



Ministerio de Salud
*Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3817

BUENOS AIRES, 17 JUN 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010915-12-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones APOTEX S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto



Ministerio de Salud
*Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3817

150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3817

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º - Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DOFLAME y nombre/s genérico/s ALPRAZOLAM, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por APOTEX S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la



Ministerio de Salud
*Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3817

norma legal vigente.

ARTICULO 5º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-010915-12-1

DISPOSICIÓN N°: **3817**

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



Ministerio de Salud
*Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria*
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°: **3817**

Nombre comercial: DOFLAME

Nombre/s genérico/s: ALPRAZOLAM

País de procedencia: CANADA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto
150/92: CANADA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150 SIGNET DRIVE, LOCALIDAD
DE TORONTO, PROVINCIA DE ONTARIO, PAÍS CANADA; 50 STEINWAY
BOULEVARD, LOCALIDAD DE ETOBICOKE, PROVINCIA DE ONTARIO, CÓDIGO
POSTAL M9W 6Y3, PAÍS CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA
4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: DOFLAME.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria*
A.N.M.A.T.

3817

Clasificación ATC: N05BA12.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD GENERALIZADA (DSM IV). TAMBIEN LA ANSIEDAD (COMO SÍNTOMA) ASOCIADA A DEPRESIÓN. INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANGUSTIA CON O SIN AGORAFOBIA (DSM IV).

Concentración/es: 0.5 mg DE ALPRAZOLAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ALPRAZOLAM 0.5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.5 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 100.0 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 7.18 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 2.2 mg, LACA ALUMINICA AMARILLO OCASO 40% 0.12 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA M-101 19.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30, 60 Y 100 COMPRIMIDOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30, 60 Y 100 COMPRIMIDOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).



Ministerio de Salud
*Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria*
A.N.M.A.T.

3817

País de procedencia: CANADA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: CANADA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150 SIGNET DRIVE, LOCALIDAD DE TORONTO, PROVINCIA DE ONTARIO, PAÍS CANADA; 50 STEINWAY BOULEVARD, LOCALIDAD DE ETOBICOKE, PROVINCIA DE ONTARIO, CODIGO POSTAL M9W 6Y3, PAÍS CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA 4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: DOFLAME.

Clasificación ATC: N05BA12.

§, Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD GENERALIZADA (DSM IV). TAMBIEN LA ANSIEDAD (COMO SÍNTOMA) ASOCIADA A DEPRESIÓN. INADICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANGUSTIA CON O SIN AGORAFOBIA (DSM IV).

Concentración/es: 1.0 mg DE ALPRAZOLAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ALPRAZOLAM 1.0 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.5 mg, LACTOSA MONOHIDRATO



Ministerio de Salud
*Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria*
A.N.M.A.T.

3817

87.185 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 39.0 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 2.2 mg, LACA ALUMINICA INDIGOTINA (AZUL 2) 12-14 % 0.068 mg, LACA ALUMINICA ROJO (D Y C) 30 % 0.044 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30, 60 Y 100 COMPRIMIDOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30, 60 Y 100 COMPRIMIDOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 15°C. Y 30°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

País de procedencia: CANADA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: CANADA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150 SIGNET DRIVE, LOCALIDAD DE TORONTO, PROVINCIA DE ONTARIO, PAÍS CANADA; 50 STEINWAY BOULEVARD, LOCALIDAD DE ETOBICOKE, PROVINCIA DE ONTARIO, CODIGO POSTAL M9W 6Y3, PAÍS CANADA.

5
-



Ministerio de Salud
*Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria*
A.N.M.A.T.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA
4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº: **3817**

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



Ministerio de Salud
*Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria*
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT N°: 3817

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



3817

DOFLAME
ALPRAZOLAM 0,5 y 1 mg
Comprimidos

Venta Bajo Receta Archivada Psico-IV
Industria Canadiense

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido de DOFLAME 0,5 mg contiene:

Alprazolam..... 0,5 mg.
Excipientes: Croscaramelosa Sódica 2,2 mg; Lactosa Monohidrato 100,0 mg; Celulosa Microcristalina M 101 19,5 mg; Celulosa Microcristalina PH 102 7,18 mg; Estearato de Magnesio 0,5 mg; Laca Aluminica Amarillo Ocaso 40% 0,12 mg.

Cada comprimido de DOFLAME 1 mg contiene:

Alprazolam..... 1,0 mg.
Excipientes: Croscaramelosa Sódica 2,2 mg; Lactosa Monohidrato 87,185 mg; Celulosa Microcristalina PH 101 39,0 mg; Estearato de Magnesio 0,5 mg; Laca Aluminica Rojo (D&C) 30% 0,044 mg; Laca Aluminica Indigotina (Azul#2) 12 - 14% 0,068 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Ansiofítico.
Código ATC: N05BA12

INDICACIONES

DOFLAME está indicado en el tratamiento de los trastornos de ansiedad generalizada (DSM-IV). También la ansiedad (como síntoma) asociada a la depresión. Indicado para el tratamiento del Trastorno de angustia con o sin agorafobia. (DSM-IV)

ACCION FARMACOLÓGICA

El Alprazolam es una triazolobenzodiazepina de vida media intermedia. Es un agonista directo de los receptores benzodiazepínicos asociados al complejo-receptor Gaba-A. Su mecanismo de acción exacto se desconoce. Todas las benzodiazepinas causan clínicamente, diversos grados de inhibición de las actividades del SNC dosis dependiente, variando desde una leve disminución de la performance hasta la hipnosis, por aumento o facilitación de la acción inhibitoria del Gaba.

Farmacocinética

El Alprazolam se absorbe en forma completa después de su administración oral y las concentraciones plasmáticas pico se obtienen 1 a 2 horas después de la dosis. Su vida media de eliminación plasmática es de alrededor de 11,2 horas en los adultos sanos (rango 6,3 a 26,9 hs) y de 16,2 horas en ancianos sanos. Su eliminación se realiza por biotransformación hepática mediante reacciones oxidativas y glucuronización. El CYP3A4 podría mediar la oxidación de Alprazolam. Sus dos principales metabolitos son alfa-hidroxi-alprazolam, que tiene la mitad de la actividad de Alprazolam, y una benzofenona inactiva. Durante dosis repetidas, su acumulación es mínima. La concentración plasmática estable se alcanza a los pocos días de comenzado el tratamiento. Al finalizar el mismo, las concentraciones plasmáticas son subclínicas a las 24 horas y desaparecen en 4 o menos días. El Alprazolam y sus metabolitos se eliminan principalmente con la orina. In vitro, el Alprazolam se une en un 80% a las proteínas séricas humanas (principalmente a las albúminas). El alcohol, la insuficiencia hepática y la insuficiencia renal modifican la farmacocinética del Alprazolam. Se registraron cambios en pacientes seniles, obesos en quienes se registró un alargamiento de la vida media promedio de Alprazolam. Ver otras variaciones en "PRECAUCIONES - Interacciones".

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

La dosis óptima de alprazolam se ajusta a la sintomatología del paciente y a la respuesta obtenida. Si fuere necesario, se puede aumentar gradualmente la dosis inicial con relación a la tolerabilidad. El tratamiento debe tener una duración entre 8 y 12 semanas, incluyendo la discontinuidad en caso que el médico considere prolongar su uso. Deberá evaluar la relación riesgo beneficio.

Tratamiento de Trastorno de ansiedad generalizada

La dosis usual inicial es de 0,25 a 0,5 mg tres veces por día, dosis que puede ser aumentada/reducida hasta alcanzar el efecto terapéutico máximo, incrementando de 0,5 mg por día, con intervalos de 3 a 4 días. La dosis máxima diaria para el tratamiento de la ansiedad generalizada es de 4 mg por día.

Farm. Juan Manuel Freire
Co-Director Técnico
APOTEX S.A.

Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC


Yesica Oliveto
Apoderada
APOTEX S.A.



3817

Tratamiento del Trastorno de angustia con o sin agorafobia.

Comenzar el tratamiento con dosis de 0,5 mg tres veces por día, pudiendo incrementarse a razón de 1 mg por día cada 3 ó 4 días. Se aconsejan dosis mayores a 4 mg para permitir la expresión del efecto farmacodinámico total del Alprazolam. La dosis media habitual es de 5 a 6 mg por día, distribuidos en tres tomas iguales. Ocasionalmente, algunos pacientes necesitan 10 mg diarios.

Dosificación en poblaciones especiales

En pacientes ancianos, con enfermedad hepática avanzada y con enfermedades debilitantes, la dosis usual inicial es de 0,25 mg, de 2 a 3 veces por día. Esta dosis puede incrementarse gradualmente si es necesario y si es bien tolerada. Los pacientes ancianos son más sensibles a los efectos de las benzodiazepinas. Si ocurren efectos adversos durante la dosis inicial, ésta debe ser disminuida.

Reducción de la dosis o discontinuación

Las reducciones de la medicación o la interrupción del tratamiento deben hacerse gradualmente, reduciendo la dosis diaria en no más de 0,5 mg cada 3 días. En algunos pacientes puede ser necesario hacerlo más lentamente aún.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a DOFLAME u otras benzodiazepinas o a cualquiera de los componentes de la formulación. Pacientes con glaucoma de ángulo cerrado. Puede usarse en los pacientes con glaucoma de ángulo abierto que reciben el tratamiento adecuado. Tratamiento concomitante con itraconazol y ketoconazol. Miastenia gravis.

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 Alprazolam. Estos incluyen un espectro de síntomas de abstinencia siendo las convulsiones, los más importantes. Incluso después de su utilización por periodos relativamente breves a las dosis recomendadas para el tratamiento de cuadros transitorios de ansiedad y trastornos de ansiedad (es decir, 0,75 a 4,0 mg/día) existe cierto riesgo de dependencia. Los datos del sistema de notificación espontánea sugieren que el riesgo de dependencia y su gravedad son mayores en pacientes tratados con dosis mayores a 4 mg/día y por periodos prolongados (más de 12 semanas). Sin embargo, en un estudio controlado de suspensión posterior a la comercialización en pacientes con trastorno de angustia con o sin agorafobia, 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 alprazolam mayores a 4 mg/día mostraron mayor dificultad para disminuir gradualmente la dosis hasta cero que los tratados con menos de 4 mg/día.

Importancia de la dosis y riesgos de alprazolam como tratamiento para el trastorno de angustia con o sin agorafobia: Debido a que el manejo del trastorno de angustia con o sin agorafobia suele requerir la utilización de dosis diarias promedio superiores a 4 mg de alprazolam, el riesgo de dependencia entre los pacientes podría ser mayor que en aquellos tratados por ansiedad de menor gravedad. La experiencia en estudios de suspensión aleatorizados mostró una elevada tasa de rebote y síntomas de abstinencia en pacientes tratados con alprazolam en comparación con aquellos tratados con placebo.

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

En un estudio clínico controlado en el cual se aleatorizaron 63 pacientes para recibir tratamiento con alprazolam 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 suspensión del tratamiento, pero no fue posible determinar si fueron por retorno de la enfermedad, rebote o abstinencia.

En dos estudios controlados de 6 a 8 semanas de duración, en los que se midió la capacidad de los pacientes para suspender la medicación, del 71% al 93% de los pacientes tratados con Alprazolam disminuyeron gradualmente su tratamiento hasta la suspensión, en comparación con 89% al 96% de los tratados con placebo. En un estudio de suspensión, controlado y posterior a la comercialización realizado en pacientes con trastorno de angustia con o sin agorafobia, la duración

Farm. Juan Manuel Freire
Co-Director Técnico
APOTEX S.A.


Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC


Yesica Oliveto
Apoderada
APOTEX S.A.



del tratamiento (3 meses en comparación con 6 meses) no tuvo efectos sobre la capacidad para disminuir la dosis hasta cero.

Se observaron convulsiones atribuibles a Alprazolam después de la suspensión del medicamento o de la reducción de la dosis en 8 de 1980 pacientes con trastorno de angustia con o sin agorafobia o en sujetos que participaron en estudios clínicos en los que se permitieron dosis mayores a 4 mg/día de alprazolam por más de 3 meses. Cinco de estos casos se produjeron claramente durante la disminución abrupta de la dosis o tras la suspensión de dosis diarias de 2 a 10 mg. Estos casos se produjeron en situaciones en las cuales no hubo una relación clara con la reducción abrupta de la dosis o la suspensión. En un caso se produjeron convulsiones después de la suspensión 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 si bien 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 alprazolam. El riesgo de convulsiones parece ser mayor después de 24 a 72 horas de la suspensión de la dosis.

Estado epiléptico y su tratamiento

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

Ansiedad interdosis

En los pacientes con trastorno de angustia con o sin agorafobia que reciben dosis de mantenimiento, puede desarrollarse ansiedad interdosis y ansiedad matutina, circunstancias que indican el desarrollo de tolerancia o la existencia de un intervalo prolongado entre las dosis. Ambos casos se atribuyen a que la dosis prescrita no es suficiente para mantener niveles plasmáticos por encima del rango necesario para prevenir síntomas de abstinencia, recaídas o rebote. En estas situaciones se recomienda acortar el intervalo interdosis o administrar Alprazolam de liberación controlada.

PRECAUCIONES

Suicidio

Como con cualquier otro psicofármaco, se deben tener las mismas precauciones con el Alprazolam cuando se lo administra a pacientes severamente deprimidos o en aquellos en los cuales pueden existir ideas o planes de suicidio. El trastorno de angustia con o sin agorafobia tiene comorbilidad con el trastorno depresivo mayor.

Es posible combinar el uso de Alprazolam con otros psicotrópicos o anticonvulsivantes; en estos casos considerar cuidadosamente la farmacología de los agentes a emplear, que potencian el efecto de las benzodiazepinas.

En los pacientes ancianos y debilitados, utilizar la menor dosis efectiva para evitar el desarrollo de ataxia o sedación excesiva. Observar precauciones especiales en los pacientes con compromiso de las funciones renal, hepática o pulmonar. El índice de depuración de Alprazolam está disminuido en los pacientes con enfermedad hepática alcohólica y en los obesos.

Se informaron episodios de hipomanía y manía asociados con el uso de Alprazolam en pacientes con depresión.

El Alprazolam tiene un débil efecto uricosúrico.

Interacciones con otras drogas

Uso con otros depresores del SNC

Si alprazolam se debe combinar con otros agentes psicotrópicos o fármacos anticonvulsivos, se debe proporcionar una cuidadosa consideración a la farmacología de los agentes a ser empleados, particularmente con compuestos que puedan potenciar la acción de las benzodiazepinas. Las benzodiazepinas, incluyendo el alprazolam, producen efectos depresivos adicionales del SNC cuando se los administra concomitantemente con otros medicamentos psicotrópicos, anticonvulsivos, antihistamínicos, alcohol u otros fármacos que en sí producen depresión del SNC.

Uso con imipramina y desipramina

Se ha informado que las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de imipramina y desipramina aumentan un promedio de 31% y 20%, respectivamente, por la administración concomitante de los alprazolam en dosis de hasta 4 mg/día. Se desconoce la significancia clínica de estos cambios.

Fármacos que inhiben el metabolismo de alprazolam por medio del citocromo P450 3A1 El paso inicial en el metabolismo de alprazolam es la hidroxilación catalizada por el citocromo P450 3A (CYP3A). Los medicamentos que inhiben esta vía metabólica pueden tener un profundo efecto sobre la eliminación de alprazolam.

Farm. Juan Manuel Freire
Co-Director Técnico
APOTEX S.A.

Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC

Yesica Oliveto
Apoderada
APOTEX S.A.



3817

Fármacos que demostraron ser inhibidores del CYP3A de posible significancia clínica en base a estudios clínicos que involucran a alprazolam (se recomienda precaución durante la administración concomitante con alprazolam)

Fluoxetina: La administración concomitante de fluoxetina con alprazolam aumentó la concentración plasmática máxima de alprazolam en un 46%, disminuyó la depuración en un 21%, aumentó la vida media en un 17% y disminuyó el rendimiento psicomotriz medido.

Propoxifeno: La administración concomitante de propoxifeno disminuyó la concentración plasmática máxima de alprazolam en un 6%, disminuyó la depuración en un 38% y aumentó la vida media en un 58%.

Anticoncepcionales orales: La administración concomitante de anticonceptivos orales aumentó la concentración plasmática máxima de alprazolam en un 18%, disminuyó la depuración en un 22% y aumentó la vida media en un 29%.

Fármacos y otras sustancias que demostraron ser inhibidores de la CYP3A en base a estudios clínicos que involucran a benzodiazepinas metabolizadas de manera similar al alprazolam en base a estudios *in vitro* con alprazolam u otras benzodiazepinas (se recomienda precaución durante la administración concomitante con alprazolam)

Los datos disponibles de estudios clínicos realizados con otras benzodiazepinas diferentes al alprazolam sugieren una posible interacción con alprazolam para los siguientes fármacos: diltiazem, isoniazida, antibióticos macrólidos tales como eritromicina y claritromicina, y jugo de pomelo. Los datos de estudios *in vitro* con alprazolam sugieren las siguientes interacciones posibles: sertralina y paroxetina. Sin embargo, los datos de un estudio de interacción medicamentosa *in vitro* con una dosis única de 1 mg de alprazolam y dosis en estado estacionario de sertralina (50 a 150 mg/día) no revelaron ningún cambio clínicamente significativo en la farmacocinética de alprazolam. Los datos de estudios *in vitro* con otras benzodiazepinas diferentes al alprazolam sugieren una posible interacción con los siguientes fármacos: ergotamina, ciclosporina, amiodarona, nicardipina y nifedipina. Se recomienda precaución durante la administración concomitante de cualquiera de estos fármacos con alprazolam.

Fármacos que demostraron ser inductores del CYP3A

La carbamazepina puede aumentar el metabolismo de alprazolam y por consiguiente, disminuir los niveles plasmáticos de alprazolam.

Interacciones con pruebas de laboratorio

Las benzodiazepinas pueden interferir con las pruebas de captación tiroidea, disminuyendo la captación de iodo radiactivo.

Carcinogénesis y Mutagénesis

No se observó potencial carcinogénico en ratas con dosis de Alprazolam 150 veces superiores a la dosis máxima recomendada en humanos y en ratones con dosis 50 veces mayores. El Alprazolam no fue mutagénico en las pruebas en ratas con dosis 500 veces mayores a la dosis máxima humana.

Embarazo y Reproducción

Efecto teratogénico en el embarazo: categoría D.

Debe considerarse que los niños nacidos de madres que están recibiendo benzodiazepinas pueden sufrir riesgo de síndrome de abstinencia durante el periodo post-natal. También han sido reportados casos de flaccidez neonatal y trastornos respiratorios en niños nacidos cuyas madres se encontraban bajo tratamiento con benzodiazepinas.

Si se utiliza alprazolam 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 el alprazolam pueden 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 empleo en el primer trimestre de gestación. Se debe considerar la posibilidad de que una mujer en edad reproductiva 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 suspender el tratamiento.

