4 mg/día (ver ADVERTENCIAS).

Los pacientes especialmente aquellos con antecedentes de convulsiones o epilepsia, no deben discontinuar en forma abrupta ningún agente depresor del SNC, incluido XANAX. Se recomienda que todos los pacientes tratados con XANAX que requieren una disminución de la dosis deben reducirla en forma gradual, bajo control atento (ver ADVERTENCIAS y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

La dependencia psicológica es un riesgo con todas las benzodiacepinas, incluido XANAX. El riesgo de dependencia psicológica también podría ser mayor con dosis superiores a 4 mg/día y con el uso prolongado, así como en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas. Algunos pacientes han experimentado considerables dificultades para disminuir gradualmente y discontinuar la administración de XANAX, en especial los que recibían dosis mayores por períodos prolongados. Los individuos propensos a las adicciones deben ser controlados atentamente cuando reciben XANAX. Como sucede con todos los ansiolíticos, las prescripciones repetidas deben limitarse a aquellos que se encuentran bajo supervisión médica.

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 benzodiacepinas. Además, se informaron casos fatales en pacientes con sobredosis de una benzodiacepina -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.

La DL₅₀ oral aguda en ratas es 331-2171 mg/kg. Otros experimentos en animales indicaron que puede producirse colapso cardiopulmonar después de dosis intravenosas masivas de alprazolam (mayores de 195 mg/kg; 975 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos de 10 mg/día). Los animales pudieron ser reanimados con ventilación mecánica a presión positiva e infusión intravenosa de bitartrato de noradrenalina (norepinefrina).

Los experimentos en animales han sugerido que la diuresis forzada o la hemodiálisis tendrían escasa utilidad para el tratamiento de la sobredosis.

Tratamiento general de la sobredosis

Los informes de sobredosis de XANAX Comprimidos son limitados. 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. Si se produce hipotensión, se pueden administrar vasopresores. La diálisis tiene utilidad limitada. Como sucede con el manejo de la sobredosis intencional de cualquier fármaco, se debe tener en cuenta que es posible la ingestión de múltiples agentes.

M3

FRIZBERG S.R.L.
M. CECILIA BEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



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 periodo adecuado después del tratamiento. **El médico que prescribe debe conocer el riesgo de convulsiones asociados con el tratamiento con flumazenil, particularmente en personas que han utilizado benzodiazepinas por periodos prolongados y en la sobredosis de antidepresivos tricíclicos.** Se debe consultar el prospecto completo de flumazenil, incluidas las secciones CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES 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 0,25 mg: Envases con 10, 15, 20, 30 y 60 y 1000 comprimidos, siendo el último para uso exclusivo de hospitales.
Xanax 0,50 mg: Envases con 10, 15, 20, 30 y 60 y 1000 comprimidos, siendo el último para uso exclusivo de hospitales.
Xanax 1 mg: Envases con 10, 15, 20, 30 y 60 y 1000 comprimidos, siendo el último para uso exclusivo de hospitales.

“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

Elaborado por:

Pfizer S.R.L., Virrey Loreto 2477 - Ciudad de Buenos Aires - Argentina.
Pfizer Pharmaceuticals LLC, Caguas, Puerto Rico, Estados Unidos.
Pfizer Pharmaceuticals LLC, Barceloneta, Puerto Rico, Estados Unidos.

Directora Técnica: Farmacéutica Sandra B. Maza

Fecha última revisión: .../.../...
LPD: 18/Julio/2013

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL