



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-4638-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 11 de Mayo de 2018

**Referencia:** 1-0047-0000-001579-14-8

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001579-14-8 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 la Especialidad Medicinal denominada: XANAX / ALPRAZOLAM, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ALPRAZOLAM 0,50 mg – 1 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 la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1°.- Autorízanse los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2017-33481266-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: XANAX / ALPRAZOLAM, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ALPRAZOLAM 0,50 mg – 1 mg, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., anulando los anteriores.

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

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

Expediente N° 1-0047-0000-001579-14-8

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2018.05.11 09:37:22 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.05.11 09:37:23 -0300'



## PROYECTO DE PROSPECTO

### XANAX ALPRAZOLAM Comprimidos

Venta Bajo Receta Archivada (Lista IV)

Industria Argentina

### COMPOSICIÓN

#### XANAX 0,50 mg

Cada comprimido contiene:

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

#### XANAX 1 mg

Cada comprimido contiene:

|                                       |          |
|---------------------------------------|----------|
| Alprazolam                            | 1,00 mg  |
| Lactosa                               | 96,00 mg |
| Celulosa microcristalina              | 24,00 mg |
| Docusato sódico con benzoato de sodio | 0,75 mg  |
| Dióxido de silicio coloidal           | 0,50 mg  |
| Almidón de maíz                       | 6,00 mg  |
| Estearato de magnesio                 | 1,00 mg  |
| Indigo Carmín Laca Aluminica          | 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 asociados con el estrés de todos los días, usualmente, no requieren tratamiento con un ansiolítico. 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.

LLD\_Arg\_USPI\_Sep2013\_Dic2016\_Jan2017\_v3.1

  
IF-2017-33481266-APN-DERM#ANMAT  
PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
página 1 de 19

- **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 ser secundarios a 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 recurrentes. 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 deben 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 alprazolam en plasma 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.

#### 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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -hidroxi-alprazolam en relación con la concentración de alprazolam intacto siempre fueron menores que 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  $\alpha$ -hidroxi-alprazolam, respectivamente. Estas concentraciones tan bajas y las potencias menores del 4-hidroxi-alprazolam y el  $\alpha$ -hidroxi-alprazolam sugieren que es improbable que LLD\_Arg\_USPI\_Sep2013\_Dic2016\_Jan2017\_v3.1

IP-2017-33481266-APN-DERM#ANMAT

Pfizer S.R.L.

Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica

Apoderada Legal

página 2 de 19



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 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 MEDICAMENTOSAS).

Es de esperar que los inductores de CYP3A disminuyan las concentraciones de alprazolam y este efecto ha sido observado *in vivo*. La depuración oral de alprazolam (administrado en una dosis única de 0,8 mg) aumentó desde  $0,90 \pm 0,21$  ml/min/kg a  $2,13 \pm 0,54$  ml/min/kg y el  $t_{1/2}$  de eliminación se redujo (de  $17,1 \pm 4,9$  a  $7,7 \pm 1,7$  h) después de la administración de 300 mg/día de carbamazepina durante 10 días (ver PRECAUCIONES - INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). No obstante, la dosis de carbamazepina utilizada en este estudio fue bastante más baja que las dosis recomendadas (1000-1200 mg/día); se desconoce el efecto con las dosis habituales de carbamazepina.

Las interacciones con los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir) y el alprazolam son complejas y dependientes del tiempo. La administración de dosis bajas de ritonavir a corto plazo (4 dosis de 200 mg) redujo la depuración de alprazolam al 41% de los valores de control, prolongó su vida media de eliminación (valores medios, 30 en comparación con 13 h) y aumentó los efectos clínicos. Sin embargo, luego de una exposición prolongada al ritonavir (500 mg, dos veces al día), la inducción de CYP3A compensó esta inhibición. El AUC y la  $C_{max}$  de alprazolam se redujeron un 12% y 16%, respectivamente, en presencia de ritonavir (ver ADVERTENCIAS - INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

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

LLD\_Arg\_USPI\_Sep2013\_Dic2016\_Jan2017\_v3.1



## 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 períodos de evaluación de estos estudios de 4 semanas, de acuerdo con los resultados de los siguientes instrumentos psicométricos: Impresiones globales del médico, Escala de ansiedad de Hamilton, Síntomas Objetivo, Impresiones globales del paciente y Escala de autoevaluación de síntomas.

### Trastorno de angustia (trastorno de pánico)

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

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

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION

La dosis debe ser individualizada para el máximo efecto positivo. 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.

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

### 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 administrada dos o tres veces por día. Esta puede ser incrementada gradualmente si es necesario y si es tolerada. Si ocurren 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 administrada 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, administrada en dosis divididas. Se debe utilizar la menor dosis efectiva posible y se debe reevaluar frecuentemente la necesidad de continuar el tratamiento. El riesgo de dependencia puede aumentar con la dosis y la duración del tratamiento.

En todos los pacientes, la dosis se debe disminuir gradualmente cuando se interrumpa el tratamiento o se reduzca la posología diaria. Aunque no se hayan recogido datos en forma sistemática para apoyar un esquema de interrupción específico, se sugiere disminuir la posología diaria en no más de 0,5 mg cada 3 días.

IF-2017-33481266-APN-DERM#ANMAT

PFIZER S.R.L.

Verónica Paula Simunic

Co-Directora Técnica

Apoderada Legal



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

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

### Disminución de la dosis

Se debe evitar la interrupción 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 interrumpe el tratamiento o cuando se reduce la posología diaria. Aunque no se hayan recogido datos en forma sistemática para apoyar un esquema de interrupción específico, se sugiere disminuir la posología diaria en no más de 0,5 mg cada 3 días. Algunos pacientes pueden requerir una disminución aún más lenta.

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 posología previo e intentar, únicamente después de la estabilización, un esquema de interrupción más lento. En un LLD\_Arg\_USPI\_Sep2013\_Dic2016\_Jan2017\_v3.1

# ORIGINAL



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

### **Posología en poblaciones especiales**

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

### **CONTRAINDICACIONES**

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

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) (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES - INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

### **ADVERTENCIAS**

#### **Riesgos del uso concomitante con opioides**

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

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

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

#### **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 estos, se incluye un espectro de síntomas de abstinencia; las convulsiones son los más importantes (ver ABUSO Y DEPENDENCIA). Incluso después de su utilización por períodos relativamente breves a las dosis 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 gravedad serían mayores en pacientes tratados con dosis mayores que 4 mg/día y por períodos prolongados (más de 12 semanas). Sin embargo, en un estudio controlado post-comercialización de interrupción en pacientes con trastorno de angustia (trastorno de pánico), la duración del tratamiento (3 meses en LLD\_Arg\_USPI\_Sep2013\_Dic2016\_Jan2017\_v3.1



# ORIGINAL



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 que 4 mg/día mostraron mayor dificultad para disminuir gradualmente su dosis hasta cero que los tratados con menos que 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 gravedad. La experiencia en estudios de interrupción 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.


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 al inicio antes de comenzar el tratamiento activo. Por rebote se entiende como un retorno de los síntomas de trastorno de angustia (trastorno de pánico) hasta un nivel de frecuencia sustancialmente mayor o de mayor intensidad que el observado al inicio. 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 el inicio.

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

En dos estudios controlados de 6 a 8 semanas de duración, en los que se midió la capacidad de los pacientes para interrumpir el tratamiento, 71%-93% de los pacientes tratados con XANAX disminuyeron gradualmente su tratamiento hasta la interrupción, en comparación con 89%-96% de los tratados con placebo. En un estudio controlado de interrupción 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 interrupción del tratamiento 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 que 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 interrupción 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 interrupción. En un caso, se produjeron convulsiones después de la interrupción 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 interrupción (ver el esquema recomendado de disminución gradual e interrupción en POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

LLD\_Arg\_USPI\_Sep2013\_Dic2016\_Jan2017\_v3.1

  
IF 2017-33481266-APN-DERM#ANMAT  
PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
página 7 de 19

**Estado epiléptico y su tratamiento**

El sistema de notificación voluntaria de eventos adversos muestra que se informaron convulsiones por abstinencia asociadas con la interrupción de XANAX. En la mayoría de los casos, solo 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 los necesarios para prevenir la recidiva, el rebote o los síntomas de abstinencia a lo largo de todo el intervalo entre dosis. 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. Estos 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 interrumpirse 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 medicamentos 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 queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, se le debe informar sobre el riesgo potencial para el feto. Debido a la experiencia con otros miembros de la clase de las benzodiazepinas, se presume que XANAX puede tener un mayor riesgo de provocar anomalías congénitas cuando se administra a una mujer embarazada durante el primer trimestre. Como el uso de estos medicamentos rara vez es una urgencia, casi siempre debe evitarse su utilización en el primer trimestre de gestación. Se debe considerar la posibilidad de que una mujer en edad fértil esté embarazada cuando se instituye el tratamiento. Se debe aconsejar a las pacientes que si quedan embarazadas durante el tratamiento o si están planeando un embarazo deben comunicarse con su médico acerca de la conveniencia de interrumpir el tratamiento.

**Interacción del alprazolam con fármacos que inhiben el metabolismo a través del citocromo 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. 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 de CYP3A.

LLD\_Arg\_USPI\_Sep2013\_Dic2016\_Jan2017\_v3.1



## **Inhibidores potentes de CYP3A**

Antimicóticos azólicos: el ketoconazol y el itraconazol son inhibidores potentes de CYP3A y se demostró *in vivo* que aumentan las concentraciones plasmáticas del alprazolam 3,98 y 2,70 veces, respectivamente. No se recomienda la administración concomitante de alprazolam con estos agentes. Otros agentes antimicóticos azólicos también se deben considerar inhibidores potentes de 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%.
- Inhibidores de la proteasa del VIH: las interacciones que incluyen inhibidores de la proteasa del VIH (p.ej., ritonavir) y alprazolam son complejas y dependientes del tiempo. Las dosis bajas de ritonavir provocaron un gran deterioro de la depuración de alprazolam, prolongaron su vida media de eliminación y aumentaron los efectos clínicos. Sin embargo, luego de una exposición prolongada al ritonavir, la inducción de CYP3A compensó esta inhibición. Esta interacción requerirá un ajuste de la dosis o la discontinuación del alprazolam.

## Otros fármacos que posiblemente afecten el metabolismo del alprazolam

Otros fármacos que posiblemente afecten el metabolismo del alprazolam por la inhibición de CYP3A se analizan en la sección PRECAUCIONES (ver PRECAUCIONES - INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

## **PRECAUCIONES**

### **General**

#### Suicidio

Como ocurre con otros medicamentos psicotrópicos, se debe tener especial cuidado en lo que respecta a la administración del medicamento y el tamaño de la prescripción para aquellos pacientes gravemente deprimidos o 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 con 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.

#### 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 grave poco tiempo después del inicio del tratamiento con XANAX. Se

LLD\_Arg\_USPI\_Sep2013\_Dic2016\_Jan2017\_v3.1

# ORIGINAL



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 FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

## 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 a los pacientes y los cuidadores sobre los riesgos de sedación y depresión respiratoria potencialmente mortal cuando se administra XANAX junto con opioides y que no deben usar dichos fármacos de forma concomitante excepto que estén supervisados por un profesional médico.
2. Aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria pesada hasta que se hayan determinado los efectos del uso concomitante con opioides [ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS].
3. Informar al médico sobre consumo de alcohol o medicamentos que esté tomando actualmente, incluso los medicamentos de venta sin prescripción. Generalmente, no se debe beber alcohol durante el tratamiento con benzodiazepinas.
4. No se recomienda su uso durante el embarazo. Por ello, informar al médico si está embarazada, o si planea tener un hijo, o si queda embarazada durante la administración del medicamento.
5. Informar al médico si está amamantando.
6. No manejar un automóvil ni operar maquinarias potencialmente peligrosas, hasta no asegurarse de cómo se comporta con la medicación.
7. No aumentar la dosis aunque se piense que "el fármaco ya no produce efecto", sin antes consultar al médico. Las benzodiazepinas, incluso cuando su uso está recomendado, pueden producir dependencia emocional y física.
8. No interrumpir abruptamente ni disminuir la dosis del medicamento sin consultar al médico, ya que pueden manifestarse síntomas de abstinencia del fármaco.

### *Información adicional para pacientes con trastornos de angustia (trastornos de pánico):*

El uso de XANAX en dosis mayores que 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 que 4 mg/día, que podrían requerirse o no para el tratamiento, Xanax tiene el potencial de provocar grave dependencia emocional y física en algunos pacientes y estos pueden tener muchas dificultades para interrumpir el tratamiento. En dos estudios controlados de 6 a 8 semanas de duración, en los que se midió la capacidad de los pacientes para interrumpir la medicación, 7 a 29% de los tratados con XANAX no interrumpieron completamente el tratamiento. En un estudio controlado de interrupción 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 interrumpir 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 interrumpa la medicación. Estos son generalmente menores, pero pueden aparecer convulsiones, especialmente si la dosis se reduce muy rápidamente o si se interrumpe 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 las buenas prácticas médicas.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

LLD\_Arg\_USPI\_Sep2013\_Dic2016\_Jan2017\_v3.1

  
IP-2017-33481266-APN-DERM#ANMAT  
PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
ApoDERada Legal  
página 10 de 19

### Uso con opioides

El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides aumenta los riesgos de depresión respiratoria debido a acciones en distintos sitios de receptores en el SNC que controlan la respiración. Las benzodiazepinas interactúan con el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y los opioides interactúan principalmente con los receptores mu. Cuando las benzodiazepinas y los opioides se combinan, existe la posibilidad de que las benzodiazepinas empeoren significativamente la depresión respiratoria relacionada con los opioides. Limitar la dosis y la duración del uso concomitante de benzodiazepinas y opioides, y monitorear atentamente a los pacientes para detectar signos de depresión respiratoria y sedación.

### Utilización con otros depresores del SNC

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

### Administración con digoxina

Se informó un aumento en las concentraciones de digoxina con la administración de alprazolam, especialmente en personas de edad avanzada (>65 años). Se debe monitorear a los pacientes que reciben alprazolam y digoxina para detectar signos y síntomas relacionados con la toxicidad por digoxina.

### Uso 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 del alprazolam a través del citocromo P450 3A

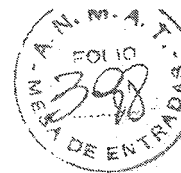
El paso inicial en el metabolismo del alprazolam es la hidroxilación catalizada por el citocromo P450 3A (CYP3A). Los fármacos que inhiben esta vía metabólica pueden tener un profundo efecto sobre la depuración del alprazolam (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS para obtener información sobre otros fármacos de este tipo).

### Fármacos con actividad inhibitoria del CYP 3A de posible significación clínica demostrada en estudios clínicos que incluían alprazolam (se recomienda proceder con precaución durante la coadministración con alprazolam)

- Fluoxetina: la coadministración de fluoxetina y alprazolam aumentó las concentraciones plasmáticas máximas del alprazolam en un 46%, disminuyó la depuración en un 21%, incrementó la vida media en un 17% y disminuyó el rendimiento psicomotor medido.
- Propoxifeno: la coadministración de propoxifeno disminuyó la concentración plasmática máxima de alprazolam en alrededor del 6%, disminuyó la depuración en un 38% e incrementó la vida media en un 58%.
- Anticonceptivos orales: la coadministración de anticonceptivos orales aumentó la concentración plasmática máxima de alprazolam en un 18%, disminuyó la depuración en un 22% e incrementó la vida media en un 29%.

### Fármacos y otras sustancias con actividad inhibitoria del 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 coadministración con alprazolam)

Los datos disponibles de estudios clínicos de benzodiazepinas diferentes al alprazolam sugieren una  
LLD\_Arg\_USPI\_Sep2013\_Dic2016\_Jan2017\_v3.1



posible interacción medicamentosa entre el alprazolam y los siguientes fármacos: diltiazem, isoniazida, antibióticos macrólidos del tipo de la eritromicina y claritromicina y con jugo de pomelo. Los datos extraídos de estudios *in vitro* con alprazolam sugirieron una posible interacción medicamentosa con sertralina y paroxetina. Sin embargo, 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 del alprazolam. Los datos extraídos de estudios *in vitro* con benzodiazepinas distintas del alprazolam sugirieron una posible interacción medicamentosa 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 demostrada del CYP 3A

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

#### Interacciones con pruebas de laboratorio

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

#### Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

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 máxima recomendada en seres humanos de 10 mg/día) y en ratones con dosis de hasta 10 mg/kg/día (50 veces la dosis diaria 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: (ver ADVERTENCIAS).

Este medicamento no deberá utilizarse durante el embarazo. El médico evaluará, si fuera estrictamente necesario, la relación riesgo/beneficio.

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 medicamento durante el período posnatal. También se informaron hipotonía y problemas respiratorios neonatales en hijos de madres que habían recibido benzodiazepinas.

#### Trabajo de parto y parto

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

#### Lactancia

Las benzodiazepinas se excretan en la leche humana. Se presume que el alprazolam, también. Se informó que la administración a largo plazo 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 benzodiazepinas. Este grupo presenta LLD\_Arg\_USPI\_Sep2013\_Dic2016\_Jan2017\_v3.1

concentraciones plasmáticas más elevadas de alprazolam debido a la disminución de la depuración del medicamento 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 FARMACOLOGÍA CLÍNICA 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 medicamentos 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 mareos.

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 a 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 medicamento 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 medicamento 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.)

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 interrupción del tratamiento farmacológico) debido al evento clínico indeseable.

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

#### TRASTORNOS DE ANSIEDAD

|                                | Incidencia de síntomas emergentes del tratamiento† | Incidencia de intervenciones debidas a lo síntomas |     |
|--------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----|
|                                | <u>XANAX</u>                                       | <u>PLACEBO</u>                                     |     |
|                                | <u>XANAX</u>                                       | <u>XANAX</u>                                       |     |
| Número de pacientes            | 565                                                | 505                                                | 565 |
| % de pacientes que informaron: |                                                    |                                                    |     |

LLD\_Arg\_USPI\_Sep2013\_Dic2016\_Jan2017\_v3.1



|                                   |      |      |      |
|-----------------------------------|------|------|------|
| <u>Sistema nervioso central</u>   |      |      |      |
| Somnolencia                       | 41,0 | 21,6 | 15,1 |
| Mareos                            | 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  |
| Acatasia                          | 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 que 1%) que se enumeran en la tabla, se informaron los siguientes eventos adversos en asociación con el uso de benzodicepinas: distonía, irritabilidad, dificultades en la concentración, anorexia, amnesia transitoria o alteración de la memoria, pérdida de la coordinación, fatiga, convulsiones, sedación, dificultad para hablar, ictericia, debilidad musculoesquelética, prurito, diplopía, disartria, cambios en la libido, irregularidades menstruales, incontinencia y retención urinaria.

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

|                                        | 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           |

LLD\_Arg\_USPI\_Sep2013\_Dic2016\_Jan2017\_v3.1

  
 IF-2017-33481266-APN-DERM#ANMAT  
 PFIZER S.R.L.  
 Verónica Paula Simunic  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada Legal  
 página 14 de 19



|                                            |      |      |
|--------------------------------------------|------|------|
| 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                               | 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 |
| 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 que 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

LLD\_Arg\_USPI\_Sep2013\_Dic2016\_Jan2017\_v3.1

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 interrupción durante el tratamiento del trastorno de angustia (trastorno de pánico) en estudios controlados con placebo**

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

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

| <u>Sistema corporal/Evento</u>      |      |                                  |      |
|-------------------------------------|------|----------------------------------|------|
| <b>Neurológicos</b>                 |      | <b>Gastrointestinales</b>        |      |
| Insomnio                            | 29,5 | Náuseas/vómitos                  | 16,5 |
| Mareos                              | 19,3 | Diarrea                          | 13,6 |
| Movimientos involuntarios anormales | 17,3 | Disminución de la salivación     | 10,6 |
| Cefalea                             | 17,0 | <b>Metabólicos-Nutricionales</b> |      |
| 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  | <b>Dermatológicos</b>            |      |
| Debilidad                           | 5,8  | Sudoración                       | 14,4 |
| <b>Psiquiátricos</b>                |      | <b>Cardiovasculares</b>          |      |
| Ansiedad                            | 19,2 | Taquicardia                      | 12,2 |
| Fatiga y cansancio                  | 18,4 | <b>Órganos de los sentidos</b>   |      |
| Irritabilidad                       | 10,5 | Visión borrosa                   | 10,0 |
| Trastorno cognitivo                 | 10,3 |                                  |      |
| Alteración de la memoria            | 5,5  |                                  |      |
| Depresión                           | 5,1  |                                  |      |
| Estado de confusión                 | 5,0  |                                  |      |

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 interrupción abrupta de los comprimidos de XANAX (ver ADVERTENCIAS).

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

Como con todas las benzodiazepinas, raras veces se informaron reacciones paradójales como estimulación, aumento de la espasticidad muscular, alteraciones del sueño, alucinaciones y otros efectos adversos sobre el comportamiento, como agitación, ira, irritabilidad y conducta agresiva u hostil. En

LLD\_Arg\_USPI\_Sep2013\_Dic2016\_Jan2017\_v3.1

# ORIGINAL



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

**Informes posteriores a la comercialización:** se informaron diversas reacciones adversas en asociación con el uso de XANAX desde su lanzamiento al mercado. La mayoría de estas reacciones se informaron a través del sistema de notificación voluntaria de eventos adversos. Debido a la naturaleza espontánea de la notificación de eventos adversos y a la ausencia de controles, no 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, reacción de fotosensibilidad, 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 interrupción de las benzodicepinas, 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 benzodicepinas 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 inadecuado de la benzodicepina 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 interrupción 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 gravedad 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 interrupción 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 interrumpir 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 benzodicepinas, 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 e interrumpir la

LLD\_Arg\_USPI\_Sep2013\_Dic2016\_Jan2017\_v3.1

# ORIGINAL



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 benzodiazepinas. Además, se informaron casos fatales en pacientes con sobredosis de una benzodiazepina, incluido alprazolam y alcohol; los niveles de alcohol observados en algunos de estos pacientes fueron menores que los asociados habitualmente con los casos fatales inducidos por alcohol.

La DL<sub>50</sub> 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 que 195 mg/kg; 975 veces la dosis diaria 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 medicamento, se debe tener en cuenta que es posible la ingestión de múltiples agentes.

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

LLD\_Arg\_USPI\_Sep2013\_Dic2016\_Jan2017\_v3.1

  
E-2017-33481266-APN-DERM#ANMAT  
PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
página 18 de 19

# ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
Xanax, comprimidos

Página 19 de 19



**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**  
**No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

## PRESENTACIÓN

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

Xanax 1 mg: Envases con 30 y 60 comprimidos.

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

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


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

Directora Técnica: Farmacéutica Sandra B. Maza

Fecha de última revisión: .../.../...

LPD: Enero de 2017

LLD\_Arg\_USPI\_Sep2013\_Dic2016\_Jan2017\_v3.1

  
IP-2017-33481266-APN-DERM#ANMAT  
PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
página 19 de 19



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-33481266-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 18 de Diciembre de 2017

**Referencia:** 1579-14-8 PROSPECTO XANAX CERT 43503

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.12.18 09:31:43 -03'00'

Rosa Maria Bisio  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.12.18 09:31:45 -03'00'