Trabajo de parto y alumbramiento

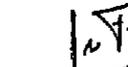
No se ha establecido la utilidad del Alprazolam en el trabajo de parto y el alumbramiento

Lactancia

Las benzodiazepinas se excretan en la leche humana. Se ha informado que la administración crónica de diazepam a madres amamantando provoca letargo y pérdida de peso en los lactantes. Como regla general, las mujeres que deben usar Alprazolam no deben amamantar.

Alprazolam no deberá utilizarse durante el embarazo y lactancia.

Farm. Juan Manuel Freire
Co- Director Técnico
APOTEX S.A.


Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC


Jessica Oliveto
Apoderada
APOTEX S.A.

Empleo en pediatría

No han sido establecidas la seguridad y efectividad del uso de Alprazolam en niños menores de 18 años.

Empleo en geriatría

Las personas ancianas pueden ser más sensibles a los efectos de las benzodiazepinas. Pueden presentar concentraciones plasmáticas de Alprazolam más elevadas debido al clearance reducido del fármaco, comparado con la población joven que recibe la misma dosis. La dosis efectiva más baja de Alprazolam puede ser utilizada en pacientes ancianos para impedir el desarrollo de ataxia y sobredosación.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos colaterales de Alprazolam suelen observarse generalmente al comienzo del tratamiento y habitualmente desaparecen durante el transcurso del mismo. Los eventos adversos más comunes descriptos en los estudios en trastornos de ansiedad fueron: somnolencia, y embotamiento.

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

TRASTORNOS DE ANSIEDAD			
	Trastornos de ansiedad emergentes del tratamiento		Incidencia de intervenciones debidas a los síntomas
	Comprimidos de alprazolam	PLACEBO	Comprimidos de alprazolam
Cantidad de pacientes	565	505	565
% de pacientes que informaron:			
Sistema nervioso central			
Somnolencia	41,0	21,6	15,1
Aturdimiento	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
Sincope	3,1	4,0	*
Mareos	1,8	0,8	2,5
Acalisia	1,6	1,2	*
Cansancio/somnolencia	*	*	1,8
Aparato gastrointestinal			
Sequedad bucal	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	*
Sistema cardiovascular			
Taquicardia/palpitaciones	7,7	15,6	0,4
Hipotensión	4,7	2,2	*
Síntomas sensoriales			
Visión borrosa	6,2	6,2	0,4
Sistema musculoesquelético			
Rigidez	4,2	5,3	*
Temblor	4,0	8,8	0,4
Síntomas cutáneos			
Dermatitis/alergia	3,8	3,1	0,6
Otros			
Congestión nasal	7,3	9,3	*
Aumento de peso	2,7	2,7	*
Descenso de peso	2,3	3,0	*

Además de los eventos indeseables relativamente frecuentes (es decir, con una frecuencia mayor al 1%) que se enumeran en la tabla, se informaron los siguientes eventos adversos en asociación con el uso de benzodiazepinas: distonia, irritabilidad, dificultad 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.

Farm. Juan Manuel Freire
Co-Director Técnico
APOTEX S.A.


Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC


Yesica Oliveto
Apoderada
APOTEX S.A.



3817

Eventos adversos emergentes del tratamiento informado en estudios controlados con placebo de trastorno de angustia con o sin agorafobia

Trastorno de angustia con o sin agorafobia		
	Incidencia de síntomas emergentes del tratamiento	
	Comprimidos de alprazolam	PLACEBO
Cantidad de pacientes	1388	1231
% de pacientes que informaron:		
Sistema nervioso central		
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
Trastorno cognitivo	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
Sincope	3,8	4,8
Acalasia	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
Síntomas gastrointestinales		
Disminución de la salivación	32,8	34,2
Constipación	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
Síntomas cardiorrespiratorios		
Congestión nasal	17,4	16,5
Taquicardia	15,4	26,8
Dolor torácico	10,6	18,1
Hiperventilación	9,7	14,5
Infección de las vías respiratorias superiores	4,3	3,7
Síntomas sensoriales		
Visión borrosa	21,0	21,4
Tinnitus	6,6	10,4
Sistema musculoesquelético		
Calambres musculares	2,4	2,4
Rigidez muscular	2,2	3,3
Síntomas cutáneos		
Sudoración	15,1	23,5
Erupción cutánea	10,8	8,1

Farm. Juan Manuel Freire
Co- Director Técnico
APOTEX S.A.

JMF
Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC

[Signature]
Yesenia Oliveto
Apoderada
APOTEX S.A.



Otros		
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	3,3
Edema	4,9	5,6
Incontinencia	1,5	0,6
Infección	1,3	1,7

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

El trastorno de angustia con o sin agorafobia se ha asociado con trastornos depresivos mayores primarios y secundarios y con aumento de los informes de suicidio en los pacientes no tratados.

Eventos adversos Informados como motivos de suspensión durante el tratamiento del trastorno de angustia con o sin agorafobia en estudios controlados con placebo

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

INCIDENCIA DE SÍNTOMAS EMERGENTES DEL TRATAMIENTO	
Porcentaje de 641 pacientes tratados con Comprimidos Alprazolam que informaron eventos	
Sistema corporal/Evento	
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	
Diarrea	16,5
Náuseas/vómitos	13,6
Disminución de la salivación	10,6
Metabólicos-nutricionales	
Pérdida 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

A partir de los estudios citados no se ha determinado si estos síntomas no se ha determinado si estos síntomas se encuentran claramente relacionados con la dosis y la duración del tratamiento con Alprazolam en pacientes con trastorno de angustia con o sin agorafobia. También se informaron convulsiones por abstinencia tras la disminución rápida o la suspensión abrupta de los Alprazolam.

Al igual que todas las benzodiazepinas, raras veces se informaron reacciones paradójicas como estimulación, aumento de la espasticidad muscular, alteraciones del sueño, alucinaciones y otros

Farm. Juan Manuel Freire
Co-Director Técnico
APOTEX S.A.


Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC


Yesica Oliveto
Apoderada
APOTEX S.A.



3817

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 descriptos como sujetos con afecciones psiquiátricas subyacentes. Se debe suspender el alprazolam si se produjeran algunos de estos eventos. Informes aislados publicados, que involucraron pequeñas cantidades de pacientes, sugirieron que los pacientes con trastorno límite 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 suspensión de alprazolam en pacientes con trastorno de estrés postraumático.

Informes posteriores a la comercialización: Se informaron diversas reacciones adversas en asociación con el uso de Alprazolam desde su lanzamiento en el 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 Alprazolam. Los eventos informados incluyen: elevaciones de las enzimas hepáticas, hepatitis, insuficiencia hepática, síndrome de Stevens-Johnson, hiperprolactinemia, ginecomastia y galactorrea.

SOBREDOSIFICACION

Las manifestaciones incluyen somnolencia, confusión, trastornos de la coordinación, hiporreflexia y coma. Como con otras benzodiazepinas se informaron muertes por sobredosis, asociadas o no con otros depresores del sistema nervioso central, como el alcohol.

La DL₅₀ oral aguda en ratas es de 331 a 2171 mg/kg. Otros experimentos en animales indicaron que puede producirse colapso cardiopulmonar después de dosis intravenosas masivas de alprazolam (mayores a 195mg/kg; 975 veces la dosis máxima recomendada mecánica a presión positiva e infusión intravenosa de birtrato de norepinefrina).

Los experimentos con animales han sugerido que la diuresisforzada o la hemodiálisis tendrían escasa utilidad para tratar la sobredosis.

Tratamiento general por 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, si se produjo hipotensión, se pueden administrar vasopresores. La diálisis tiene utilidad limitada.

El flumazenil es un antagonista específico de los receptores de benzodiazepinas, que está indicado para revertir completa o parcialmente los efectos sedantes de éstas y puede usarse en los casos conocidos o sospechosos de sobredosis por benzodiazepinas. Previamente a su administración se deben asegurar la vía intravenosa y la ventilación pulmonar. El tratamiento con flumazenil es adyuvante pero no es un sustituto del manejo adecuado de las sobredosis de benzodiazepina. Los pacientes tratados con flumazenil deben ser monitoreados un tiempo más prolongado debido al riesgo del retorno de la sedación, o de la depresión respiratoria u otros efectos residuales, ya que la vida media de eliminación de flumazenil (41 a 79 minutos) es más corta que la de Alprazolam. Debe tenerse en cuenta que el tratamiento con flumazenil aumenta el riesgo de desencadenar crisis convulsivas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4-962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4-854-6648 / 4-658-7777

Opcionalmente otros Centros de Intoxicaciones.

Modo de Conservación:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

Presentación:

DOFLAME 0,5 mg: Envases de frascos de Polietileno de Alta Densidad (HDPE) conteniendo 30 y 60 comprimidos. Envase conteniendo 100 comprimidos para Uso Hospitalario Exclusivamente.

DOFLAME 1 mg: Envases de frascos de Polietileno de Alta Densidad (HDPE) conteniendo 30 y 60 comprimidos. Envase conteniendo 100 comprimidos para Uso Hospitalario Exclusivamente.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Farm. Juan Manuel Freire
Co- Director Técnico
APOTEX S.A.


Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC


Yesica Oliveto
Apoderada
APOTEX S.A.

3817



Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. - 150 Signet Drive, Toronto / Etóbicoke Site, 50 Steynway Boulevard, Etóbicoke Ontario, Canadá

Venta bajo receta Archivada Psico-IV

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Fecha de la revisión:

Farm. Juan Manuel Freire
APOTEX S.A.
CO. DT. Jefe QC

Farm. Juan Manuel Freire
Co-Director Técnico
APOTEX S.A.

Yesica Oliveto
Apoderada
APOTEX S.A.

3817



**PROYECTO DE ROTULO
DOFLAME
ALPRAZOLAM 0,5 mg
Comprimidos**

Venta Bajo Receta Archivada Psico-IV

Industria Canadiense

Contenido: 30 Comprimidos en Frascos de Polietileno de Alta Densidad (HDPE)

Fórmula Cualitativa:

Cada comprimido de DOFLAME 0,5 mg contiene:

Alprazolam.....0,5 mg.
Excipientes: Croscarmelosa Sódica; Lactosa Monohidrato; Celulosa Microcristalina M 101; Celulosa Microcristalina PH 102; Estearato de Magnesio; Laca Aluminica Amarillo Ocaso 40%.

Posología:

Ver prospecto adjunto

Modo de Conservación:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Importado por: APOTEX S.A

Bías Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. – 150 Signet Drive, Toronto / Etobicoke Site, 50 Steinway Boulevard, Etobicoke – Ontario – Canada.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:

Farm. Juan Manuel Freire
Co - Directoro Técnico
APOTEX S.A.

Amneris Gatti
Apoderado
APOTEX S.A.



3817

PROYECTO DE ROTULO
DOFLAME
ALPRAZOLAM 0,5 mg
Comprimidos

Venta Bajo Receta Archivada Psico-IV

Industria Canadiense

Contenido: 60 Comprimidos en Frascos de Polietileno de Alta Densidad (HDPE)

Fórmula Cualitativa:

Cada comprimido de DOFLAME 0,5 mg contiene:

Alprazolam.....0,5 mg.
Excipientes: Croscaramelosa Sódica; Lactosa Monohidrato; Celulosa Microcristalina M 101; Celulosa Microcristalina PH 102; Estearato de Magnesio; Laca Aluminica Amarillo Ocaso 40%.

Posología:

Ver prospecto adjunto

Modo de Conservación:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. – 150 Signet Drive, Toronto / Etobicoke Site, 50 Stainway Boulevard, Etobicoke – Ontario – Canada.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:

Farm. Juan Manuel Freire
Co - Directoro Técnico
APOTEX S.A.

Amneris Gatti
Apoderado
APOTEX S.A.



3817

**PROYECTO DE ROTULO
DOFLAME
ALPRAZOLAM 0,5 mg
Comprimidos**

Venta Bajo Receta Archivada Psico-IV

Industria Canadiense

Contenido: 100 Comprimidos en Frascos de Polietileno de Alta Densidad (HDPE)
USO HOSPITALARIO EXCLUSIVAMENTE

Fórmula Cualitativa:

Cada comprimido de DOFLAME 0,5 mg contiene:

Alprazolam.....0,5 mg.
Excipientes: Croscarmelosa Sódica; Lactosa Monohidrato; Celulosa Microcristalina M 101; Celulosa Microcristalina PH 102; Estearato de Magnesio; Laca Aluminica Amarillo Ocaso 40%.

Posología:
Ver prospecto adjunto

Modo de Conservación:
Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. – 150 Signet Drive, Toronto / Etobicoke Site, 50 Steinway Boulevard, Etobicoke – Ontario – Canada.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:

Farm. Juan Manuel Freire
Co - Director Técnico
APOTEX S.A.

Amneris Gatti
Apoderado
APOTEX S.A.



3817

**PROYECTO DE ROTULO
DOFLAME
ALPRAZOLAM 1 mg
Comprimidos**

Venta Bajo Receta Archivada Psico-IV

Industria Canadiense

Contenido: 30 Comprimidos en Frascos de Polietileno de Alta Densidad (HDPE)

Fórmula Cualitativa:

Cada comprimido de DOFLAME 1 mg contiene:

Alprazolam.....1 mg.

Excipientes: Croscarmelosa Sódica; Lactosa Monohidrato; Celulosa Microcristalina PH 101; Estearato de Magnesio; Laca Aluminica Rojo (D&C) 30%; Laca Aluminica Indigotina (Azul#2) 12 - 14%.

Posología:

Ver prospecto adjunto

Modo de Conservación:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. – 150 Signet Drive, Toronto / Etobicoke Site, 50 Steinway Boulevard, Etobicoke – Ontario – Canada.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:

Farm. Juan Manuel Freire
Co - Director Técnico
APOTEX S.A.

Amneris Gatti
Apoderado
APOTEX S.A.



3817

**PROYECTO DE ROTULO
DOFLAME
ALPRAZOLAM 1 mg
Comprimidos**

Venta Bajo Receta Archivada Psico-IV

Industria Canadiense

Contenido: 60 Comprimidos en Frascos de Polietileno de Alta Densidad (HDPE)

Fórmula Cualitativa:

Cada comprimido de DOFLAME 1 mg contiene:

Alprazolam.....1 mg.
Excipientes: Croscarmelosa Sódica; Lactosa Monohidrato; Celulosa Microcristalina PH 101; Estearato de Magnesio; Laca Aluminica Rojo (D&C) 30%; Laca Aluminica Indigotina (Azul#2) 12 - 14%.

Posología:

Ver prospecto adjunto

Modo de Conservación:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. – 150 Signet Drive, Toronto / Etobicoke Site, 50 Steinway Boulevard, Etobicoke – Ontario – Canada.

· Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:

Farm. Juan Manuel Freire
Co - Directoro Técnico
APOTEX S.A.

Amneris Gatti
Apoderado
APOTEX S.A.



**PROYECTO DE ROTULO
DOFLAME
ALPRAZOLAM 1 mg
Comprimidos**

Venta Bajo Receta Archivada Psico-IV

Industria Canadiense

Contenido: 100 Comprimidos en Frascos de Polietileno de Alta Densidad (HDPE)
USO HOSPITALARIO EXCLUSIVAMENTE

Fórmula Cuall-cuantitativa:

Cada comprimido de DOFLAME 1 mg contiene:

Alprazolam.....1 mg.
Excipientes: Croscaramelosa Sódica; Lactosa Monohidrato; Celulosa Microcristalina PH 101; Estearato de Magnesio; Laca Aluminica Rojo (D&C) 30%; Laca Aluminica Indigotina (Azul#2) 12 - 14%.

Posología:

Ver prospecto adjunto

Modo de Conservación:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. – 150 Signet Drive, Toronto / Etobicoke Site, 50 Steinway Boulevard, Etobicoke – Ontario – Canada.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:

Farm. Juan Manuel Freire
Co - Directoro Técnico
APOTEX S.A.

Amneris Gatti
Apoderado
APOTEX S.A.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria*
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-010915-12-1

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3817, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por APOTEX S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DOFLAME

Nombre/s genérico/s: ALPRAZOLAM

País de procedencia: CANADA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: CANADA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150 SIGNET DRIVE, LOCALIDAD DE TORONTO, PROVINCIA DE ONTARIO, PAÍS CANADA; 50 STEINWAY BOULEVARD, LOCALIDAD DE ETOBICOKE, PROVINCIA DE ONTARIO, CÓDIGO POSTAL M9W 6Y3, PAÍS CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: DOFLAME.

Clasificación ATC: N05BA12.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD GENERALIZADA (DSM IV). TAMBIEN LA ANSIEDAD (COMO SÍNTOMA) ASOCIADA A DEPRESIÓN. INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANGUSTIA CON O SIN AGORAFOBIA (DSM IV).

Concentración/es: 0.5 mg DE ALPRAZOLAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ALPRAZOLAM 0.5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.5 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 100.0 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 7.18 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 2.2 mg, LACA ALUMINICA AMARILLO OCASO 40% 0.12 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA M-101 19.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30, 60 Y 100 COMPRIMIDOS, SIENDO EL



Ministerio de Salud
*Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria*
A.N.M.A.T.

ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30, 60 Y 100 COMPRIMIDOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

País de procedencia: CANADA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: CANADA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150 SIGNET DRIVE, LOCALIDAD DE TORONTO, PROVINCIA DE ONTARIO, PAÍS CANADA; 50 STEINWAY BOULEVARD, LOCALIDAD DE ETOBICOKE, PROVINCIA DE ONTARIO, CODIGO POSTAL M9W 6Y3, PAÍS CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA 4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: DOFLAME.

Clasificación ATC: N05BA12.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD GENERALIZADA (DSM IV). TAMBIEN LA ANSIEDAD



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

(COMO SÍNTOMA) ASOCIADA A DEPRESIÓN. INADICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANGUSTIA CON O SIN AGORAFOBIA (DSM IV).

Concentración/es: 1.0 mg DE ALPRAZOLAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ALPRAZOLAM 1.0 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.5 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 87.185 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 39.0 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 2.2 mg, LACA ALUMINICA INDIGOTINA (AZUL 2) 12-14 % 0.068 mg, LACA ALUMINICA ROJO (D Y C) 30 % 0.044 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30, 60 Y 100 COMPRIMIDOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30, 60 Y 100 COMPRIMIDOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 15°C. Y 30°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

País de procedencia: CANADA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: CANADA.



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

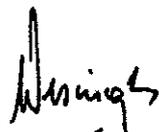
Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150 SIGNET DRIVE, LOCALIDAD DE TORONTO, PROVINCIA DE ONTARIO, PAÍS CANADA; 50 STEINWAY BOULEVARD, LOCALIDAD DE ETOBICOKE, PROVINCIA DE ONTARIO, CODIGO POSTAL M9W 6Y3, PAÍS CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA 4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a APOTEX S.A. el Certificado N° **57175**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 17 JUN 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **3817**


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